(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년07월19일
(11) 등록번호 10-2686868
(24) 등록일자 2024년07월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 235/02 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 235/02 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7023589
(22) 출원일자(국제) 2016년02월12일
심사청구일자 2021년02월10일
(85) 번역문제출일자 2017년08월23일
(65) 공개번호 10-2017-0117092
(43) 공개일자 2017년10월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/017769
(87) 국제공개번호 WO 2016/130927
국제공개일자 2016년08월18일
(30) 우선권주장
62/115,247 2015년02월12일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2012083306 A2
WO2015112792 A1
KR1020190110089 A

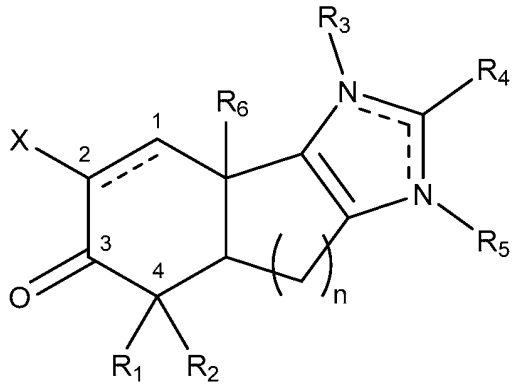
(73) 특허권자
리아타 파마슈티컬즈, 아이엔씨.
미국 텍사스 75063-2648 어빙 게이트웨이 드라이브 2801 스위트 150
(72) 발명자
장, 신
미국, 텍사스 75063-2648, 어빙, 스위트 150, 2801 게이트웨이 드라이브 내
카프라드, 브래들리, 윌리엄
미국, 미시간 48108, 앤 아버, 3985 리서치 파크 드라이브 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 22 항 심사관 : 성다은

(54) 발명의 명칭 **항산화 염증 조절제로서의 이미다졸릴 트리사이클릭 에논**

(57) 요 약

본 명세서에는 화학식 (I)의 화합물이 개시된다:



(I),

상기 식에서 변수는 본 명세서에 정의된다. 그의 약제학적 조성물 또한 제공된다. 일부 측면에서, 본 명세서에 제공되는 화합물 및 조성물은 항산화 염증 조절제로서 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 본 개시는 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물이 염증 및 암과 관련된 질환 및 장애의 치료에 사용되는 방법을 제공한다.

(72) 발명자

리, 치테이스

미국, 미시간 48108, 앤 아버, 3985 리서치 파크 드라이브 내

볼턴, 게리

미국, 미시간 48108, 앤 아버, 3985 리서치 파크 드라이브 내

벤더, 크리스토퍼, 에프

미국, 텍사스 75063-2648, 어빙, 스위트 150, 2801 게이트웨이 드라이브 내

비스닉, 멜리안

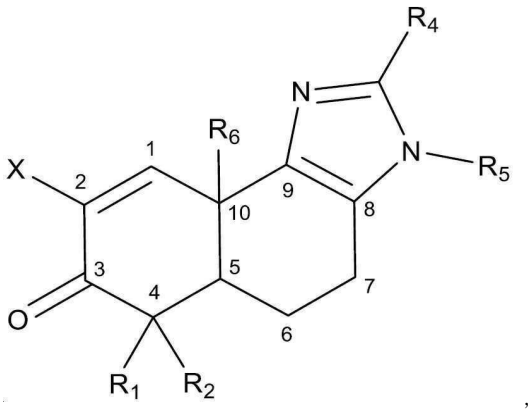
미국, 텍사스 75063-2648, 어빙, 스위트 150, 2801 게이트웨이 드라이브 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염:



,

상기 식에서

X는 -CN 또는 $-C(O)R_a$이며, 여기에서 R_a는 $-NH_2$이고;

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소, 알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$이고;

R_4는 할로 또는 시아노이거나; 또는

알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 적어도 하나의 환 원자가 N인 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; 또는

-알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_1이며, 여기에서 Y_1은 아르알콕시$_{(C\leq12)}$ 또는 이 기의 치환된 버전이고;

R_5는 수소이거나; 또는

알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 적어도 하나의 환 원자가 N인 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; 또는

-아렌디일$_{(C\leq8)}$-Y_3이며, 여기에서 Y_3은 알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 적어도 하나의 환 원자가 N인 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고;

R_6는 메틸 또는 페닐이고;

상기에서 아릴은 부착점으로서 방향족 탄소 원자를 가지며, 상기 탄소 원자는 하나 이상의 6-원 방향족 환 구조의 일부를 형성하고, 여기에서 환 원자는 모두 탄소이며, 탄소 및 수소 이외의 원자로 구성되지 않는 1가 불포화 방향족 기를 지칭하고; 하나 초과의 환이 존재하는 경우, 환은 융합되거나 융합되지 않고; 방향족 환에 부착된 하나 이상의 알킬 및/또는 아르알킬 기의 존재를 금지하지 않고;

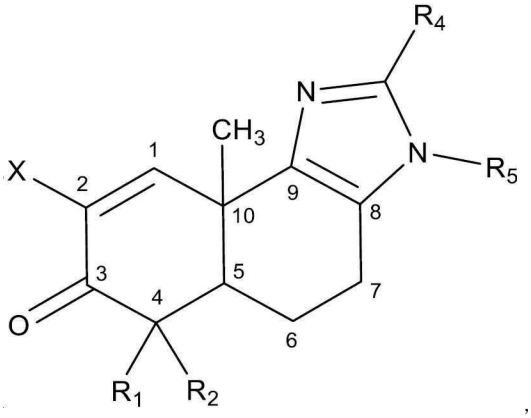
상기에서 헤테로아릴은 방향족 환에 부착된 하나 이상의 알킬 및/또는 아르알킬 기의 존재를 금지하지 않고;

상기 용어들 중 어느 하나가 "치환된" 수식어와 함께 사용되는 경우, 하나 이상의 수소 원자가 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, 또는 $-OC(O)CH_3$에 의해 대체되어 있다.

청구항 2

제1항에 있어서,

하기 화학식에 의해 추가로 정의되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염:



,

상기 식에서

X는 -CN 또는 $-C(O)R_a$이며, 여기에서 R_a는 $-NH_2$이고;

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소, 알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq12}$이고;

R_4는 할로 또는 시아노이거나; 또는

알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 적어도 하나의 환 원자가 N인 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; 또는

-알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_1이며, 여기에서 Y_1은 아르알콕시$_{(C\leq12)}$ 또는 이 기의 치환된 버전이고;

R_5는 수소이거나; 또는

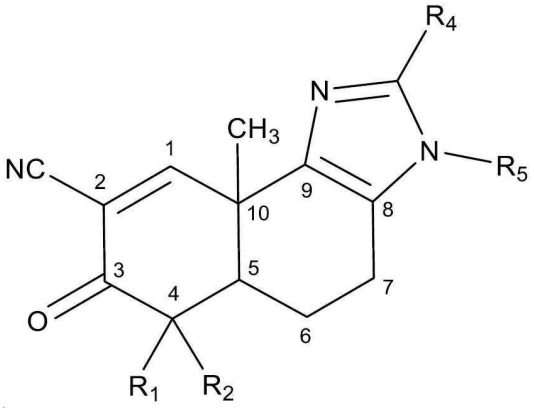
알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 적어도 하나의 환 원자가 N인 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; 또는

-아렌디일$_{(C\leq8)}$-Y_3이며, 여기에서 Y_3은 적어도 하나의 환 원자가 N인 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 이 기의 치환된 버전이다.

청구항 3

제2항에 있어서,

하기 화학식에 의해 추가로 정의되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염:



,

상기 식에서

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소, 알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$이고;

R_4는 할로 또는 시아노이거나; 또는

알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 적어도 하나의 환 원자가 N인 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; 또는

-알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_1이며, 여기에서 Y_1은 아르알콕시$_{(C\leq12)}$ 또는 이 기의 치환된 버전이고;

R_5는 수소이거나; 또는

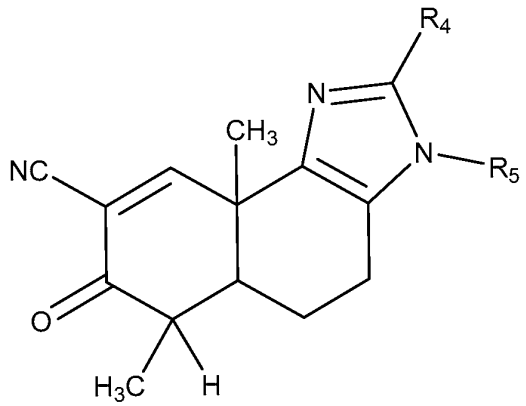
알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 적어도 하나의 환 원자가 N인 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; 또는

-아렌디일$_{(C\leq8)}$-Y_3이며, 여기에서 Y_3은 적어도 하나의 환 원자가 N인 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 이 기의 치환된 버전이다.

청구항 4

제3항에 있어서,

하기 화학식에 의해 추가로 정의되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염:



(VI),

상기 식에서

R_4는 할로 또는 시아노이거나; 또는

알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 적어도 하나의 환 원자가 N인 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; 또는

-알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_1이며, 여기에서 Y_1은 아르알콕시$_{(C\leq12)}$ 또는 이 기의 치환된 버전이고;

R_5는 수소이거나; 또는

알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 적어도 하나의 환 원자가 N인 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; 또는

-아렌디일$_{(C\leq8)}$-Y_3이며, 여기에서 Y_3는 적어도 하나의 환 원자가 N인 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 이 기의 치환된 버전이다.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

X가 시아노인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1이 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R_2가 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R_4가 시아노 또는 할로인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R_4가 알킬$_{(C\leq12)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$, 치환된 아실$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 또는 적어도 하나의 환 원자가 N인 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R_4가 -알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_1인, 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서,

Y_1이 하이드록시 또는 아르알콕시$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R_5가 수소인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R_5가 알킬$_{(C\leq12)}$, 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 치환된 아릴$_{(C\leq12)}$, 또는 적어도 하나의 환 원자가 N인 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R_5가 -아렌디일$_{(C\leq8)}$-Y_3인, 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서,

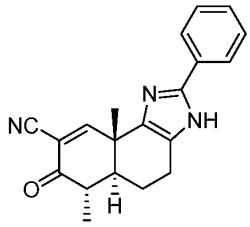
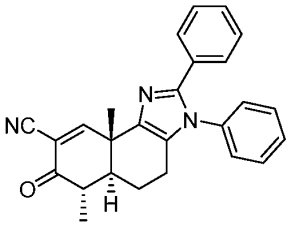
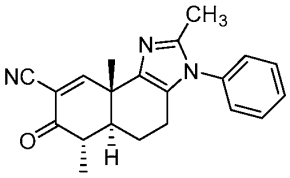
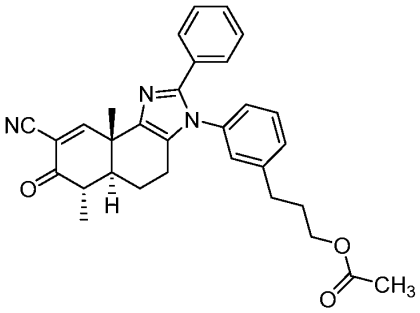
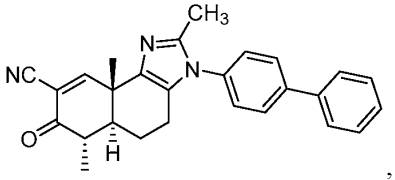
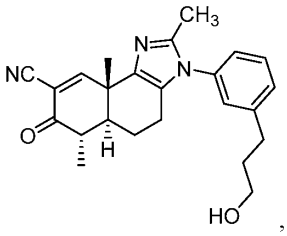
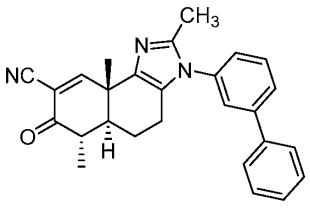
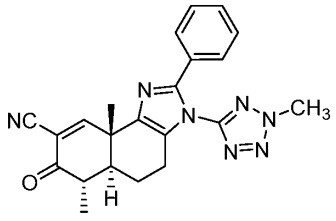
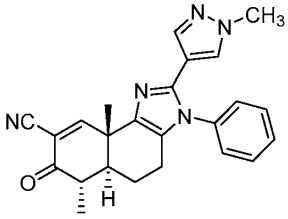
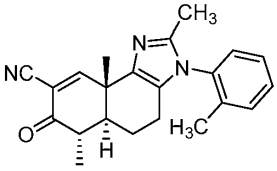
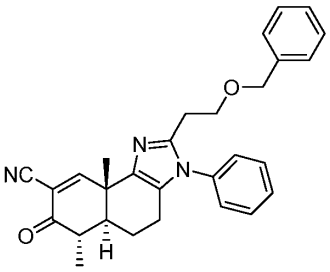
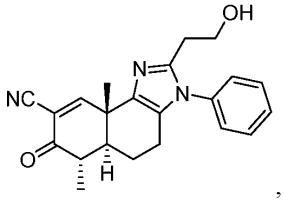
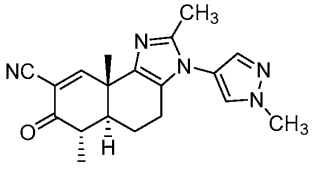
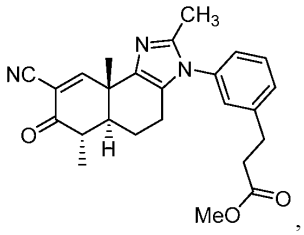
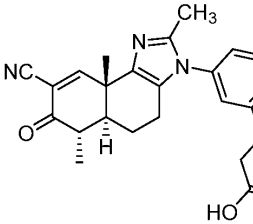
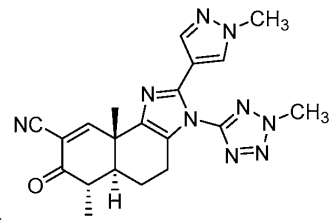
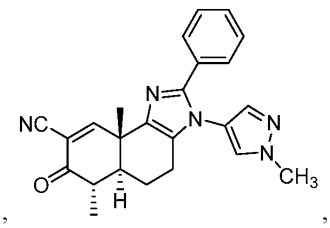
Y_3은 적어도 하나의 환 원자가 N인 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$인, 화합물.

청구항 16

삭제

청구항 17

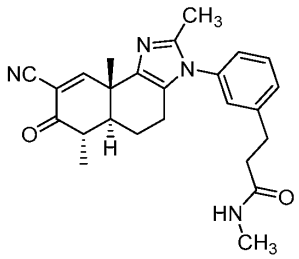
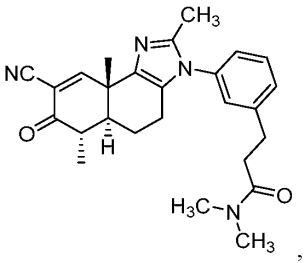
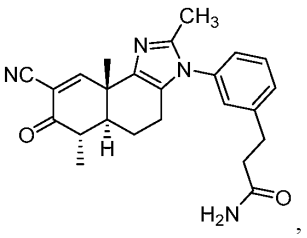
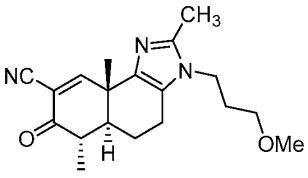
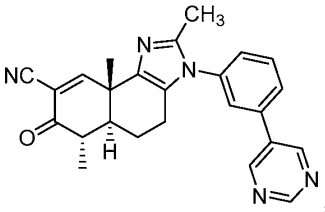
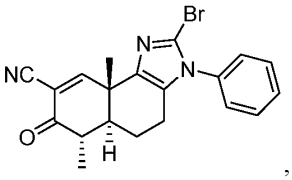
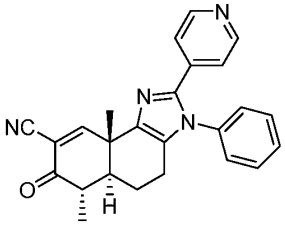
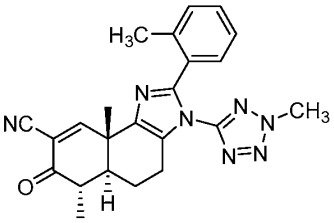
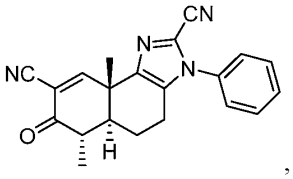
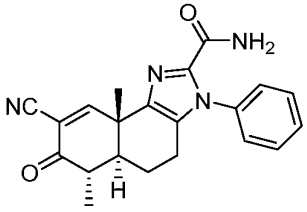
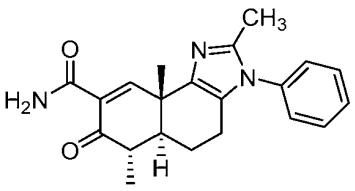
제1항에 있어서,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

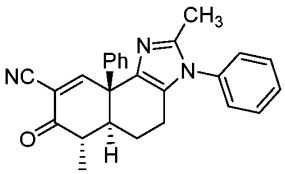
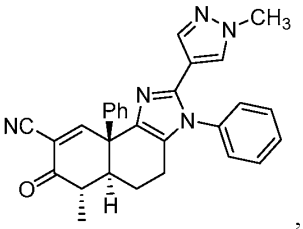
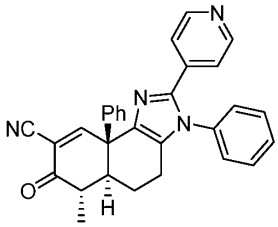

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, 또는

;

또는 상기 화학식 중 어느 하나의 약제학적으로 허용되는 염으로서 추가로 정의되는, 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서,

화학식이


,

, 또는

;

또는 상기 화학식 중 어느 하나의 약제학적으로 허용되는 염으로서 추가로 정의되는, 화합물.

청구항 19

a) 제1항 내지 제4항, 제17항 및 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물; 및

b) 부형제를 포함하는,

염증과 관련된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 염증과 관련된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서,

질환 또는 장애가 환자에서 iNOS 유전자의 과발현을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 21

제19항에 있어서,

질환 또는 장애가 환자에서 COX-2 유전자의 과발현을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제4항, 제17항 및 제18항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 산화질소 생성 저해용 화합물.

청구항 23

치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제4항, 제17항 및 제18항 중 어느 한 항의 화합물.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2015년 2월 12일자로 출원된 미국 가출원 제62/115,247호의 이익을 주장하며, 그의 전체 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0002] 본 발명은 일반적으로 생물학 및 의학 분야에 관한 것이다. 더욱 특히, 그것은 산화 스트레스 및 염증과 관련된 것들과 같은 질환의 치료 및 예방을 위한 화합물, 조성물, 및 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 천연적으로 발생하는 트리터페노이드, 올레아놀산의 항염증 및 항증식 활성은 화학적 개질에 의해 개선되어 왔다. 예를 들어, 2-시아노-3,12-디옥소올레아나-1,9(11)-디엔-28-오산(CDDO) 및 관련 화합물이 개발되어 왔다(문헌[Honda *et al.*, 1997]; 문헌[Honda *et al.*, 1998]; 문헌[Honda *et al.*, 1999]; 문헌[Honda *et al.*, 2000a]; 문헌[Honda *et al.*, 2000b]; 문헌[Honda, *et al.*, 2002]; 문헌[Suh *et al.* 1998]; 문헌[Suh *et al.*, 1999]; 문헌[Place *et al.*, 2003]; 문헌[Liby *et al.*, 2005]). 올레아놀산으로부터 유래된 화합물 또한 다중 단백질 표적의 기능에 영향을 미침으로써 산화 스트레스, 세포 주기 제어, 및 염증에 관련된 몇몇 중요한 세포 신호전달 경로의 활성을 조절하는 것으로 나타났다. 예를 들어, 문헌[Dinkova-Kostova *et al.*, 2005]; 문헌[Ahmad *et al.*, 2006]; 문헌[Ahmad *et al.*, 2008]; 문헌[Liby *et al.*, 2007a] 및 미국 특허 제8,129,429호, 제7,915,402호, 제8,124,799호, 제7,943,778호, 및 제WO 2013/163344호를 참조한다. 메틸 에스테르, 바르독솔론-메틸(CDDO-Me)은 당뇨병성 신증, 만성 신장 질환, 및 암에 대한 치료로서 평가되었다(문헌[Pergola, *et al.*, 2011]; 문헌[Hong, *et al.*, 2012]). 바르독솔론 메틸은 현재 폐동맥 고혈압의 치료에 대해 평가되고 있다(제WO 2015/027206호). 염증 또는 세포 증식과 관련된 질환 또는 장애의 치료를 위해 다른 적응증에 대해 CDDO의 다른 유사체가 개발되고 평가되었다(제WO 2013/163344호 및 문헌[Reisman, *et al.*, 2014]).

[0004] 이들 유망한 특성에도 불구하고, 올레아놀산 유도체는 모두 천연 산물 전구체에 의존한다. 더 단순하고 덜 고가인 시재료를 포함하는 다른 것의 사용은 악천후, 질환, 및 기타 환경 요인으로 인한 이용가능성의 잠재적 결여를 포함하는 공급망-관련 위험을 최소화할 수 있다. 이전의 합성 노력은 트리사이클릭 비스-에논(TBE)으로서 공지된 화합물의 부류를 포함한다(문헌[Honda, *et al.*, 2003]; 문헌[Favaloro, *et al.*, 2002]; 제WO 2008/064133호; 문헌[Honda, *et al.*, 2011]). 이들 TBE 화합물은 A 및 C 환 각각에 하나씩 2개의 시아노 에논 구조를 함유했다. 더 최근에는, 피라졸릴 또는 피리미디닐 기를 가진 트리사이클릭 화합물이 개발되었다(제WO 2012/083306호). 공지의 항산화 염증 조절 화합물의 생물학적 활성 프로파일이 변동되기 때문에, 그리고 이러한 화합물로 치료하거나 예방할 수 있는 매우 다양한 잠재적 질환 및 장애와 더불어 제조 및 공급망 관련 고려사항으로 인해, 새로운 화합물의 추가 개발은 지속적으로 관심의 대상이다.

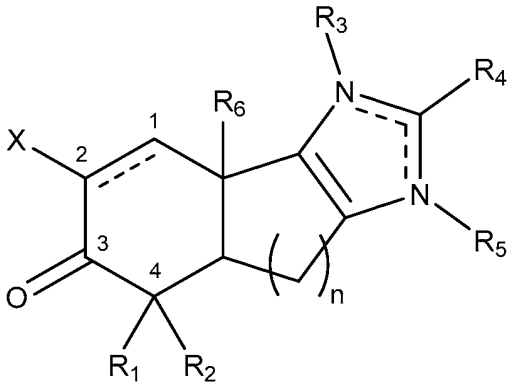
발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 개시는 항염증 및/또는 항산화 특성을 가진 이미다졸릴 트리사이클릭 에논을 포함하는 신규 화합물, 그의 약제학적 조성물, 그의 제조 방법, 및 그의 사용 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 개시의 일 측면에는 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염이 제공된다:

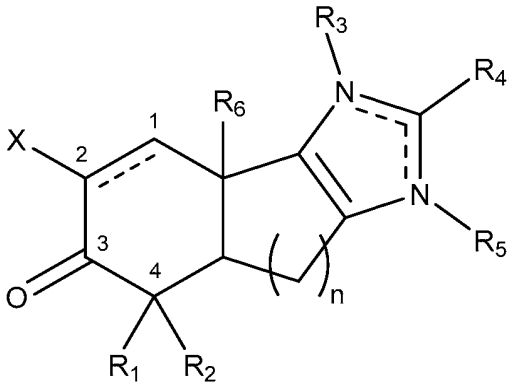


[0007] (I),

[0008] 상기 식에서

[0009] 1 및 2로 표지된 원자는 단일 결합, 이중 결합, 또는 에폭시화 이중 결합에 의해 연결되고; n은 1 또는 2이며; X는 -CN, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이고, 여기에서 R_a는 -OH, $-NH_2$, 알콕시$_{(C\leq6)}$, 알킬아미노$_{(C\leq6)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq6)}$, 또는 $-NHS(O)_2$-알킬$_{(C1-4)}$이며; R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로, 또는 아미노이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; R_1 및 R_2는 함께 알칸디일$_{(C\leq12)}$, 알켄디일$_{(C\leq12)}$, 알콕시디일$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노디일$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고; R_3는 부재하거나, 수소이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이며, 단, R_3는 그것이 결합된 원자가 이중 결합의 일부를 형성하는 경우에 부재하고; R_4는 수소, 하이드록시, 아미노, 할로, 또는 시아노이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; -알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_1이며, 여기에서 Y_1은 하이드록시, 아미노, 할로, 또는 시아노이거나; 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기의 치환된 버전이고; R_5는 부재하거나 수소, 하이드록시, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이며; 단, R_5는 그것이 결합된 원자가 이중 결합의 일부를 형성하는 경우에 부재하거나; -알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_2; -아렌디일$_{(C\leq8)}$-Y_3; 또는 -아렌디일$_{(C\leq8)}$-알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_4이며, 여기에서 Y_2, Y_3, 및 Y_4 는 각각 독립적으로 하이드록시, 아미노, 할로, 시아노, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고; R_6는 알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이다.

[0010] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염에 의해 추가로 정의된다:

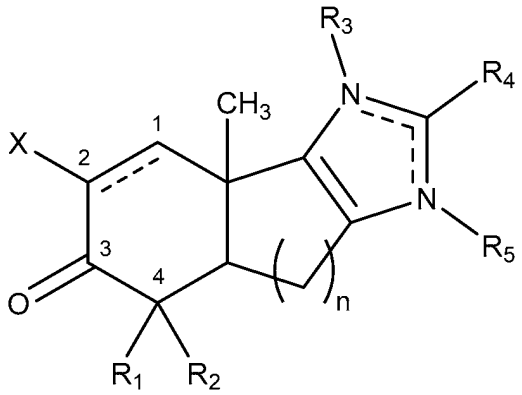


[0011] (I),

[0012] 상기 식에서

[0013] 1 및 2로 표지된 원자는 단일 결합, 이중 결합, 또는 에폭시화 이중 결합에 의해 연결되고; n은 1 또는 2이며; X는 -CN, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이고, 여기에서 R_a는 -OH, $-NH_2$, 알콕시$_{(C\leq6)}$, 알킬아미노$_{(C\leq6)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq6)}$, 또는 $-NHS(O)_2$-알킬$_{(C1-4)}$이며; R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로, 또는 아미노이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; R_1 및 R_2는 함께 알칸디일$_{(C\leq12)}$, 알켄디일$_{(C\leq12)}$, 알콕시디일$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노디일$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고; R_3는 부재하거나, 수소이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이며, 단, R_3는 그것이 결합된 원자가 이중 결합의 일부를 형성하는 경우에 부재하고; R_4는 수소, 하이드록시, 아미노, 할로, 또는 시아노이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기의 치환된 버전이고; R_5는 부재하거나 수소, 하이드록시, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이며; 단, R_5는 그것이 결합된 원자가 이중 결합의 일부를 형성하는 경우에 부재하거나; -알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_2; -아렌디일$_{(C\leq8)}$-Y_3; 또는 -아렌디일$_{(C\leq8)}$-알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_4이며, 여기에서 Y_2, Y_3, 및 Y_4 는 각각 독립적으로 하이드록시, 아미노, 할로, 시아노, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고; R_6는 알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이다.

[0014] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식(II) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염에 의해 추가로 정의된다:

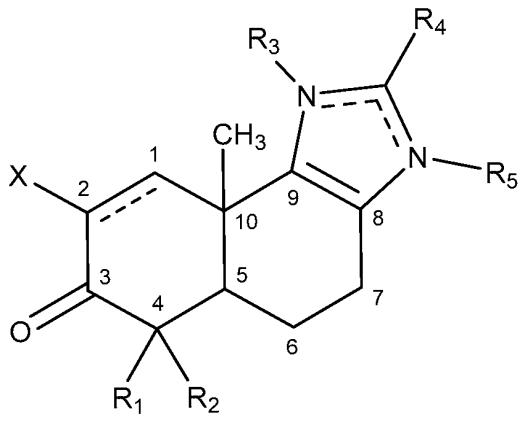


[0015] (II),

[0016] 상기 식에서

[0017] 1 및 2로 표지된 원자는 단일 결합, 이중 결합, 또는 에폭시화 이중 결합에 의해 연결되고; n은 1 또는 2이며; X는 -CN, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이고, 여기에서 R_a는 -OH, $-NH_2$, 알콕시$_{(C\leq6)}$, 알킬아미노$_{(C\leq6)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq6)}$, 또는 $-NHS(O)_2$-알킬$_{(C1-4)}$이며; R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로, 또는 아미노이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; R_1 및 R_2는 함께 알칸디일$_{(C\leq12)}$, 알켄디일$_{(C\leq12)}$, 알콕시디일$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노디일$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고; R_3는 부재하거나, 수소이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이며, 단, R_3는 그것이 결합된 원자가 이중 결합의 일부를 형성하는 경우에 부재하고; R_4는 수소, 하이드록시, 아미노, 할로, 또는 시아노이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; -알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_1이며, 여기에서 Y_1은 하이드록시, 아미노, 할로, 또는 시아노이거나; 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기의 치환된 버전이고; R_5는 부재하거나 수소, 하이드록시, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이며; 단, R_5는 그것이 결합된 원자가 이중 결합의 일부를 형성하는 경우에 부재하거나; -알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_2; -아렌디일$_{(C\leq8)}$-Y_3; 또는 -아렌디일$_{(C\leq8)}$-알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_4이며, 여기에서 Y_2, Y_3, 및 Y_4 는 각각 독립적으로 하이드록시, 아미노, 할로, 시아노, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이다.

[0018] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (III) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염에 의해 추가로 정의된다:

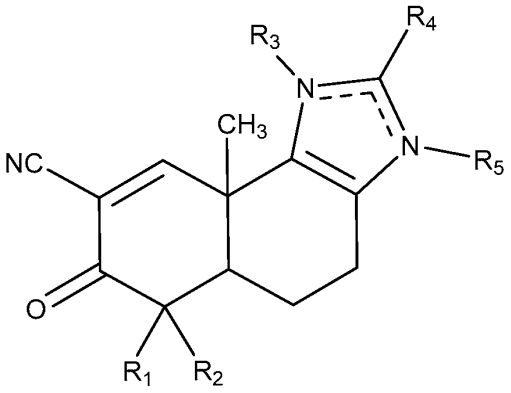


[0019] (III),

[0020] 상기 식에서

[0021] X는 -CN, $-CF_3$, 또는 $-C(O)R_a$이고, 여기에서 R_a는 -OH, $-NH_2$, 알콕시$_{(C\leq6)}$, 알킬아미노$_{(C\leq6)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq6)}$, 또는 $-NHS(O)_2$-알킬$_{(C1-4)}$이며; R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로, 또는 아미노이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; R_1 및 R_2는 함께 알칸디일$_{(C\leq12)}$, 알켄디일$_{(C\leq12)}$, 알콕시디일$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노디일$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고; R_3는 부재하거나, 수소이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이며, 단, R_3는 그것이 결합된 원자가 이중 결합의 일부를 형성하는 경우에 부재하고; R_4는 수소, 하이드록시, 아미노, 할로, 또는 시아노이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; -알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_1이며, 여기에서 Y_1은 하이드록시, 아미노, 할로, 또는 시아노이거나; 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기의 치환된 버전이고; R_5는 부재하거나 수소, 하이드록시, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이며; 단, R_5는 그것이 결합된 원자가 이중 결합의 일부를 형성하는 경우에 부재하거나; -알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_2; -아렌디일$_{(C\leq8)}$-Y_3; 또는 -아렌디일$_{(C\leq8)}$-알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_4이며, 여기에서 Y_2, Y_3, 및 Y_4 는 각각 독립적으로 하이드록시, 아미노, 할로, 시아노, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이다.

[0022] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IV) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염에 의해 추가로 정의된다:

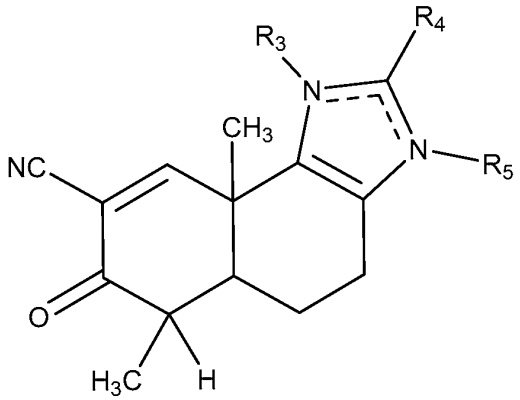


[0023] (IV),

[0024] 상기 식에서

[0025] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로, 또는 아미노이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; R_1 및 R_2는 함께 알칸디일$_{(C\leq12)}$, 알켄디일$_{(C\leq12)}$, 알콕시디일$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노디일$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고; R_3는 부재하거나, 수소이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이며, 단, R_3는 그것이 결합된 원자가 이중 결합의 일부를 형성하는 경우에 부재하고; R_4는 수소, 하이드록시, 아미노, 할로, 또는 시아노이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; -알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_1이며, 여기에서 Y_1은 하이드록시, 아미노, 할로, 또는 시아노이거나; 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기의 치환된 버전이고; R_5는 부재하거나 수소, 하이드록시, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이며; 단, R_5는 그것이 결합된 원자가 이중 결합의 일부를 형성하는 경우에 부재하거나; -알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_2; -아렌디일$_{(C\leq8)}$-Y_3; 또는 -아렌디일$_{(C\leq8)}$-알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_4이며, 여기에서 Y_2, Y_3, 및 Y_4 는 각각 독립적으로 하이드록시, 아미노, 할로, 시아노, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이다.

[0026] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (V) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염에 의해 추가로 정의된다:

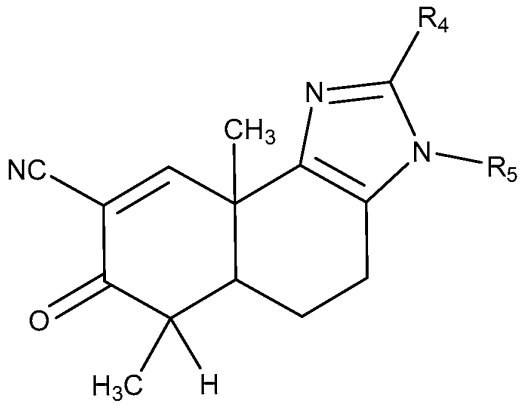


[0027] (V),

[0028] 상기 식에서

[0029] R_3는 부재하거나, 수소이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이며, 단, R_3는 그것이 결합된 원자가 이중 결합의 일부를 형성하는 경우에 부재하고; R_4는 수소, 하이드록시, 아미노, 할로, 또는 시아노이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; -알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_1이며, 여기에서 Y_1은 하이드록시, 아미노, 할로, 또는 시아노이거나; 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기의 치환된 버전이고; R_5는 부재하거나 수소, 하이드록시, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이며; 단, R_5는 그것이 결합된 원자가 이중 결합의 일부를 형성하는 경우에 부재하거나; -알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_2; -아렌디일$_{(C\leq8)}$-Y_3; 또는 -아렌디일$_{(C\leq8)}$-알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_4이며, 여기에서 Y_2, Y_3, 및 Y_4 는 각각 독립적으로 하이드록시, 아미노, 할로, 시아노, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이다.

[0030] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (VI) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염에 의해 추가로 정의된다:



[0031] (VI)

[0032] 상기 식에서

[0033] R_4는 수소, 하이드록시, 아미노, 할로, 또는 시아노이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; -알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_1이며, 여기에서 Y_1은 하이드록시, 아미노, 할로, 또는 시아노이거나; 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기의 치환된 버전이고; R_5는 부재하거나 수소, 하이드록시, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이며; 단, R_5는 그것이 결합된 원자가 이중 결합의 일부를 형성하는 경우에 부재하거나; -알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_2; -아렌디일$_{(C\leq8)}$-Y_3; 또는 -아렌디일$_{(C\leq8)}$-알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_4이며, 여기에서 Y_2, Y_3, 및 Y_4 는 각각 독립적으로 하이드록시, 아미노, 할로, 시아노, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 하기와 같이 추가로 정의된다: R_4는 수소, 하이드록시, 아미노, 할로, 또는 시아노이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고; R_5는 수소, 하이드록시, 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 하기와 같이 추가로 정의된다: R_4는 하이드록시, 아미노, 할로, 시아노, 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 아미도$_{(C\leq12)}$이고; R_5는 수소, 하이드록시, 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 아르알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴아미노$_{(C\leq12)}$, 또는 아미도$_{(C\leq12)}$이다.

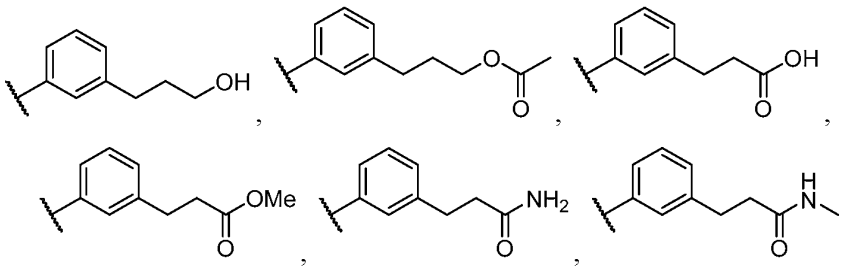
[0034] 일부 실시양태에서, 1 및 2로 표지된 원자는 단일 결합에 의해 연결된다. 다른 실시양태에서, 1 및 2로 표지된 원자는 이중 결합에 의해 연결된다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 다른 실시양태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, X는 시아노이다. 다른 실시양태에서, X는 $-C(O)R_a$이고, 여기에서 R_a는 -OH, $-NH_2$, 알콕시$_{(C\leq6)}$, 알킬아미노$_{(C\leq6)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq6)}$, 또는 $-NHS(O)_2$-알킬$_{(C1-4)}$이다. 일부 실시양태에서, R_a는 $-NH_2$이다.

[0035] 일부 실시양태에서, R_1은 수소이다. 다른 실시양태에서, R_1은 알킬$_{(C\leq12)}$이다. 일부 실시양태에서, R_1은 메틸이다. 일부 실시양태에서, R_2는 수소이다. 다른 실시양태에서, R_2는 알킬$_{(C\leq12)}$이다. 일부 실시양태에서, R_2는 메틸이다.

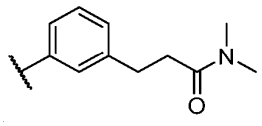
일부 실시양태에서, R_3는 부재한다. 일부 실시양태에서, R_3는 부재하거나, 수소이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 알케닐$_{(C\leq12)}$, 알키닐$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이며, 단, R_3는 그것이 결합된 원자가 이중 결합의 일부를 형성하는 경우에 부재한다.

[0036] 일부 실시양태에서, R_4는 수소, 하이드록시, 아미노, 할로, 또는 시아노이거나; 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나; -알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_1이며, 여기에서 Y_1은 하이드록시, 아미노, 할로, 또는 시아노이거나; 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기의 치환된 버전이다. 일부 실시양태에서, R_4는 시아노이다. 다른 실시양태에서, R_4는 할로이다. 일부 실시양태에서, R_4는 브로모이다. 다른 실시양태에서, R_4는 치환된 아실$_{(C\leq12)}$이다. 일부 실시양태에서, R_4는 $-C(O)NH_2$이다. 다른 실시양태에서, R_4는 알킬$_{(C\leq12)}$이다. 일부 실시양태에서, R_4는 메틸이다. 다른 실시양태에서, R_4는 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$이다. 일부 실시양태에서, R_4는 2-하이드록시에틸이다. 다른 실시양태에서, R_4는 아릴$_{(C\leq12)}$이다. 일부 실시양태에서, R_4는 페닐 또는 2-메틸페닐이다. 다른 실시양태에서, R_4는 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$이다. 일부 실시양태에서, R_4는 4-피리딜 또는 4-(1-메틸)피라졸릴이다. 다른 실시양태에서, R_4는 -알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_1이다. 일부 실시양태에서, 알칸디일$_{(C\leq6)}$은 $-CH_2CH_2-$이다. 일부 실시양태에서, Y_1은 하이드록시 또는 아르알콕시$_{(C\leq12)}$이다. 다른 실시양태에서, Y_1은$-OCH_2C_6H_5$이다.

[0037] 일부 실시양태에서, R_5는 수소 또는 알킬$_{(C\leq12)}$, 사이클로알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 아르알킬$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전; -알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_2; -아렌디일$_{(C\leq8)}$-Y_3; 또는 -아렌디일$_{(C\leq8)}$-알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_4이며, 여기에서 Y_2, Y_3, 및 Y_4 는 각각 독립적으로: 하이드록시, 아미노, 할로, 시아노, 또는 아실$_{(C\leq12)}$, 알콕시$_{(C\leq12)}$, 아릴옥시$_{(C\leq12)}$, 아르알콕시$_{(C\leq12)}$, 알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 디알킬아미노$_{(C\leq12)}$, 아미도$_{(C\leq12)}$, 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이다. 일부 실시양태에서, R_5는 수소이다. 다른 실시양태에서, R_5는 알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$이다. 일부 실시양태에서, R_5는 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$이다. 다른 실시양태에서, R_5는 아릴$_{(C\leq12)}$이다. 일부 실시양태에서, R_5는 페닐, 2-메틸페닐, 1,1'-비페닐-4-일, 또는 1,1'-비페닐-4-일이다. 다른 실시양태에서, R_5는 치환된 아릴$_{(C\leq12)}$이다. 일부 실시양태에서, R_5는

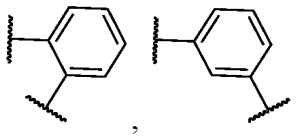
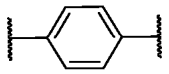


[0038] , 또는



[0039] 이다.

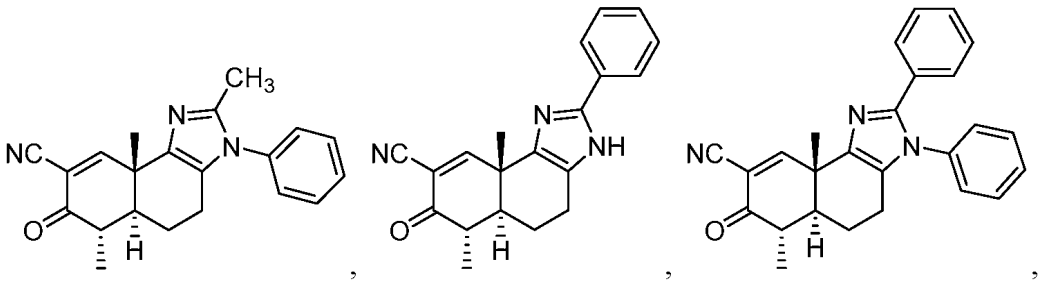
[0040] 다른 실시양태에서, R_5는 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$이다. 일부 실시양태에서, R_5는 4-(1-메틸)피라졸릴 또는 5-(2-메틸)테트라졸릴이다. 다른 실시양태에서, R_5는 -알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_2이다. 일부 실시양태에서, 알칸디일$_{(C\leq6)}$은 $-CH_2CH_2CH_2-$이다. 일부 실시양태에서, Y_2는 메톡시이다. 다른 실시양태에서, R_5는 -아렌디일$_{(C\leq8)}$-Y_3이다. 일부 실시양태에서, 아렌디일$_{(C\leq8)}$은

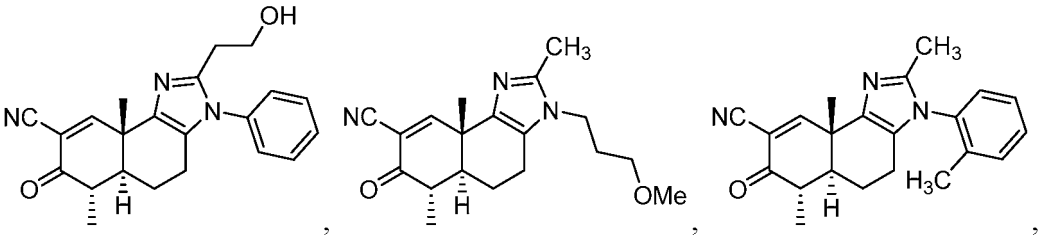
[0041] , , 또는 이다.

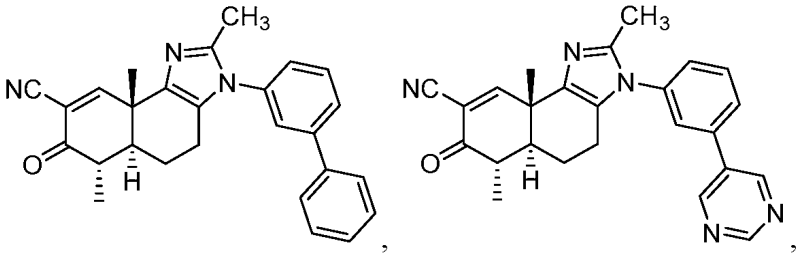
[0042] 일부 실시양태에서, Y_3는 알킬$_{(C\leq12)}$, 아릴$_{(C\leq12)}$, 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$, 또는 그의 치환된 버전이다. 일부 실시양태에서, Y_3는 알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$이다. 다른 실시양태에서, Y_3는 아릴$_{(C\leq12)}$이다. 일부 실시양태에서, Y_3는 페닐이다. 다른 실시양태에서, Y_3는 헤테로아릴$_{(C\leq12)}$이다. 일부 실시양태에서, Y_3는 5-피리미디닐 또는 4-(1-메틸)피라졸릴이다. 다른 실시양태에서, R_5는 -아렌디일$_{(C\leq8)}$-알칸디일$_{(C\leq6)}$-Y_4이다. 일부 실시양태에서, 알칸디일$_{(C\leq6)}$은 $-CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$이다. 일부 실시양태에서, Y_4는 -OH이다. 다른 실시양태에서, Y_4는 아실$_{(C\leq12)}$, 아실옥시$_{(C\leq12)}$, 치환된 아실$_{(C\leq12)}$, 또는 치환된 아실옥시$_{(C\leq12)}$이다. 일부 실시양태에서, Y_4는 $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, 또는 $-CO_2CH_3$이다.

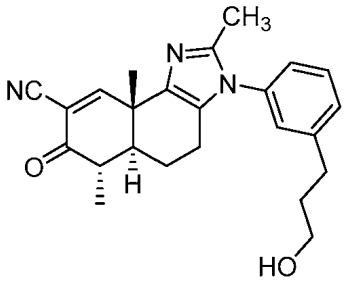
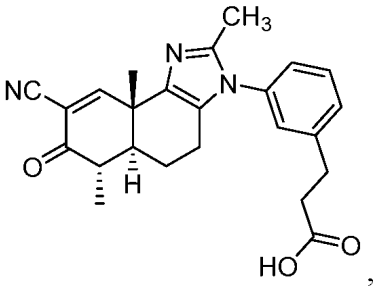
[0043] 일부 실시양태에서, R_6는 알킬$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 알킬$_{(C\leq12)}$이다. 일부 실시양태에서, R_6는 메틸이다. 다른 실시양태에서, R_6는 아릴$_{(C\leq12)}$ 또는 치환된 아릴$_{(C\leq12)}$이다. 일부 실시양태에서, 4로 표지된 탄소 원자는 S 입체배치로 되어 있다. 일부 실시양태에서, 5로 표지된 탄소 원자는 S 입체배치로 되어 있다. 일부 실시양태에서, 10으로 표지된 탄소 원자는 R 입체배치로 되어 있다.

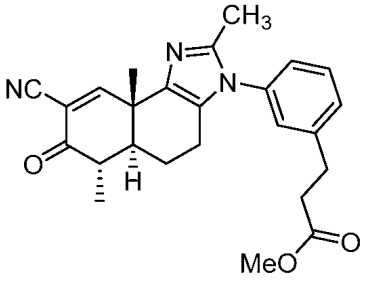
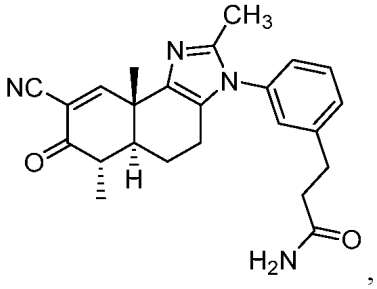
[0044] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 또는 이들 화학식 중 어느 하나의 약제학적으로 허용되는 염으로서 추가로 정의된다:

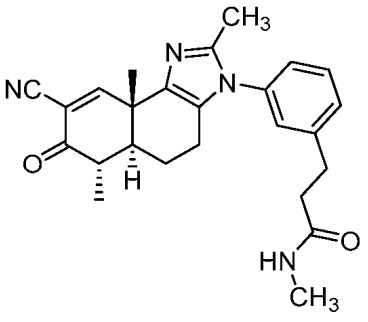
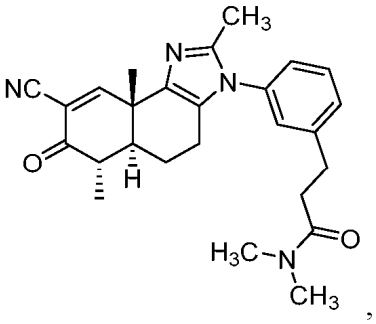
[0045] 

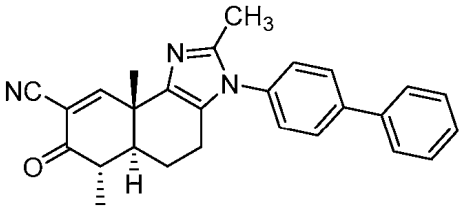
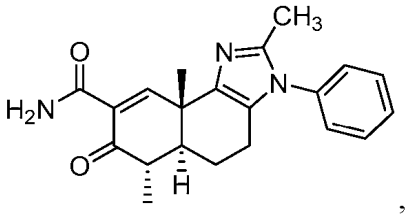
[0046] 

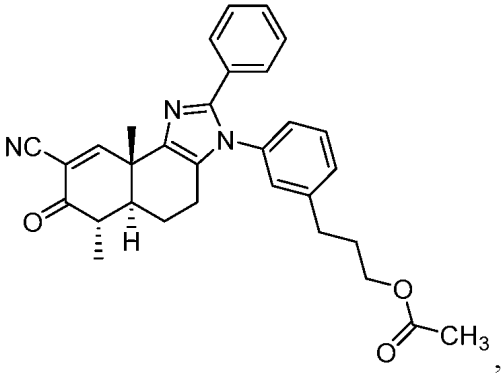
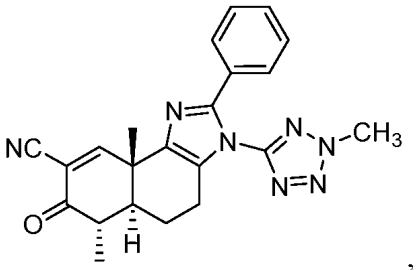
[0047] 

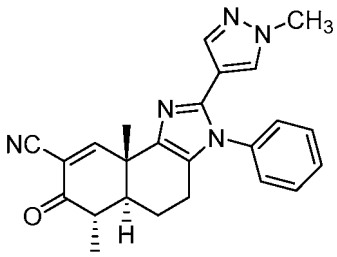
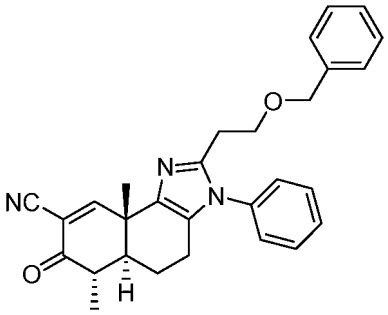
[0048] , ,

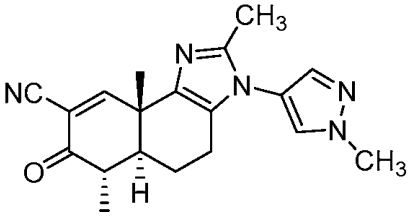
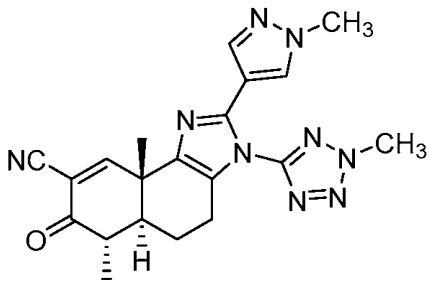
[0049] , ,

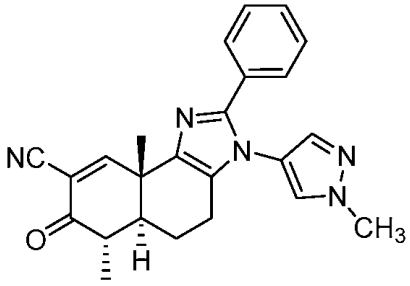
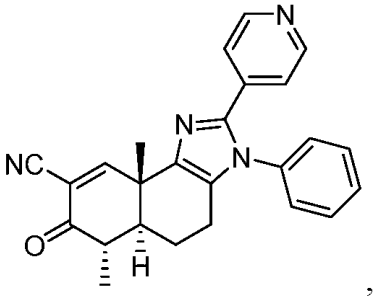
[0050] , ,

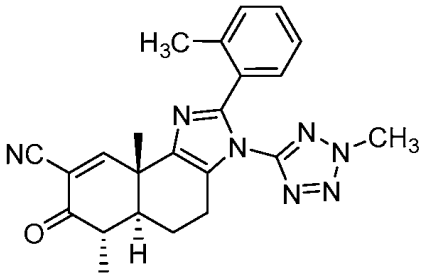
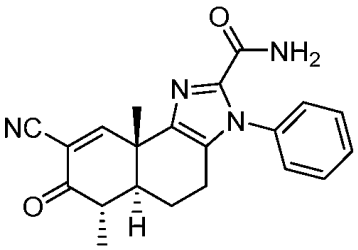
[0051] , ,

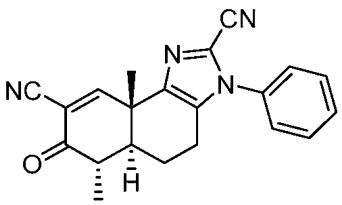
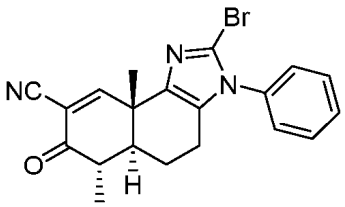
[0052] , ,

[0053] , ,

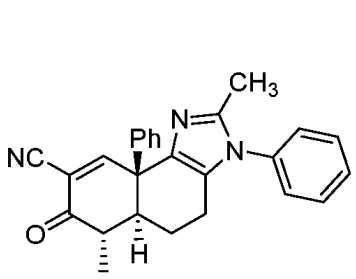
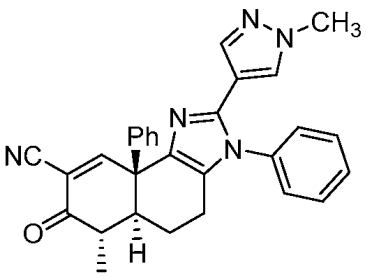
[0054] , ,

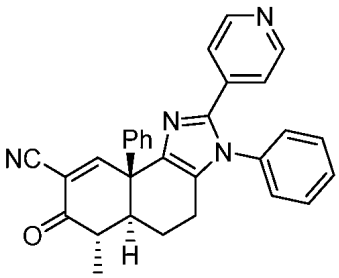
[0055] , ,

[0056] , ,

[0057] , 또는 .

[0058] 추가의 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 또는 이들 화학식 중 어느 하나의 약제학적으로 허용되는 염으로서 추가로 정의된다:

[0059]  ,  , 또는



[0060] .

[0061] 또 다른 측면에서 본 개시는,

[0062] a) 본 개시의 화합물; 및

[0063] b) 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0064] 또 다른 측면에서 본 개시는, 치료적 유효량의 본 개시의 화합물 또는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 환자는, 인간, 영장류, 말, 소, 양, 염소, 기니아 피그, 개, 고양이, 랫트, 또는 마우스이다. 일부 실시양태에서, 환자는 인간이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 염증과 관련된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 환자의 iNOS 유전자의 과발현을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 환자의 COX-2 유전자의 과발현을 특징으로 한다.

[0065] 또 다른 측면에서 본 개시는, 환자의 하나 이상의 세포 내에서 IFN-γ-유도 산화질소 생성의 저해를 유발하기에 충분한 양의 본 개시의 화합물 또는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 산화질소 생성의 저해 방법을 제공한다.

[0066] 본 개시의 다른 목적, 특징, 및 이점이 하기의 상세한 설명으로부터 자명해질 것이다. 그러나, 이러한 상세한 설명으로부터 본 발명의 사상 및 범위 내에서 다양한 변화 및 개질이 당업자에게 자명해질 것이므로, 상세한 설명 및 특이적 실시예는, 본 발명의 특이적 실시양태를 나타내지만, 단지 예시로서 주어진다는 것이 이해되어야 한다. 단순히 특정 화합물이 하나의 특정 일반식에 배정되었다고 해서 그것이 다른 일반식에 또한 속할 수 없음을 의미하는 것은 아님에 유의한다.

[0067] **예시적 실시양태의 설명**

[0068] 본 명세서에는 항산화 및/또는 항염증 특성을 가진 새로운 화합물 및 조성물, 그들의 제조 방법, 및 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 것을 포함하는 그들의 사용 방법이 개시된다.

[0069] **I. 화합물 및 합성 방법**

[0070] 본 개시에 의해 제공되는 화합물을, 예를 들어, 상기 발명의 요약 섹션 및 하기 청구범위에 나타낸다. 그들은 실시예 섹션에 약술된 합성 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 이들 방법은 당업자에 의해 적용되는 바와 같은 유기 화학의 원리 및 기술을 사용하여 추가로 개질하고 최적화할 수 있다. 이러한 원리 및 기술은, 예를 들어, 문헌[*March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (2013)]에 교시되어 있으며, 이는 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 부가적으로, 합성 방법은 당업자에 의해 적용되는 바와 같은 공정 화학의 원리 및 기술을 사용하여, 회분식 또는 연속식의 분취 규모, 파일럿-규모, 또는 대규모 제조를 위해 추가로 개질하고 최적화할 수 있다. 이러한 원리 및 기술은, 예를 들어, 문헌[*Practical Process Research & Development* (2012)]에 교시되어 있으며, 이는 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0071] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭-치환된 탄소 또는 질소 원자를 함유할 수 있으며, 광학 활성 형태 또는 라세믹 형태로 단리될 수 있다. 따라서, 특이적 입체화학 또는 이성체 형태가 구체적으로 표시되지 않는 한, 화학식의 모든 키랄, 부분입체이성체, 라세믹 형태, 에피머 형태, 및 모든 기하 이성체 형태가 의도된다. 화합물은 라세미체 및 라세믹 혼합물, 단일 거울상이성체, 부분입체이성체 혼합물 및 개별적인 부분입체이성체로서 발생할 수 있다. 일부 실시양태에서는, 단일 부분입체이성체가 얻어진다. 본 발명의 화합물의 키랄 중심은 *S* 또는 *R* 입체배치를 나타낼 수 있다.

[0072] 본 발명의 화합물을 나타내기 위해 사용되는 화학식은 전형적으로 가능한 몇몇 상이한 호변체 중 하나만을 나타낼 것이다. 예를 들어, 다수의 유형의 케톤 기는 상응하는 엔올 기와 평형을 이루어 존재하는 것으로 공지되어 있다. 유사하게, 다수의 유형의 이민 기는 엔아민 기와 평형을 이루어 존재한다. 주어진 화합물에 대해 어느 호변체가 묘사되는지에 무관하게, 그리고 어느 것이 가장 우세한지에 무관하게, 주어진 화학식의 모든 호변체가 의도된다.

[0073] 본 발명의 화합물은 또한, 본 명세서에 언급된 적응증에서의 용도 또는 기타 용도에 있어서, 선행 기술에서 공지된 화합물에 비해 그들이 더 효과적이고/이거나, 덜 독성이고/이거나, 더 오래 작용하고/하거나, 더 강력하고/하거나, 더 적은 부작용을 생성하고/하거나, 더 용이하게 흡수되고/되거나, 더 양호한 약동학적 프로파일(예를 들어, 더 높은 경구 생체이용율 및/또는 더 낮은 청소율)을 나타내고/나타내거나, 기타 유용한 약리학적, 물리적, 또는 화학적 특성을 나타낼 수 있다는 이점을 가질 수 있다.

[0074] 부가적으로, 본 발명의 화합물을 이루는 원자는 이러한 원자의 모든 동위원소 형태를 포함하도록 의도된다. 본 명세서에 사용되는 동위원소는, 원자 번호는 동일하지만 질량수는 상이한 원자를 포함한다. 일반적인 예를 들어, 그리고 제한 없이, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함하며, 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C을 포함한다.

[0075] 본 발명의 화합물은 또한 전구약물 형태로 존재할 수 있다. 전구약물은 의약품의 다수의 바람직한 품질(예를 들어, 용해도, 생체이용율, 제조 등)을 향상시키는 것으로 공지되어 있으므로, 본 발명의 일부 방법에 채택된 화합물은, 목적하는 경우에, 전구약물 형태로 전달될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 전구약물과 더불어 전구약물의 전달 방법을 고려한다. 본 발명에 채택된 화합물의 전구약물은, 통상적 조작으로, 또는 생체내에서 개질이 절단되어 모 화합물이 되도록 하는 방식으로 화합물 내에 존재하는 작용기를 개질함으로써 제조할 수 있다. 따라서 전구약물은, 예를 들어, 전구약물이 대상에게 투여될 경우에 절단되어 각각 하이드록시, 아미노, 또는 카복실산을 형성하도록 하이드록시, 아미노, 또는 카복시 기가 임의의 기에 결합된, 본 명세서에 기재된 화합물을 포함한다.

[0076] 염이 전체로서 약리학적으로 허용되는 한, 본 명세서에 제공된 화합물의 임의의 염 형태의 일부를 형성하는 특정 음이온 또는 양이온은 결정적이지 않다는 것을 인식해야 한다. 약제학적으로 허용되는 염 및 그들의 제조 방법 및 용도의 부가적인 예는 문헌[*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002)]에 제공되어 있으며, 이는 원용에 의해 본 명세서에 포함된다..

[0077] 다수의 유기 화합물이 그들이 반응하거나 그들이 침전되거나 결정화된 용매와 복합체를 형성할 수 있다는 것이 인정될 것이다. 이들 복합체는 "용매화물"로서 공지되어 있다. 용매가 물인 경우, 복합체는 "수화물"로서 공지되어 있다. 다수의 유기 화합물이, 결정질 및 비정질 형태를 포함하는 하나 초과의 고체 형태로 존재할 수 있다는 것 또한 인정될 것이다. 본 명세서에 제공된 화합물의 모든 고체 형태는, 그의 임의의 용매화물을 포함하여, 본 발명의 범위 내에 있다.

[0078] **II. 염증 및/또는 산화 스트레스와 관련된 질환**

[0079] 염증은 감염성 또는 기생성 유기체에 대한 내성 및 손상된 조직의 복구를 제공하는 생물학적 과정이다. 염증은 통상적으로 국소화된 혈관확장, 발적, 팽윤, 및 통증, 감염 또는 부상 부위로의 백혈구 동원, TNF-α 및 IL-1과 같은 염증성 사이토카인의 생성, 및 과산화수소, 초과산화물, 및 과산화아질산염과 같은 반응성 산소 또는 질소 화학종의 생성을 특징으로 한다. 염증의 후기 단계에서는, 상처 치유 과정의 일부로서 조직 재형성, 혈관신생, 및 반흔 형성(섬유증)이 발생할 수 있다. 정상적 상황 하에서, 염증 반응은 조절되고 일시적이며 일단 감염 또는 부상이 적절하게 처리되었으면 조직화된 양상으로 해소된다. 그러나, 조절 기전이 작동하지 않는다면 급성 염증은 과도해지고 생명을 위협할 수 있다. 그렇지 않으면, 염증은 만성이 되고 점증적인 조직 손상 또는 전신 합병증을 유발할 수 있다. 일부 실시양태에서는, 본 발명의 화합물을 염증 또는 염증과 관련된 질환의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다. IFNɣ-유도 NO 생성의 억제에 대한 어세이 결과가 하기 실시예 1에 제공되어 있다.

[0080] 암, 죽상동맥경화증, 및 당뇨병과 같은 질환을 포함하여, 다수의 심각하고 난치성인 인간 질환이 염증 과정의 조절이상을 수반하며, 이는 전통적으로 염증성 병태로서 간주되지 않았다. 암의 경우, 염증 과정은 종양 형성, 진행, 전이, 및 요법에 대한 내성과 관련된다. 지질 대사작용의 장애로서 오랫동안 간주된 죽상동맥경화증은 이제 주로 염증성 병태인 것으로 이해되며, 활성화된 대식세포는 죽상동맥경화반의 형성 및 궁극적인 파열에 중요한 역할을 담당한다. 염증 신호전달 경로의 활성화 또한 인슐린 내성의 발생과 더불어 당뇨병성 고혈당증과 관련된 말초 조직 손상에서 역할을 담당하는 것으로 나타났다. 초과산화물, 과산화수소, 산화질소, 및 과산화아질산염과 같은 반응성 산소 화학종 및 반응성 질소 화학종의 과다 생성은 염증성 병태의 특질이다. 이상조절된 과산화아질산염 생성의 증거가 매우 다양한 질환에서 보고되었다(문헌[Szabo *et al.*, 2007]; 문헌[Schulz *et al.*, 2008]; 문헌[Forstermann, 2006]; 문헌[Pall, 2007]).

[0081] 류머티스성 관절염, 루푸스, 건선, 및 다발성 경화증과 같은 자가면역 질환은 면역 시스템 내의 자가 대 비-자가 인식 및 반응 기전의 기능이상으로부터 생기는 환부 조직 내의 염증 과정의 부적절한 만성 활성화를 수반한다. 알츠하이머병 및 파킨슨병과 같은 신경퇴행성 질환에서, 신경 손상은 미세아교세포의 활성화 및 유도성 산화질소 합성효소(iNOS)와 같은 염증 촉진 단백질의 상승된 수준과 상관관계를 나타낸다. 신부전, 심부전, 간부전과 같은 만성 장기 부전 및 만성 폐쇄성 폐 질환은 섬유증의 발생 및 궁극적인 장기 기능의 손실을 유발하는 만성 산화 스트레스 및 염증의 존재와 밀접하게 관련된다. 주요 혈관 및 부수적 혈관을 라이닝하는 혈관 내피 세포 내의 산화 스트레스는 내피 기능이상을 유발할 수 있으며, 전신 심혈관 질환, 당뇨병의 합병증, 만성 신장 질환, 및 기타 형태의 장기 부전, 및 중추 신경계 및 망막의 퇴행성 질환을 포함하는 다수의 기타 노화-관련 질환의 발생에서 중요한 기여 요인인 것으로 생각된다.

[0082] 염증성 장 질환; 염증성 피부 질환; 방사선 요법 및 화학요법에 관련된 점막염; 포도막염, 녹내장, 황반 변성, 및 다양한 형태의 망막병증과 같은 안 질환; 이식 부전 및 거부; 허혈-재관류 부상; 만성 통증; 골관절염 및 골다공증을 포함하는 골 및 관절의 퇴행성 병태; 천식 및 낭포성 섬유증; 발작 장애; 및 조현병, 우울증, 양극성 장애, 외상후 스트레스 장애, 주의력 결핍 장애, 자폐-스펙트럼 장애, 및 신경성 식욕부진과 같은 섭식 장애를 포함하는 신경정신병적 병태를 포함하는 다수의 기타 장애가 환부 조직 내의 산화 스트레스 및 염증을 수반한다. 염증 신호전달 경로의 조절이상은 다양한 형태의 악액질 및 근이영양증을 포함하는 근육 소모 질환의 병리현상에서 주요인인 것으로 생각된다.

[0083] 췌장, 신장, 간, 또는 폐가 관련된 급성 장기 부전, 심근경색 또는 급성 관상동맥 증후군, 뇌졸중, 패혈 쇼크, 외상, 중화상, 및 과민증을 포함하는, 생명을 위협하는 다양한 급성 장애 또한 이상조절된 염증 신호전달을 수반한다.

[0084] 감염성 질환의 다수의 합병증 또한 염증 반응의 조절이상을 수반한다. 염증 반응은 침입하는 병원체를 살해할 수 있지만, 과도한 염증 반응은 또한 상당히 파괴적일 수 있으며, 일부 경우에는 감염된 조직 내의 손상의 주요 근원일 수 있다. 추가로, 과도한 염증 반응은 또한 TNF-α 및 IL-1과 같은 염증성 사이토카인의 과다생성으로 인한 전신 합병증을 유발할 수 있다. 이는 중증 인플루엔자, 중증 급성 호흡기 증후군, 및 패혈증으로부터 생기는 치사율의 요인인 것으로 생각된다.

[0085] 다수의 질환 과정의 발병에 iNOS 또는 사이클로옥시게나제-2(COX-2)의 이상 발현 또는 과다 발현이 연루되었다. 예를 들어, NO가 강력한 돌연변이원이고(문헌[Tamir and Tannebaum, 1996]), 산화질소 또한 COX-2를 활성화시킬 수 있음이(문헌[Salvemini *et al.*, 1994]) 명확하다. 추가로, 발암물질인 아족시메탄에 의해 유도된 랫트 대장 종양에는 iNOS의 현저한 증가가 있다(문헌[Takahashi *et al.*, 1997]). 올레아놀산의 일련의 합성 트리터페노이드 유사체는 마우스 대식세포에서 IFN-γ에 의한 유도성 산화질소 합성효소(iNOS) 및 COX-2의 유도와 같은 세포 염증 과정의 강력한 저해제인 것으로 나타났다. 원용에 의해 본 명세서에 모두 포함된 문헌[Honda *et al.* (2000a)]; 문헌[Honda *et al.* (2000b)], 및 문헌[Honda *et al.* (2002)]을 참조한다.

[0086] 일 측면에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 γ-인터페론에 대한 노출에 의해 유도된 대식세포-유래 RAW 264.7 세포에서 산화질소의 생성을 저해하는 그들의 능력을 특징으로 한다. 추가로 그들은 NQO1과 같은 항산화 단백질의 발현을 유도하고 COX-2 및 유도성 산화질소 합성효소(iNOS)와 같은 염증 촉진 단백질의 발현을 감소시키는 그들의 능력을 특징으로 한다. 이들 특성은 암, 이온화 방사선에 대한 국소 또는 전신 노출로부터의 합병증, 방사선 요법 또는 화학요법으로부터 유발되는 점막염, 자가면역 질환, 죽상동맥경화증을 포함하는 심혈관 질환, 허혈-재관류 부상, 신부전 및 심부전을 포함하는 급성 및 만성 장기 부전, 호흡기 질환, 당뇨병 및 당뇨병의 합병증, 중증 알러지, 이식 거부, 이식편-대-숙주 질환, 신경퇴행성 질환, 안 질환 및 망막 질환, 급성 및 만성 통증, 골관절염 및 골다공증을 포함하는 퇴행성 골 질환, 염증성 장 질환, 피부염 및 기타 피부 질환, 패혈증,

화상, 발작 장애, 및 신경정신병적 장애를 포함하는, 산화 스트레스 및 염증 과정의 조절이상을 수반하는 다양한 질환 및 장애의 치료에 적절하다.

[0087] 이론에 구애됨이 없이, 항산화/항염증 Keap1/Nrf2/ARE 경로의 활성화는 본 명세서에 개시된 화합물의 항염증 및 항발암 특성 양자 모두에 연루된 것으로 생각된다.

[0088] 다른 측면에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 하나 이상의 조직 내의 산화 스트레스의 상승된 수준에 의해 유발된 병태를 나타내는 대상의 치료에 사용될 수 있다. 산화 스트레스는 초과산화물, 과산화수소, 산화질소, 및 과산화아질산염(산화질소와 초과산화물의 반응에 의해 형성됨)과 같은 반응성 산소 화학종의 비정상적으로 높거나 오래 지속되는 수준으로부터 유발된다. 산화 스트레스는 급성 또는 만성 염증을 동반할 수 있다. 산화 스트레스는 미토콘드리아 기능이상에 의해, 대식세포 및 호중구와 같은 면역 세포의 활성화에 의해, 이온화 방사선 또는 세포독성 화학요법제(예를 들어, 독소루비신)와 같은 외부 약제에 대한 급성 노출에 의해, 외상 또는 기타 급성 조직 부상에 의해, 허혈/재관류에 의해, 순환 불량 또는 빈혈에 의해, 국소 또는 전신 저산소증 또는 고산소증에 의해, 염증성 사이토카인 및 기타 염증-관련 단백질의 상승된 수준에 의해, 및/또는 고혈당증 또는 저혈당증과 같은 기타 비정상 생리적 상태에 의해 유발될 수 있다.

[0089] 심근경색, 신부전, 이식 부전 및 거부, 뇌졸중, 심혈관 질환, 및 자가면역 질환의 모델을 포함하여, 다수의 이러한 병태의 동물 모델에서, Nrf2 경로의 표적 유전자, 유도성 헴 옥시게나제(HO-1)의 발현의 자극이 유의적인 치료 효과를 가지는 것으로 나타났다(예를 들어, 문헌[Sacerdoti *et al.*, 2005]; 문헌[Abraham & Kappas, 2005]; 문헌[Bach, 2006]; 문헌[Araujo *et al.*, 2003]; 문헌[Liu *et al.*, 2006]; 문헌[Ishikawa *et al.*, 2001]; 문헌[Kruger *et al.*, 2006]; 문헌[Satoh *et al.*, 2006]; 문헌[Zhou *et al.*, 2005]; 문헌[Morse and Choi, 2005]; 문헌[Morse and Choi, 2002]). 이 효소는 유리 헴을 철, 일산화탄소(CO), 및 빌리베르딘(이어서, 이는 강력한 항산화 분자, 빌리루빈으로 전환됨)으로 분해한다.

[0090] 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 염증에 의해 악화된 산화 스트레스로부터 유발되는 급성 및 만성 조직 손상 또는 장기 부전의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다. 이 범주에 들어가는 질환의 예는 심부전, 간부전, 이식 부전 및 거부, 신부전, 췌장염, 섬유성 폐 질환(특히, 낭포성 섬유증 및 COPD), 당뇨병(합병증을 포함함), 죽상동맥경화증, 허혈-재관류 부상, 녹내장, 뇌졸중, 자가면역 질환, 자폐증, 황반 변성, 및 근이영양증을 포함한다. 예를 들어, 자폐증의 경우, 연구는 중추 신경계 내의 증가된 산화 스트레스가 질환의 발생에 기여할 수 있음을 제시한다(문헌[Chauhan and Chauhan, 2006]).

[0091] 증거는 또한 산화 스트레스 및 염증을 정신이상, 주요 우울증, 및 양극성 장애와 같은 정신병적 장애; 간질과 같은 발작 장애; 편두통, 신경병증성 통증, 또는 이명과 같은 통증 및 감각 증후군; 및 주의력 결핍 장애와 같은 행동 증후군을 포함하는 중추 신경계의 다수의 기타 장애의 발생 및 병리현상에 연결시킨다. 예를 들어, 원용에 의해 본 명세서에 모두 포함된 문헌[Dickerson *et al.*, 2007]; 문헌[Hanson *et al.*, 2005]; 문헌[Kendall-Tackett, 2007]; 문헌[Lencz *et al.*, 2007]; 문헌[Dudhgaonkar *et al.*, 2006]; 문헌[Lee *et al.*, 2007]; 문헌[Morris *et al.*, 2002]; 문헌[Ruster *et al.*, 2005]; 문헌[McIver *et al.*, 2005]; 문헌[Sarchielli *et al.*, 2006]; 문헌[Kawakami *et al.*, 2006]; 문헌[Ross *et al.*, 2003]을 참조한다. 예를 들어, TNF, 인터페론-γ, 및 IL-6를 포함하는 염증성 사이토카인의 상승된 수준은 주요 정신병과 관련된다(문헌[Dickerson *et al.*, 2007]). 미세아교세포 활성화 또한 주요 정신병에 연결되었다. 그러므로, 염증성 사이토카인을 하향조절하고 미세아교세포의 과도한 활성화를 저해하는 것은 조현병, 주요 우울증, 양극성 장애, 자폐-스펙트럼 장애, 및 기타 신경정신병적 장애를 가진 환자에게 유익할 수 있을 것이다.

[0092] 따라서, 산화 스트레스 단독 또는 염증에 의해 악화된 산화 스트레스를 수반하는 병리현상에서, 치료는 상기 기재되거나 본 명세서 전체에 걸쳐 기재된 것들과 같은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 대상에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 치료는 산화 스트레스(예를 들어, 기관 이식 또는 암 환자에 대한 방사선 요법의 투여)의 예측가능한 상태 전에 예방적으로 투여할 수 있거나, 확립된 산화 스트레스 및 염증을 수반하는 상황에서 치료적으로 이를 투여할 수 있다.

[0093] 본 명세서에 개시된 화합물은 패혈증, 피부염, 자가면역 질환, 및 골관절염과 같은 염증성 병태의 치료에 일반적으로 적용될 수 있다. 일 측면에서는, 본 발명의 화합물을 사용하여, 예를 들어, Nrf2의 유도 및/또는 NF-κB의 저해에 의해, 염증성 통증 및/또는 신경병증성 통증을 치료할 수 있다.

[0094] 일부 실시양태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 암, 염증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 다발성 경화증, 자폐증, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅톤병, 자가면역 질환, 예컨대 류머티스성 관절염, 루푸스, 크론병, 및 건선, 염증성

장 질환, 그의 발병이 산화질소 또는 프로스타글란딘의 과다 생성, 및 산화 스트레스 단독 또는 염증에 의해 악화된 산화 스트레스를 수반하는 병리현상을 수반하는 것으로 생각되는 모든 기타 질환과 같은 질환의 치료 및 예방에 사용될 수 있다.

[0095] 염증의 다른 측면은 프로스타글란딘 E와 같은 염증성 프로스타글란딘의 생성이다. 이들 분자는 혈관확장, 혈장 유출, 국소 통증, 상승된 온도, 및 염증의 기타 증상을 촉진한다. 효소 COX-2의 유도성 형태는 그들의 생성과 관련되며, 높은 수준의 COX-2가 염증 조직 내에서 확인된다. 결과적으로, COX-2의 저해는 염증의 다수의 증상을 경감시킬 수 있으며, 다수의 중요한 항염증 약물(예를 들어, 이부프로펜 및 셀레콕십)이 COX-2 활성을 저해함으로써 작용한다. 그러나, 최근의 연구는 소정 부류의 사이클로펜테논 프로스타글란딘(cyPG)(예를 들어, PGJ2라고도 공지된 15-데옥시 프로스타글란딘 J2)이 조직화된 염증 해소를 자극함에 있어서 역할을 담당한다는 것을 설명했다(예를 들어, 문헌[Rajakariar *et al.*, 2007]). COX-2는 또한 사이클로펜테논 프로스타글란딘의 생성과 관련된다. 결과적으로, COX-2의 저해는 조직 내의 활성화된 면역 세포의 지속을 잠재적으로 촉진하고 만성 "무증상(smoldering)" 염증을 유발함으로써 완전한 염증 해소를 방해할 수 있다. 이 효과는 장기간 동안 선택적 COX-2 저해제를 사용하는 환자에서 심혈관 질환의 증가된 발생률의 원인일 수 있다.

[0096] 일 측면에서는, 산화환원-민감성 전사 인자의 활성을 조절하는 단백질 상의 조절 시스테인 잔기(RCR: regulatory cysteine residue)를 선택적으로 활성화함으로써 세포 내의 염증 촉진 사이토카인의 생성을 제어하기 위해 본 명세서에 개시된 화합물을 사용할 수 있다. cyPG에 의한 RCR의 활성화는 해소 촉진 프로그램(pro-resolution program)을 개시하는 것으로 나타났으며, 여기에서는 항산화 및 세포보호 전사 인자 Nrf2의 활성이 강력하게 유도되고 산화 촉진 및 염증 촉진 전사 인자 NF-κB 및 STAT의 활성이 억제된다. 일부 실시양태에서, 이는 항산화 및 환원성 분자(NQO1, HO-1, SOD1, γ-GCS)의 생성을 증가시키고 산화 스트레스 및 산화 촉진 및 염증 촉진 분자(iNOS, COX-2, TNF-α)의 생성을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 염증 해소를 촉진하고 숙주에 대한 과도한 조직 손상을 제한함으로써 염증 현상을 주관하는 세포가 비-염증 상태로 복귀하게 할 수 있다.

[0097] **III. 약제학적 제형 및 투여 경로**

[0098] 이러한 치료를 필요로 하는 동물, 특히 포유류에 대한 투여를 위해, 치료적 유효량의 화합물을 표시된 투여 경로에 적당한 하나 이상의 부형제와 통상적으로 조합한다. 수의학적 환자와 더불어 인간 환자의 치료에 적합한 방식으로 본 발명의 화합물을 제형화하는 것이 고려된다. 일부 실시양태에서, 수의학적 환자는 반려 동물, 가축 동물, 동물원 동물, 및 야생 동물일 수 있다. 화합물은 락토오스, 수크로스, 전분 분말, 알카노산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 소듐 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 및/또는 폴리비닐 알코올과 혼합되고, 편리한 투여를 위해 타정되거나 캡슐화될 수 있다. 대안적으로, 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수유, 면실유, 낙화생유, 참기름, 벤질 알코올, 소듐 클로라이드, 및/또는 다양한 완충제에 용해될 수 있다. 기타 부형제 및 투여 모드가 약제학 기술분야에 널리 주지되어 있으며, 치료되는 동물의 유형에 맞도록 조정될 수 있다.

[0099] 본 발명에 유용한 약제학적 조성물은 멸균화와 같은 관용적인 약제학적 작업을 적용할 수 있고/있거나 방부제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 완충제 등과 같은 관용적인 약제학적 담체 및 부형제를 함유할 수 있다.

[0100] 본 개시의 화합물은 다양한 방법, 예를 들어, 경구적으로, 또는 주사(예를 들어, 피하, 정맥내, 복강내 등)에 의해 투여될 수 있다. 투여 경로에 따라, 활성 화합물은 화합물을 불활성화할 수 있는 산의 작용 및 기타 천연 조건으로부터 화합물을 보호하기 위한 재료 내에 코팅될 수 있다. 그들은 또한 질환 또는 상처 부위의 연속 관류/주입에 의해 투여될 수 있다.

[0101] 비경구 투여 이외의 방법에 의해 치료 화합물을 투여하기 위해서는 그의 불활성화를 방지하기 위한 재료로 화합물을 코팅하거나 그와 함께 화합물을 병용투여하는 것이 필요할 수 있다. 예를 들어, 치료 화합물을 적당한 담체, 예를 들어, 리포좀 또는 희석제 중에 환자에게 투여할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 희석제는 식염수 및 완충제 수용액을 포함한다. 리포좀은 수중유중수 CGF 유탁액과 더불어 관용적인 리포좀을 포함한다.

[0102] 치료 화합물은 또한 비경구, 복강내, 척수내, 또는 뇌내 투여될 수 있다. 분산액은 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 그의 혼합물 중에, 그리고 오일 중에 제조될 수 있다. 정상적인 저장 및 사용 조건 하에, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위한 방부제를 함유할 수 있다.

[0103] 약제학적 조성물은 주사 용도에 적합할 수 있으며, 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사용 용

액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우에, 조성물은 멸균되어야 하고 용이한 주사가능성이 존재하는 정도로 유체여야 한다. 그것은 제조 및 저장 조건 하에 안정해야 하고 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용으로부터 보호되어야 한다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 그의 적합한 혼합물, 및 식물유를 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해, 적절한 유동성을 유지할 수 있다. 미생물의 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 다수의 경우에, 등장화제, 예를 들어, 당, 소듐 클로라이드, 또는 폴리알코올, 예컨대 만니톨 및 소르비톨을 조성물 내에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 흡수를 지연시키는 약제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 조성물 내에 포함함으로써 주사용 조성물의 연장된 흡수를 유발할 수 있다.

[0104] 멸균 주사용 용액은, 필요에 따라 상기 열거된 성분 중 하나 또는 그의 조합을 가진 적당한 용매 중에 치료 화합물을 필요한 양으로 혼입시킨 후에 여과 멸균함으로써 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것들로부터의 필요한 기타 성분을 함유하는 멸균 담체 내로 치료 화합물을 혼입시킴으로써 제조한다. 멸균 주사용 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조이며, 이는 활성 성분(즉, 치료 화합물) + 임의의 부가적인 목적 성분의 분말을 이전에 멸균-여과된 그의 용액으로부터 생성한다.

[0105] 치료 화합물은, 예를 들어, 불활성 희석제 또는 동화가능한 식용 담체와 함께 경구 투여될 수 있다. 치료 화합물 및 기타 성분은 또한 경질 또는 연질 쉘 젤라틴 캡슐 내에 봉입되거나, 정제로 압축되거나, 대상의 식이 내로 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료 투여의 경우, 치료 화합물은 부형제와 함께 혼입되고 내복정, 구강정, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 조성물 및 제제 중의 치료 화합물의 퍼센트는 물론 변동될 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물 내의 치료 화합물의 양은 적합한 투여량이 얻어지도록 하는 양이다.

[0106] 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 비경구 조성물을 단위 투여형(dosage unit form)으로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에 사용되는 단위 투여형은 치료하고자 하는 대상을 위한 단위 투여량(unitary dosage)으로서 적합한 물리적으로 별개인 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 필요한 약제학적 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 사전결정된 양의 치료 화합물을 함유한다. 본 발명의 단위 투여형의 사양은 (a) 치료 화합물의 독특한 특징 및 달성하고자 하는 특정 치료 효과, 및 (b) 환자에서 선택된 병태의 치료를 위한 이러한 치료 화합물을 컴파운딩하는 기술분야에 내재하는 제한에 의해 좌우되고 이에 직접 의존한다.

[0107] 치료 화합물은 또한 피부, 눈, 또는 점막에 국소적으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 폐에 대한 국소 전달을 목적하는 경우, 치료 화합물은 건조 분말 또는 에어로졸 제형으로 흡입에 의해 투여될 수 있다.

[0108] 활성 화합물은 환자에서 병태와 관련된 병태를 치료하기에 충분한 치료적 유효 투여량으로 투여된다. 예를 들어, 실시예 및 도면에 나타낸 모델 시스템과 같이, 인간 또는 기타 동물에서 질환을 치료하는 효능을 예측할 수 있는 동물 모델 시스템에서 화합물의 효능을 평가할 수 있다.

[0109] 치료제의 유효 용량 범위는 다양한 상이한 동물에 대한 동물 연구에서 결정된 유효 용량으로부터 추정할 수 있다. 일반적으로 mg/kg 단위의 인간 등가 용량(HED: human equivalent dose)을 하기 수학식에 따라 계산할 수 있다(예를 들어, 원용에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Reagan-Shaw *et al.*, *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008]을 참조한다):

[0110] (a) HED(mg/kg) = 동물 용량(mg/kg) × (동물 K_m/인간 K_m)

[0111] 전환에서 K_m 인자의 사용은 더 정확한 HED 값을 유발하며, 이는 체질량 만이 아니라 체표면적(BSA: body surface area)을 기반으로 한다. 인간 및 다양한 동물에 대한 K_m 값이 주지되어 있다. 예를 들어, 평균 60 kg 인간(1.6 m^2의 BSA를 가짐)에 대한 K_m은 37인 반면에, 20 kg 아동(BSA 0.8 m^2)은 25의 K_m을 나타낼 것이다. 3의 마우스 K_m(0.02 kg의 중량 및 0.007의 BSA를 고려함); 5의 햄스터 K_m(0.08 kg의 중량 및 0.02의 BSA를 고려함); 6의 랫트 K_m(0.15 kg의 중량 및 0.025의 BSA를 고려함); 및 12의 원숭이 K_m(3 kg의 중량 및 0.24의 BSA를 고려함)을 포함하여, 일부 적절한 동물 모델에 대한 K_m 또한 주지되어 있다.

[0112] 치료 조성물의 정량은 의사의 판단에 의존하며 각각의 개체에 대해 고유하다. 그럼에도 불구하고, 계산된 HED

용량은 일반적 지침을 제공한다. 용량에 영향을 주는 기타 요인은 환자의 신체적 상태 및 임상적 상태, 투여 경로, 치료의 의도하는 목표, 및 특정 치료 제형의 역가, 안정성, 및 독성을 포함한다.

[0113] 대상에게 투여되는 본 개시의 화합물 또는 본 개시의 화합물을 포함하는 조성물의 실제 투여량은 치료되는 동물의 유형, 연령, 성별, 체중, 병태의 중증도, 치료되는 질환의 유형, 이전 또는 병행 치료 중재, 대상의 특발증과 같은 신체적 및 생리적 요인에 의해, 그리고 투여 경로에 따라 결정될 수 있다. 이들 요인은 당업자에 의해 결정될 수 있다. 투여를 담당하는 의료진은 개별적인 대상에 대해 조성물 내의 활성 성분(들)의 농도 및 적당한 용량(들)을 전형적으로 결정할 것이다. 임의의 합병증이 생길 경우에 개별적인 의사가 투여량을 조정할 수 있다.

[0114] 유효량은 전형적으로 하루 또는 며칠 동안 매일 1회 이상 용량 투여에서 약 0.001 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 750 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 250 mg/kg, 약 10.0 mg/kg 내지 약 150 mg/kg으로 변동될 것이다(물론 상기 논의된 투여 모드 및 요인에 의존함). 기타 적합한 용량 범위는 1 mg 내지 10000 mg/일, 100 mg 내지 10000 mg/일, 500 mg 내지 10000 mg/일, 및 500 mg 내지 1000 mg/일을 포함한다. 일부 특정 실시양태에서, 양은 750 mg 내지 9000 mg/일의 범위로 10,000 mg/일 미만이다.

[0115] 유효량은 1 mg/kg/일 미만, 500 mg/kg/일 미만, 250 mg/kg/일 미만, 100 mg/kg/일 미만, 50 mg/kg/일 미만, 25 mg/kg/일 미만, 또는 10 mg/kg/일 미만일 수 있다. 대안적으로 그것은 1 mg/kg/일 내지 200 mg/kg/일의 범위일 수 있다. 예를 들어, 당뇨병 환자의 치료에 관하여, 단위 투여량은 치료하지 않는 대상에 비교하여 혈당을 적어도 40% 만큼 감소시키는 양일 수 있다. 다른 실시양태에서, 단위 투여량은 비-당뇨병 대상의 혈당 수준의 ± 10%인 수준으로 혈당을 감소시키는 양이다.

[0116] 다른 비-제한적 예에서, 용량은 또한 투여 당 약 1 마이크로그램/kg/체중, 약 5 마이크로그램/kg/체중, 약 10 마이크로그램/kg/체중, 약 50 마이크로그램/kg/체중, 약 100 마이크로그램/kg/체중, 약 200 마이크로그램/kg/체중, 약 350 마이크로그램/kg/체중, 약 500 마이크로그램/kg/체중, 약 1 밀리그램/kg/체중, 약 5 밀리그램/kg/체중, 약 10 밀리그램/kg/체중, 약 50 밀리그램/kg/체중, 약 100 밀리그램/kg/체중, 약 200 밀리그램/kg/체중, 약 350 밀리그램/kg/체중, 약 500 밀리그램/kg/체중, 내지 약 1000 mg/kg/체중 이상, 및 그 안에서 추론할 수 있는 임의의 범위를 포함할 수 있다. 본 명세서에 열거된 수치로부터 추론할 수 있는 범위의 비-제한적 예에서, 상기 기재된 수치를 기반으로, 약 5 밀리그램/kg/체중 내지 약 100 밀리그램/kg/체중, 약 5 마이크로그램/kg/체중 내지 약 500 밀리그램/kg/체중 등의 범위를 투여할 수 있다.

[0117] 소정의 실시양태에서, 본 개시의 약제학적 조성물은, 예를 들어, 적어도 약 0.1%의 본 개시의 화합물을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 개시의 화합물은, 예를 들어, 단위의 중량의 약 2% 내지 약 75%, 또는 약 25% 내지 약 60%, 및 그 안에서 추론할 수 있는 임의의 범위를 차지할 수 있다.

[0118] 단일 또는 다중 용량의 약제가 고려된다. 다중 용량의 전달에 있어서 목적하는 시간 간격은 당업자가 단지 통상적 실험을 채택하여 결정할 수 있다. 예로서, 대략 12 시간 간격으로 매일 2회 용량을 대상에게 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 약제는 일 1회 투여된다.

[0119] 약제(들)는 통상적 일정으로 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 통상적 일정은 사전결정된 지정 기간을 지칭한다. 일정이 사전결정되는 한, 통상적 일정은 길이가 동일하거나 상이한 기간을 포함할 수 있다. 예를 들어, 통상적 일정은 일 2회, 매일, 2일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 5일에 1회, 6일에 1회, 매주 기준, 매월 기준, 또는 그 사이의 일 또는 주의 임의의 설정 수치의 투여를 포함할 수 있다. 대안적으로, 사전결정된 통상적 일정은 제1주 동안 매일 2회 기준에 이어서 수개월 동안 매일 기준 등의 투여를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 약제(들)를 경구 복용할 수 있으며 그 시기는 음식물 섭취에 의존하거나 의존하지 않음을 규정한다. 따라서, 예를 들어, 대상의 식후 또는 식전에 무관하게 매일 아침 및/또는 매일 저녁에 약제를 복용할 수 있다.

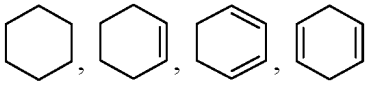
[0120] **IV. 조합 요법**

[0121] 단일요법으로서 사용되는 것에 부가하여, 본 발명의 화합물은 또한 조합 요법에 사용할 수 있다. 효과적인 조합 요법은 양자 모두의 약제를 포함하는 단일 조성물 또는 약리학적 제형으로 달성되거나, 하나의 조성물은 본 발명의 화합물을 포함하고 다른 하나는 제2 약제(들)를 포함하며 동시에 투여되는 별개의 2개의 조성물 또는 제형으로 달성될 수 있다. 대안적으로, 요법은 수분 내지 수개월 범위의 간격으로 다른 약제 치료에 선행하거나 후속할 수 있다.

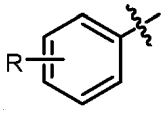
[0122] 이러한 조합 요법의 비-제한적 예는 하나 이상의 본 발명의 화합물과 다른 항염증제, 화학요법제, 방사선 요법, 항우울제, 항정신병제, 항경련제, 기분 안정제, 항감염제, 항고혈압제, 콜레스테롤-저감제 또는 기타 혈중 지질 조절제, 체중 감량을 촉진하는 약제, 항혈전제, 심근경색 또는 뇌졸중과 같은 심혈관 현상을 치료하거나 예방하는 약제, 당뇨병 치료제, 이식 거부 또는 이식편-대-숙주 질환을 감소시키는 약제, 관절염 치료제, 진통제, 항천식제 또는 호흡기 질환에 대한 기타 치료제, 또는 피부 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 조합을 포함한다. 본 발명의 화합물은, 암 백신을 포함하는(그러나 이로 제한되지 않음), 암에 대한 환자의 면역 반응을 개선하도록 설계된 약제와 조합될 수 있다. 원용에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Lu *et al.* (2011)]을 참조한다.

[0123] **V. 정의**

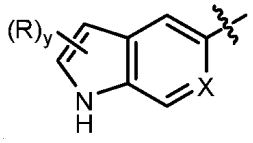
[0124] 화학 기의 문맥에서 사용되는 경우, "수소"는 -H를 의미하고; "하이드록시"는 -OH를 의미하며; "옥소"는 =O를 의미하고; "카보닐"은 -C(=O)-를 의미하며; "카복시"는 -C(=O)OH(-COOH 또는 $-CO_2H$라고도 표기함)를 의미하고; "할로"는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, 또는 -I를 의미하며; "아미노"는 $-NH_2$를 의미하고; "하이드록시아미노"는 -NHOH를 의미하며; "니트로"는 $-NO_2$를 의미하고; 이미노는 =NH를 의미하며; "시아노"는 -CN을 의미하고; "이소시아네이트"는 -N=C=O를 의미하며; "아지도"는 $-N_3$를 의미하고; 1가 문맥에서 "포스페이트"는 $-OP(O)(OH)_2$ 또는 그의 탈양성자화 형태를 의미하며; 2가 문맥에서 "포스페이트"는 -OP(O)(OH)O- 또는 그의 탈양성자화 형태를 의미하고; "머캅토"는 -SH를 의미하며; "티오"는 =S를 의미하고; "설포닐"은 $-S(O)_2-$를 의미하며; "설피닐"은 -S(O)-를 의미한다.

[0125] 화학식의 문맥에서, 기호 "-"는 단일 결합을 의미하고, "="는 이중 결합을 의미하며, "≡"는 삼중 결합을 의미한다. 기호 "----"는 임의의 결합을 나타내며, 이는 존재하는 경우에 단일 또는 이중이다. 기호 ""는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 따라서, 예를 들어, 화학식  은 , 및  을 포함한다. 그리고 이러한 환 원자 하나가 하나 초과의 이중 결합의 일부를 형성하지는 않는다는 것이 이해된다. 추가로, 공유 결합 기호 "-"는, 1개 또는 2개의 입체생성 원자를 연결하는 경우, 임의의 바람직한 입체화학을 표시하는 것이 아님에 유의한다. 대신에, 그것은 모든 입체이성체와 더불어 그의 혼합물을 망라한다. 기호 ""는, 결합을 가로질러 직각으로 도시된 경우(예를 들어, 메틸의 경우에 ), 기의 부착점을 표시한다. 독자가 부착점을 명료하게 식별하는 것을 돕기 위해, 대형 기에 대해 부착점은 전형적으로 이러한 방식으로만 식별됨에 유의한다. 기호 ""는 쐐기의 두꺼운 단부에 부착된 기가 "페이지 밖으로 나오는" 단일 결합을 의미한다. 기호 ""는 쐐기의 두꺼운 단부에 부착된 기가 "페이지 안으로 들어가는" 단일 결합을 의미한다. 기호 ""는 이중 결합 주위의 기하형태(예를 들어, *E* 또는 *Z*)가 정의되지 않은 단일 결합을 의미한다. 그러므로 양자 모두의 선택이 그의 조합과 더불어 의도된다. 본 출원에 나타낸 구조의 원자 상의 임의의 정의되지 않은 결합가(undefined valency)는 그 원자에 결합된 수소 원자를 묵시적으로 나타낸다. 탄소 원자 상의 굵은 점은 그 탄소에 부착된 수소가 지면 밖으로 배향됨을 표시한다.

[0126] 예를 들어, 화학식

[0127]  에서,

[0128] 기 "R"이 환 시스템 상의 "부유 기(floating group)"로서 묘사된 경우에 R은, 안정한 구조가 형성되는 한, 묘사되거나, 암시되거나, 명확하게 정의된 수소를 포함하는, 환 원자 중 어느 하나에 부착된 임의의 수소 원자를 대체할 수 있다. 예를 들어, 화학식

[0129]  에서와 같이,

[0130] 기 "R"이 융합 환 시스템 상의 "부유 기"로서 묘사된 경우에 R은, 달리 명시되지 않는 한, 융합 환 중 어느 하나의 환 원자 중 어느 하나에 부착된 임의의 수소를 대체할 수 있다. 안정한 구조가 형성되는 한, 대체가능한 수소는 묘사된 수소(예를 들어, 상기 화학식에서 질소에 부착된 수소), 암시된 수소(예를 들어, 나타내지는 않지만 존재하는 것으로 이해되는 상기 화학식의 수소), 명확하게 정의된 수소, 및 그의 존재를 환 원자의 정체에 의존하는 임의의 수소(예를 들어, X가 -CH-인 경우, 기 X에 부착된 수소)를 포함한다. 묘사된 예에서, R은 융합 환 시스템의 5-원 또는 6-원 환 상에 존재할 수 있다. 상기 화학식에서, 기 "R" 바로 뒤에 있는 괄호 안에 들어간 하첨자 "y"는 숫자 변수를 나타낸다. 달리 특정되지 않는 한, 이 변수는 환 또는 환 시스템의 대체가능한 수소 원자의 최대 수에 의해서만 제한되는, 0, 1, 2, 또는 2 초과의 임의의 정수일 수 있다.

[0131] 화학 기 및 화합물 부류의 경우, 기 또는 부류 내의 탄소 원자의 수는 하기와 같이 표시된다: "Cn"은 기/부류 내의 탄소 원자의 정확한 수(n)를 정의한다. "C≤n"은 기/부류 내에 존재할 수 있는 탄소 원자의 최대 수(n)을 정의하고, 최소 수는 문제의 기/부류에 대해 가능한 한 작으며, 예를 들어, 기 "알케닐$_{(C≤8)}$" 또는 부류 "알켄$_{(C≤8)}$" 내의 탄소 원자의 최소 수는 2임이 이해된다. 1 내지 10개의 탄소 원자를 가진 알콕시 기를 나타내는 "알콕시$_{(C≤10)}$"와 비교한다. "Cn-n'"은 기 내의 탄소 원자의 최소(n) 및 최대 수(n') 양자 모두를 정의한다. 따라서, "알킬$_{(C2-10)}$"은 2 내지 10개의 탄소 원자를 가진 알킬 기를 나타낸다. 이들 탄소 수 표시는 그것이 수식하는 화학 기 또는 부류 앞에 있거나 뒤에 있을 수 있으며, 그것은 의미에 임의의 변화를 나타내지 않으면서 괄호 안에 들어가거나 들어가지 않을 수 있다. 따라서, 용어 "C5 올레핀", "C5-올레핀", "올레핀$_{(C5)}$", 및 "올레핀$_{C5}$"는 모두 동의어이다. 본 명세서에 정의된 화학 기 또는 화합물 부류 중 어느 하나가 용어 "치환된"에 의해 수식되는 경우, 수소 원자를 대체하는 부분 내의 임의의 탄소 원자(들)는 계수하지 않는다. 따라서, 총 7개의 탄소 원자를 가진 메톡시헥실은 치환된 알킬$_{(C1-6)}$의 예이다.

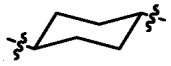
[0132] 화합물 또는 화학 기를 수식하기 위해 사용되는 경우에 용어 "포화된"은, 하기 언급된 바를 제외하고는, 화합물 또는 화학 기에 탄소-탄소 이중 결합 및 탄소-탄소 삼중 결합이 없음을 의미한다. 그 용어가 원자를 수식하기 위해 사용되는 경우, 그것은 원자가 임의의 이중 또는 삼중 결합의 일부가 아님을 의미한다. 포화된 기의 치환된 버전의 경우, 하나 이상의 탄소 산소 이중 결합 또는 탄소 질소 이중 결합이 존재할 수 있다. 이러한 결합이 존재하는 경우, 케토-엔올 호변이성 또는 이민/엔아민 호변이성의 일부로서 발생할 수 있는 탄소-탄소 이중 결합은 금지되지 않는다. 용어 "포화된"이 물질의 용액을 수식하기 위해 사용되는 경우, 그것은 그 용액 중에 그 물질이 더 이상 용해될 수 없음을 의미한다.

[0133] "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "지방족"은, 그렇게 수식된 화합물 또는 화학 기가 비환식 또는 환식이지만 비-방향족인 탄화수소 화합물 또는 기임을 나타낸다. 지방족 화합물/기에서, 탄소 원자는 직쇄, 분재쇄, 또는 비-방향족 환(지환족)으로 함께 연결될 수 있다. 지방족 화합물/기는 포화되거나(즉, 단일 탄소-탄소 결합에 의해 연결됨(알칸/알킬), 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합으로(알켄/알케닐), 또는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합으로(알킨/알키닐) 불포화될 수 있다.

[0134] 화합물 또는 화학 기를 수식하기 위해 사용되는 경우에 용어 "방향족"은 완전 공액 환식 π 시스템 내에 $4n + 2$ 개의 전자를 가진 원자의 평면형 불포화 환을 지칭한다.

[0135] "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "알킬"은, 부착점으로서의 탄소 원자 및 선형 또는 분지형 비환식 구조를 가지며 탄소 및 수소 이외의 원자가 없는 1가 포화 지방족 기를 지칭한다. 기 $-CH_3$(Me), $-CH_2CH_3$(Et), $-CH_2CH_2CH_3$(*n*-Pr 또는 프로필), $-CH(CH_3)_2$(*i*-Pr, ^{i}Pr, 또는 이소프로필), $-CH_2CH_2CH_2CH_3$(*n*-Bu), $-CH(CH_3)CH_2CH_3$(*sec*-부틸), $-CH_2CH(CH_3)_2$(이소부틸), $-C(CH_3)_3$(*tert*-부틸, *t*-*부틸*, *t*-Bu, 또는 ^{t}Bu), 및 $-CH_2C(CH_3)_3$(네오-펜틸)는 알킬 기의 비-제한적 예이다. "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "알칸디일"은, 부착점(들)으로서의 1개 또는 2개의 포화 탄소 원자(들) 및 선형 또는 분지형 비환식 구조를 가지며, 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합이 없고, 탄소 및 수소 이외의 원자가 없는 2가 포화 지방족 기를 지칭한다. 기

$-CH_2-$(메틸렌), $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, 및 $-CH_2CH_2CH_2-$는 알칸디일 기의 비-제한적 예이다. "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "알킬리덴"은, 2가 기 =CRR'을 지칭하며, 여기에서 R 및 R'은 독립적으로 수소 또는 알킬이다. 알킬리덴 기의 비-제한적 예는 $=CH_2$, $=CH(CH_2CH_3)$, 및 $=C(CH_3)_2$를 포함한다. "알칸"은 화학식 H-R을 나타내는 화합물의 부류를 지칭하며, 여기에서 R은 이 용어가 상기 정의된 바와 같이 알킬이다. 이들 용어 중 어느 하나가 "치환된" 수식어와 함께 사용되는 경우, 하나 이상의 수소 원자가 독립적으로 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 대체되어 있다. 하기 기는 치환된 알킬 기의 비-제한적 예이다: $-CH_2OH$, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, 및 $-CH_2CH_2Cl$. 용어 "할로알킬"은, 탄소, 수소, 및 할로겐 외의 기타 원자가 존재하지 않도록 수소 원자 대체가 할로(즉, -F, -Cl, -Br, 또는 -I)로 제한된, 치환된 알킬의 서브세트이다. 기 $-CH_2Cl$은 할로알킬의 비-제한적 예이다. 용어 "플루오로알킬"은, 탄소, 수소, 및 불소 외의 기타 원자가 존재하지 않도록 수소 원자 대체가 플루오로로 제한된, 치환된 알킬의 서브세트이다. 기 $-CH_2F$, $-CF_3$, 및 $-CH_2CF_3$는 플루오로알킬 기의 비-제한적 예이다.

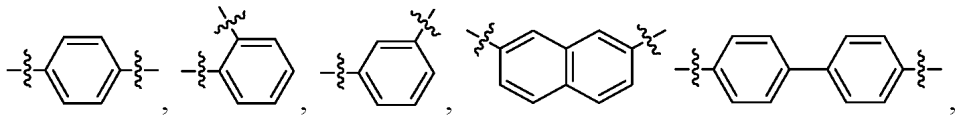
[0136] "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "사이클로알킬"은, 부착점으로서 탄소 원자를 가지며, 상기 탄소 원자는 하나 이상의 비-방향족 환 구조의 일부를 형성하고, 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합이 없으며, 탄소 및 수소 이외의 원자가 없는 1가 포화 지방족 기를 지칭한다. 비-제한적 예는 $-CH(CH_2)_2$(사이클로프로필), 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실(Cy)을 포함한다. "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "사이클로알칸디일"은, 부착점으로서 2개의 탄소 원자를 가지며, 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합이 없고, 탄소 및 수소 이외의 원자가 없는 2가 포화 지방족 기를 지칭한다. 기  는 사이클로알칸디일 기의 비-제한적 예이다. "사이클로알칸"은 화학식 H-R을 나타내는 화합물의 부류를 지칭하며, 여기에서 R은 이 용어가 상기 정의된 바와 같이 사이클로알킬이다. 이들 용어 중 어느 하나가 "치환된" 수식어와 함께 사용되는 경우, 하나 이상의 수소 원자는 독립적으로 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 대체되어 있다.

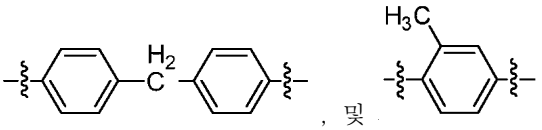
[0137] "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "알케닐"은, 부착점으로서의 탄소 원자, 선형 또는 분지형 비환식 구조, 및 적어도 하나의 비방향족 탄소-탄소 이중 결합을 가지며, 탄소-탄소 삼중 결합이 없고, 탄소 및 수소 이외의 원자가 없는 1가 불포화 지방족 기를 지칭한다. 비-제한적 예는 $-CH=CH_2$(비닐), $-CH=CHCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2CH=CH_2$(알릴), $-CH_2CH=CHCH_3$, 및 $-CH=CHCH=CH_2$를 포함한다. "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "알켄디일"은, 부착점으로서의 2개의 탄소 원자, 선형 또는 분지형, 선형 또는 분지형 비환식 구조, 및 적어도 하나의 비방향족 탄소-탄소 이중 결합을 가지며, 탄소-탄소 삼중 결합이 없고, 탄소 및 수소 이외의 원자가 없는 2가 불포화 지방족 기를 지칭한다. 기 $-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)CH_2-$, $-CH=CHCH_2-$, 및 $-CH_2CH=CHCH_2-$는 알켄디일 기의 비-제한적 예이다. 알켄디일 기는 지방족이지만, 일단 양쪽 단부에서 연결되면, 이러한 기가 방향족 구조의 일부를 형성하는 것이 금지되지 않음에 유의한다. 용어 "알켄" 및 "올레핀"은 동의어이고, 화학식 H-R을 나타내는 화합물의 부류를 지칭하며, 여기에서 R은 이 용어가 상기 정의된 바와 같이 알케닐이다. 유사하게, 용어 "말단 알켄" 및 "α-올레핀"은 동의어이고, 단 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 가진 알켄을 지칭하며, 여기에서 그 결합은 분자의 단부에서 비닐 기의 일부이다. 이들 용어 중 어느 하나가 "치환된" 수식어와 함께 사용되는 경우, 하나 이상의 수소 원자가 독립적으로 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 대체되어 있다. 기 $-CH=CHF$, $-CH=CHCl$, 및 $-CH=CHBr$은 치환된 알케닐 기의 비-제한적 예이다.

[0138] "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "알키닐"은, 부착점으로서의 탄소 원자, 선형 또는 분지형 비환식 구조, 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 가지며, 탄소 및 수소 이외의 원자가 없는 1가 불포화 지방족 기를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 용어 알키닐은 하나 이상의 비-방향족 탄소-탄소 이중 결합의 존재를 금

지하지 않는다. 기 -C≡CH, -C≡CCH$_3$, 및 -CH$_2$C≡CCH$_3$는 알키닐 기의 비-제한적 예이다. "알킨"은 화학식 H-R을 나타내는 화합물의 부류를 지칭하며, 여기에서 R은 알키닐이다. 이들 용어 중 어느 하나가 "치환된" 수식어와 함께 사용되는 경우, 하나 이상의 수소 원자가 독립적으로 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH$_2$, -NO$_2$, -CO$_2$H, -CO$_2$CH$_3$, -CN, -SH, -OCH$_3$, -OCH$_2$CH$_3$, -C(O)CH$_3$, -NHCH$_3$, -NHCH$_2$CH$_3$, -N(CH$_3$)$_2$, -C(O)NH$_2$, -C(O)NHCH$_3$, -C(O)N(CH$_3$)$_2$, -OC(O)CH$_3$, -NHC(O)CH$_3$, -S(O)$_2$OH, 또는 -S(O)$_2$NH$_2$에 의해 대체되어 있다.

[0139] "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "아릴"은, 부착점으로서 방향족 탄소 원자를 가지며, 상기 탄소 원자는 하나 이상의 6-원 방향족 환 구조의 일부를 형성하고, 여기에서 환 원자는 모두 탄소이며, 여기에서 기는 탄소 및 수소 이외의 원자로 구성되지 않는 1가 불포화 방향족 기를 지칭한다. 하나 초과의 환이 존재하는 경우, 환은 융합되거나 융합되지 않을 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 그 용어는 제1 방향족 환 또는 존재하는 임의의 부가적인 방향족 환에 부착된 하나 이상의 알킬 또는 아르알킬 기(탄소 수 제한이 허용함)의 존재를 금지하지 않는다. 아릴 기의 비-제한적 예는 페닐(Ph), 메틸페닐, (디메틸)페닐, -C$_6$H$_4$CH$_2$CH$_3$(에틸페닐), 나프틸, 및 비페닐로부터 유래된 1가 기를 포함한다. "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "아렌디일"은, 부착점으로서 2개의 방향족 탄소 원자를 가지며, 상기 탄소 원자는 하나 이상의 6-원 방향족 환 구조(들)의 일부를 형성하고, 여기에서 환 원자는 모두 탄소이며, 여기에서 1가 기는 탄소 및 수소 이외의 원자로 구성되지 않는 2가 방향족 기를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 그 용어는 제1 방향족 환 또는 존재하는 임의의 부가적인 방향족 환에 부착된 하나 이상의 알킬, 아릴, 또는 아르알킬 기(탄소 수 제한이 허용함)의 존재를 금지하지 않는다. 하나 초과의 환이 존재하는 경우, 환은 융합되거나 융합되지 않을 수 있다. 융합되지 않은 환은 하기의 것들 중 하나 이상을 통해 연결될 수 있다: 공유 결합, 알칸디일, 또는 알켄디일 기(탄소 수 제한이 허용함). 아렌디일 기의 비-제한적 예는

[0140] 

[0141] 
, 및
을 포함한다.

[0142] "아렌"은 화학식 H-R을 나타내는 화합물의 부류를 지칭하며, 여기에서 R은 그 용어가 상기 정의된 바와 같이 아릴이다. 벤젠 및 톨루엔은 아렌의 비-제한적 예이다. 이들 용어 중 어느 하나가 "치환된" 수식어와 함께 사용되는 경우, 하나 이상의 수소 원자가 독립적으로 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH$_2$, -NO$_2$, -CO$_2$H, -CO$_2$CH$_3$, -CN, -SH, -OCH$_3$, -OCH$_2$CH$_3$, -C(O)CH$_3$, -NHCH$_3$, -NHCH$_2$CH$_3$, -N(CH$_3$)$_2$, -C(O)NH$_2$, -C(O)NHCH$_3$, -C(O)N(CH$_3$)$_2$, -OC(O)CH$_3$, -NHC(O)CH$_3$, -S(O)$_2$OH, 또는 -S(O)$_2$NH$_2$에 의해 대체되어 있다.

[0143] "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "아르알킬"은 1가 기 -알칸디일-아릴을 지칭하며, 여기에서 용어 알칸디일 및 아릴은 각각 상기 제공된 정의와 일치하는 방식으로 사용된다. 비-제한적 예는 페닐메틸(벤질, Bn) 및 2-페닐-에틸이다. 용어 아르알킬이 "치환된" 수식어와 함께 사용되는 경우, 알칸디일 및/또는 아릴 기로부터의 하나 이상의 수소 원자가 독립적으로 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH$_2$, -NO$_2$, -CO$_2$H, -CO$_2$CH$_3$, -CN, -SH, -OCH$_3$, -OCH$_2$CH$_3$, -C(O)CH$_3$, -NHCH$_3$, -NHCH$_2$CH$_3$, -N(CH$_3$)$_2$, -C(O)NH$_2$, -C(O)NHCH$_3$, -C(O)N(CH$_3$)$_2$, -OC(O)CH$_3$, -NHC(O)CH$_3$, -S(O)$_2$OH, 또는 -S(O)$_2$NH$_2$에 의해 대체되어 있다. 치환된 아르알킬의 비-제한적 예는 (3-클로로페닐)-메틸, 및 2-클로로-2-페닐-에트-1-일이다.

[0144] "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "헤테로아릴"은, 부착점으로서 방향족 탄소 원자 또는 질소 원자를 가지며, 상기 탄소 원자 또는 질소 원자는 환 원자 중 적어도 하나가 질소, 산소, 또는 황인 하나 이상의 방향족 환 구조의 일부를 형성하고, 여기에서 헤테로아릴 기는 탄소, 수소, 방향족 질소, 방향족 산소, 및 방향족 황 이외의 원자로 구성되지 않는 1가 방향족 기를 지칭한다. 하나 초과의 환이 존재하는 경우, 환은 융합되거나 융합되지 않을 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 그 용어는 방향족 환 또는 방향족 환 시스템에 부착된 하나 이상의 알킬, 아릴, 및/또는 아르알킬 기(탄소 수 제한이 허용함)의 존재를 금지하지 않는다. 헤테로아릴 기의 비-제한적 예는 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴(Im), 이속사졸릴, 메틸피리디닐, 옥사졸릴, 페

닐피리디닐, 피리디닐(피리딜), 피롤릴, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴녹살리닐, 트리아지닐, 테트라졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 및 트리아졸릴을 포함한다. 용어 "*N*-헤테로아릴"은 부착점으로서 질소 원자를 가진 헤테로아릴 기를 지칭한다. "헤테로아렌"은 화학식 H-R을 나타내는 화합물의 부류를 지칭하며, 여기에서 R은 헤테로아릴이다. 피리딘 및 퀴놀린은 헤테로아렌의 비-제한적 예이다. 이들 용어가 "치환된" 수식어와 함께 사용되는 경우, 하나 이상의 수소가 독립적으로 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 대체되어 있다.

[0145] "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "헤테로사이클로알킬"은, 부착점으로서 탄소 원자 또는 질소 원자를 가지며, 상기 탄소 원자 또는 질소 원자는 환 원자 중 적어도 하나가 질소, 산소, 또는 황인 하나 이상의 비-방향족 환 구조의 일부를 형성하고, 여기에서 헤테로사이클로알킬 기는 탄소, 수소, 질소, 산소, 및 황 이외의 원자로 구성되지 않는 1가 비-방향족 기를 지칭한다. 하나 초과의 환이 존재하는 경우, 환은 융합되거나 융합되지 않을 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 그 용어는 환 또는 환 시스템에 부착된 하나 이상의 알킬기(탄소 수 제한이 허용함)의 존재를 금지하지 않는다. 또한, 생성되는 기가 비-방향족으로 유지된다면, 그 용어는 환 또는 환 시스템 내의 하나 이상의 이중 결합의 존재를 금지하지 않는다. 헤테로사이클로알킬 기의 비-제한적 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피라닐, 옥시라닐, 및 옥세타닐을 포함한다. 용어 "*N*-헤테로사이클로알킬"은 부착점으로서 질소 원자를 가진 헤테로사이클로알킬 기를 지칭한다. *N*-피롤리디닐은 이러한 기의 예이다. 이들 용어가 "치환된" 수식어와 함께 사용되는 경우, 하나 이상의 수소 원자가 독립적으로 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 대체되어 있다.

[0146] "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "아실"은 기 -C(O)R을 지칭하며, 여기에서 R은 그들 용어가 상기 정의된 바와 같이 수소, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 아릴, 아르알킬, 또는 헤테로아릴이다. 기 -CHO, $-C(O)CH_3$(아세틸, Ac), $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH(CH_2)_2$, $-C(O)C_6H_5$, $-C(O)C_6H_4CH_3$, $-C(O)CH_2C_6H_5$, 및 -C(O)(이미다졸릴)은 아실 기의 비-제한적 예이다. "티오아실"은 기 -C(O)R의 산소 원자가 황 원자로 대체된 점(-C(S)R)을 제외하고는 유사한 방식으로 정의된다. 용어 "알데히드"는, 상기 정의된 바와 같이, 수소 원자 중 적어도 하나가 -CHO 기로 대체된 알칸에 상응한다. 이들 용어 중 어느 하나가 "치환된" 수식어와 함께 사용되는 경우, 하나 이상의 수소 원자(존재하는 경우, 카보닐 또는 티오카보닐 기의 탄소 원자에 직접 부착된 수소 원자를 포함함)가 독립적으로 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 대체되어 있다. 기 $-C(O)CH_2CF_3$, $-CO_2H$(카복실), $-CO_2CH_3$(메틸카복실), $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$(카바모일), 및 $-CON(CH_3)_2$는 치환된 아실 기의 비-제한적 예이다.

[0147] "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "알콕시"는 기 -OR을 지칭하며, 여기에서 R은 그 용어가 상기 정의된 바와 같이 알킬이다. 비-제한적 예는 $-OCH_3$(메톡시), $-OCH_2CH_3$(에톡시), $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$(이소프로폭시), $-OC(CH_3)_3$(*tert*-부톡시), $-OCH(CH_2)_2$, -O-사이클로펜틸, 및 -O-사이클로헥실을 포함한다. "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "사이클로알콕시", "알케닐옥시", "알키닐옥시", "아릴옥시", "아르알콕시", "헤테로아릴옥시", "헤테로사이클로알콕시", 및 "아실옥시"는 -OR로서 정의된 기를 지칭하며, 여기에서 R은 각각 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 및 아실이다. "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "알킬티오" 및 "아실티오"는 기 -SR을 지칭하며, 여기에서 R은 각각 알킬 및 아실이다. 용어 "알코올"은, 상기 정의된 바와 같이, 수소 원자 중 적어도 하나가 하이드록시 기로 대체된 알칸에 상응한다. 용어 "에테르"는, 상기 정의된 바와 같이, 수소 원자 중 적어도 하나가 알콕시 기로 대체된 알칸에 상응한다. 이들 용어 중 어느 하나가 "치환된" 수식어와 함께 사용되는 경우, 하나 이상의 수소 원자가 독립적으로 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 대체되어 있다.

[0148] "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "알킬아미노"는 기 -NHR을 지칭하며, 여기에서 R은 그 용어가 상기 정의된 바와 같이 알킬이다. 비-제한적 예는 $-NHCH_3$ 및 $-NHCH_2CH_3$를 포함한다. "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "디알킬아미노"는 기 -NRR'을 지칭하며, 여기에서 R 및 R'은 동일하거나 상이한 알킬 기일 수 있거나, R 및 R'이 통합되어 알칸디일을 나타낼 수 있다. 디알킬아미노 기의 비-제한적 예는 $-N(CH_3)_2$ 및 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$이다. "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "사이클로알킬아미노", "알케닐아미노", "알키닐아미노", "아릴아미노", "아르알킬아미노", "헤테로아릴아미노", "헤테로사이클로알킬아미노", "알콕시아미노", 및 "알킬설포닐아미노"는 -NHR로서 정의되는 기를 지칭하며, 여기에서 R은 각각 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 알콕시, 및 알킬설포닐이다. 아릴아미노 기의 비-제한적 예는 $-NHC_6H_5$이다. "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "아미도"(아실아미노)는 기 -NHR을 지칭하며, 여기에서 R은 그 용어가 상기 정의된 바와 같이 아실이다. 아미도 기의 비-제한적 예는 $-NHC(O)CH_3$이다. "치환된" 수식어 없이 사용되는 경우에 용어 "알킬이미노"는 2가 기 =NR을 지칭하며, 여기에서 R은 그 용어가 상기 정의된 바와 같이 알킬이다. 이들 용어 중 어느 하나가 "치환된" 수식어와 함께 사용되는 경우, 탄소 원자에 부착된 하나 이상의 수소 원자가 독립적으로 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$, 또는 $-S(O)_2NH_2$에 의해 대체되어 있다. 기 $-NHC(O)OCH_3$ 및 $-NHC(O)NHCH_3$는 치환된 아미도 기의 비-제한적 예이다.

[0149] 청구범위 및/또는 명세서에서 용어 "포함하는"과 함께 사용되는 경우에 단어 "a" 또는 "an"의 사용은 "하나의"를 의미할 수 있으나, 그것은 "하나 이상의", "적어도 하나의", 및 "하나 또는 하나 초과의"의 의미와도 일치한다.

[0150] 본 출원 전체에 걸쳐, 용어 "약"은 값이 장치, 값을 결정하기 위해 채택되는 방법, 또는 연구 대상 사이에 존재하는 변동으로 인한 내재적인 오차 변동을 포함한다는 것을 표시하기 위해 사용된다.

[0151] 용어 "포함하다", "가지다", 및 "포괄하다"는 개방형 연결 동사이다. 이들 동사 중 하나 이상의 임의의 형태 또는 시제, 예컨대 "포함하다", "포함하는", "가지다", "가지는", "포괄하다", 및 "포괄하는" 또한 개방형이다. 예를 들어, 하나 이상의 단계를 "포함하거나", "가지거나", "포괄하는" 임의의 방법은 그들 하나 이상의 단계만 보유하는 것으로 제한되지 않으며, 기타 열거되지 않은 단계 또한 망라한다.

[0152] 용어 "효과적인"은, 그 용어가 명세서 및/또는 청구범위에 사용되는 바와 같이, 목적하거나, 예상되거나, 의도하는 결과를 완수하기에 적절함을 의미한다. 화합물로 환자 또는 대상을 치료하는 문맥에서 사용되는 경우에 "유효량", "치료적 유효량", 또는 "약제학적 유효량"은, 질환의 치료를 위해 대상 또는 환자에게 투여하는 경우에 질환에 대한 그러한 치료를 가져오기에 충분한 화합물의 양을 의미한다.

[0153] "부형제"는 약물, 약제학적 조성물, 제형, 또는 약물 전달 시스템의 활성 성분(들)과 함께 제형화되는 약제학적으로 허용되는 물질이다. 예를 들어, 조성물을 안정화시키기 위해, 조성물을 증량(bulk up)하기 위해(따라서 이 목적으로 사용되는 경우에 "증량제", "충전제", 또는 "희석제"라고 흔히 지칭됨), 또는 약물 흡수 촉진, 점도 저감, 또는 용해도 향상과 같이 최종 투여형 내의 활성 성분에 치료적 향상을 부여하기 위해 부형제를 사용할 수 있다. 부형제는 부착방지제, 결합제, 코팅, 색소, 붕해제, 향료, 유동화제, 윤활제, 방부제, 흡수제, 감미제, 및 비히클의 약제학적으로 허용되는 버전을 포함한다. 부형제는 또한, 예를 들어, 예상 저장 수명에 걸친 변성 또는 응집의 방지와 같은 시험관내 안정성의 지원에 부가하여, 예컨대 분말 유동성 또는 비-점착 특성의 촉진에 의해 활성 물질의 취급을 지원하기 위해 제조 공정에 사용될 수 있다. 부형제의 적합성은 전형적으로 투여 경로, 투여형, 활성 성분과 더불어 기타 요인에 따라 변동될 것이다.

[0154] 화합물에 대한 수식어로서 사용되는 경우에 용어 "수화물"은, 화합물의 고체 형태에서와 같이 화합물이 각각의 화합물 분자와 관련된 1개 미만(예를 들어, 반수화물), 1개(예를 들어, 1수화물), 또는 1개 초과(예를 들어, 2수화물)의 물 분자를 가지고 있음을 의미한다.

[0155] 본 명세서에 사용되는 용어 "IC_{50}"은 얻어지는 최대 반응의 50%인 저해 용량을 지칭한다. 이러한 정량적 척도는 주어진 생물학적, 생화학적, 또는 화학적 과정(또는 과정의 구성요소, 즉, 효소, 세포, 세포 수용체, 또는 미생물)을 절반 만큼 저해하기 위해 특정 약물 또는 기타 물질(저해제)이 얼만큼 필요한지를 표시한다.

[0156] 제1 화합물의 "이성체"는, 각각의 분자가 제1 화합물과 동일한 구성 원자를 함유하지만 3 차원에서 그들 원자의

입체배치는 상이한 별도의 화합물이다.

[0157] 본 명세서에 사용되는 용어 "환자" 또는 "대상"은 살아 있는 포유류 유기체, 예컨대 인간, 원숭이, 소, 말, 양, 염소, 개, 고양이, 마우스, 랫트, 기니아 피그, 또는 그의 형질전환 종을 지칭한다. 소정의 실시양태에서, 환자 또는 대상은 영장류이다. 인간 대상의 비-제한적 예는 성인, 청소년, 유아, 및 태아이다.

[0158] 본 명세서에 일반적으로 사용되는 "약제학적으로 허용되는"은, 정상적인 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 유익성/위험성 비에 상응하는 과도한 독성, 자극성, 알러지 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직, 장기, 및/또는 체액과 접촉시켜 사용하기에 적합한 화합물, 재료, 조성물, 및/또는 투여형을 지칭한다.

[0159] "약제학적으로 허용되는 염"은, 상기 정의된 바와 같이, 약제학적으로 허용되고 목적하는 약리학적 활성을 보유한, 본 발명의 화합물의 염을 의미한다. 이러한 염은 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기 산으로; 또는 1,2-에탄디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 3-페닐프로피온산, 4,4'-메틸렌비스(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 4-메틸비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 아세트산, 지방족 모노- 및 디카복실산, 지방족 황산, 방향족 황산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 탄산, 신남산, 시트르산, 사이클로펜탄프로피온산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 헵타노산, 헥사노산, 하이드록시나프토산, 락트산, 라우릴황산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 무콘산, *o*-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 옥살산, *p*-클로로벤젠설폰산, 페닐-치환된 알카노산, 프로피온산, *p*-톨루엔설폰산, 피루브산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 타르타르산, tert-부틸아세트산, 트리메틸아세트산 등과 같은 유기 산으로 형성된 산 부가염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염은 또한, 존재하는 산성 양성자가 무기 또는 유기 염기와 반응할 수 있는 경우에 형성될 수 있는 염기 부가 염을 포함한다. 허용되는 무기 염기는 소듐 하이드록사이드, 소듐 카보네이트, 포타슘 하이드록사이드, 알루미늄 하이드록사이드, 및 칼슘 하이드록사이드를 포함한다. 허용되는 유기 염기는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, *N*-메틸글루카민 등을 포함한다. 염이 전체로서 약리학적으로 허용되는 한, 본 발명의 임의의 염의 일부를 형성하는 특정 음이온 또는 양이온은 결정적이지 않다는 것을 인식해야 한다. 약제학적으로 허용되는 염의 부가적인 예 및 그들의 제조 방법 및 용도는 문헌[*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)]에 제공되어 있다.

[0160] 본 명세서에 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는, 화학 약제의 담지 또는 수송에 관련된 약제학적으로 허용되는 재료, 조성물, 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매, 또는 캡슐화 재료를 의미한다.

[0161] "예방" 또는 "예방하기"는, (1) 질환에 대한 위험 및/또는 질병소질이 있을 수 있지만 아직 질환의 병리현상 또는 증후의 일부 또는 전부를 경험하거나 나타내지 않는 대상 또는 환자에서 질환의 발병을 저해하는 단계, 및/또는 (2) 질환에 대한 위험 및/또는 질병소질이 있을 수 있지만 아직 질환의 병리현상 또는 증후의 일부 또는 전부를 경험하거나 나타내지 않는 대상 또는 환자에서 질환의 병리현상 또는 증후의 발병을 지연시키는 단계를 포함한다.

[0162] "전구약물"은 생체내에서 대사작용에 의해 본 발명에 따른 저해제로 전환될 수 있는 화합물을 의미한다. 전구약물 자체가 주어진 표적 단백질에 대해 또한 활성을 나타내거나 나타내지 않을 수 있다. 예를 들어, 하이드록시 기를 포함하는 화합물은, 가수분해에 의해 생체내에서 하이드록시 화합물로 전환되는 에스테르로서 투여될 수 있다. 생체내에서 하이드록시 화합물로 전환될 수 있는 적합한 에스테르는 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 포스페이트, 타르트레이트, 말로네이트, 옥살레이트, 살리실레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 푸마레이트, 말레에이트, 메틸렌-비스-β-하이드록시나프토에이트, 겐티세이트, 이세티오네이트, 디-*p*-톨루오일타르트레이트, 메탄-설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, *p*-톨루엔설포네이트, 사이클로헥실-설파메이트, 퀴네이트, 아미노산의 에스테르 등을 포함한다. 유사하게, 아민 기를 포함하는 화합물은 가수분해에 의해 생체내에서 아민 화합물로 전환되는 아미드로서 투여될 수 있다.

[0163] "입체이성체" 또는 "광학 이성체"는 동일한 원자가 다른 동일한 원자에 결합되지만 3 차원에서 그들 원자의 입체배치는 상이한, 주어진 화합물의 이성체이다. "거울상이성체"는, 왼손 및 오른손과 같이 서로의 거울상인, 주어진 화합물의 입체이성체이다. "부분입체이성체"는 거울상이성체가 아닌 주어진 화합물의 입체이성체이다. 키랄 분자는 입체중심 또는 입체생성 중심이라고도 지칭되는 키랄 중심을 함유하며, 이는 필수적으로 원자는 아니지만 임의의 2개 기의 상호교환이 입체이성체를 유발하도록 하는 기를 지닌 분자 내의 임의의 지점이다. 유기 화합물에서, 키랄 중심은 전형적으로 탄소, 인, 또는 황 원자이지만, 유기 및 무기 화합물에서 다른 원자가 입

체중심이 되는 것 또한 가능하다. 분자는 그것에 다수의 입체이성체를 제공하는 다중 입체중심을 가질 수 있다. 입체이성이 사면체 입체생성 중심(예를 들어, 사면체 탄소)으로 인한 것이 화합물에서, 가설적으로 가능한 입체이성체의 총 수는 2^n을 초과하지 않을 것이며, 여기에서 n은 사면체 입체중심의 수이다. 대칭을 가진 분자는 종종 입체이성체의 가능한 최대 수보다 더 적은 입체이성체를 가진다. 거울상이성체의 50:50 혼합물을 라세믹 혼합물이라고 지칭한다. 대안적으로, 거울상이성체의 혼합물은 하나의 거울상이성체가 50% 초과의 양으로 존재하도록 거울상이성체적으로 보강될 수 있다. 전형적으로, 거울상이성체 및/또는 부분입체이성체는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 광학분할하거나 분리할 수 있다. 입체화학이 정의되지 않은 임의의 입체중심 또는 키랄성의 축의 경우, 그 입체중심 또는 키랄성의 축은 라세믹 및 비-라세믹 혼합물을 포함하는 그의 *R* 형태, *S* 형태, 또는 *R* 및 *S* 형태의 혼합물로 존재할 수 있는 것으로 고려된다. 본 명세서에 사용되는 구문 "기타 입체이성체가 실질적으로 없는"은, 조성물이 ≤ 15%, 더욱 바람직하게 ≤ 10%, 더욱 더 바람직하게 ≤ 5%, 가장 바람직하게 ≤ 1%의 기타 입체이성체(들)를 함유함을 의미한다.

[0164] "치료" 또는 "치료하기"는 (1) 질환의 병리현상 또는 증후를 경험하거나 나타내는 대상 또는 환자에서 질환을 저해하는 단계(예를 들어, 병리현상 및/또는 증후의 추가의 발생을 저지함), (2) 질환의 병리현상 또는 증후를 경험하거나 나타내는 대상 또는 환자에서 질환을 완화하는 단계(예를 들어, 병리현상 및/또는 증후를 복귀시킴), 및/또는 (3) 질환의 병리현상 또는 증후를 경험하거나 나타내는 대상 또는 환자에서 질환의 임의의 측정가능한 감소를 가져오는 단계를 포함한다.

[0165] 본 명세서에 사용되는 기타 약어는 하기와 같다: DMSO, 디메틸 설폭사이드; NO, 산화질소; iNOS, 유도성 산화질소 합성효소; COX-2, 사이클로옥시게나제-2; FBS, 소 태아 혈청; IFNγ 또는 IFN-γ, 인터페론-γ; TNFα 또는 TNF-α, 종양 괴사 인자-α; IL-1β, 인터류킨-1β; HO-1, 유도성 헴 옥시게나제.

[0166] 상기 정의는 원용에 의해 본 명세서에 포함된 임의의 참고문헌에서의 임의의 상충되는 정의를 대체한다. 그러나, 소정의 용어가 정의되어 있다는 사실은, 정의되어 있지 않은 임의의 용어가 불분명함을 표시하는 것으로 간주되어서는 안된다. 오히려, 사용되는 모든 용어는 당업자가 본 발명의 범위 및 실시를 인정할 수 있도록 하는 용어로 본 발명을 기재하는 것으로 생각된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0167] **VI. 실시예**

[0168] 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 실시양태를 설명하기 위해 포함된다. 이어지는 실시예에 개시된 기술은 본 발명의 실시에서 양호하게 기능하는 것으로 본 발명자가 발견한 기술을 나타내므로, 그의 실시를 위한 바람직한 모드를 구성하는 것으로 간주될 수 있다는 것을 당업자는 인정해야 한다. 그러나 당업자는, 본 개시에 비추어, 본 발명의 사상 및 범위로부터 이탈하지 않으면서, 개시되는 특이적 실시양태에 다수의 변화를 일으키고 여전히 동일하거나 유사한 결과를 얻을 수 있다는 것을 인정해야 한다.

[0169] **실시예 1: 산화질소 생성 어세이**

[0170] ***조직 배양:*** 마우스 대식세포 세포주인 RAW 264.7은 미국 미생물 보존센터(American Type Culture Collection)(버지니아주 머내서스 소재)로부터 입수하였으며, 둘베코 수정 이글 배지(DMEM: Dulbecco's Modified Eagle's Medium), 10% 열 불활성화 송아지 태아 혈청, 및 100 단위/mL 항생제-항진균제(AA: antibiotic-antimycotic) 중에 대수기의 성장으로 유지하였다. 세포를 가습 인큐베이터 내에서 5% CO_2 및 95% 공기 하에 37 ℃에서 배양하고 유지하였다. 세포는 3일마다 찰과법에 의해 계대-배양하였으며, 20 계대를 초과하여 사용하지 않았다. 모든 세포 배양 용품은 라이프 테크놀로지스(Life Technologies)(뉴욕주 그랜드 아일랜드 소재)로부터 입수하였다.

[0171] ***산화질소 억제 어세이.*** 실험 1일 전에 RAW 264.7 세포를 80,000 세포/웰의 농도로 셀바인드(CellBIND)® 96 웰 플레이트(코닝(Corning), 뉴욕주 소재) 상에 100 μL의 총 부피로 플레이팅하였다. 다음 날에, 10% 송아지 태아 혈청을 함유하는 완전 DMEM 배지 중에 웰 당 10 μL를 첨가함으로써 10× 저장용액으로부터의 화합물(3 μM로부터 0.3 nM까지 10점 곡선 내에 연속 희석됨)로 세포를 전처리한다. 플레이트를 3 분 동안 400×g로 실온에서 원심분리한 후에 2 시간 동안 37 ℃에서 인큐베이션하였다. 이어서, 10× 저장용액으로부터 20 ng/mL의 최종 농도로 10 μL의 인설트(insult), 인터페론 감마(R&D 시스템즈(R&D Systems), 미네소타주 미니애폴리스 소재)와 함께 37 ℃에서 세포를 밤새 인큐베이션하였다. 플레이트를 실온에서 3 분 동안 400×g로 원심분리한 후에 ~18 시간 동안 37 ℃에서 인큐베이션하였다. 다음 날에, 각각의 웰로부터 50 μL의 세포 배양 상등액을 투명 바닥 96

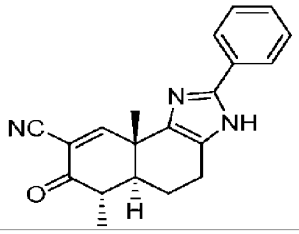
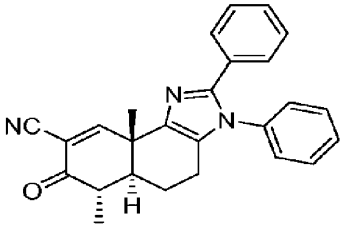
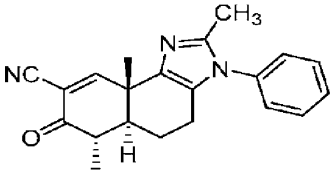
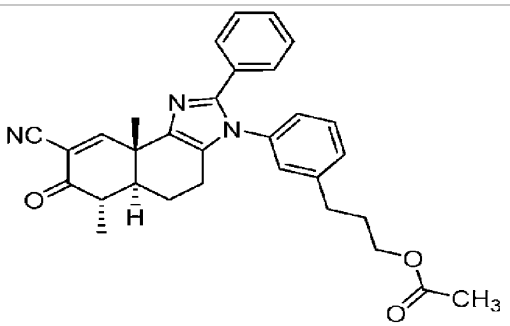
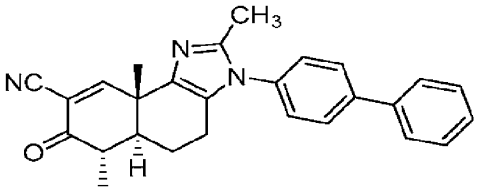
웰 플레이트 내로 이전하고, 실온에서의 5-10 분 인큐베이션 중에 50 μL의 제공된 설파닐아미드 용액의 첨가를 포함하는 프로메가(Promega)의 그리스 디텍션 키트(Griess Detection Kit) #G2930(위스콘신주 매디슨 소재)으로부터의 지침에 따른다. 그 다음에 실온에서의 5-10 분 인큐베이션 중에 50 μL의 제공된 *N*-1-나프틸에틸렌디아민 디하이드로클로라이드(NED) 용액을 첨가하고 광으로부터 보호하였다. 임의의 기포가 웰 내로 도입된 경우, 흡광도 판독의 방해를 방지하기 위해 플레이트를 실온에서 5 분 동안 400×g로 원심분리할 필요가 있다. 520 nm 내지 550 nm의 필터로 30 분 이내에 흡광도에 대해 플레이트를 판독하였다.

[0172] 산화질소 방출의 증가를 억제하는 화합물의 능력의 경우, 각각의 웰에서 검출되는 산화질소의 % 최대 강도를 20 ng/mL의 인터페론 감마 단독에 대한 피크 값에 의해 유도되는 것에 대해 정규화하고 화합물 농도에 대해 플로팅하여 IC_{50} 값을 계산하고 플레이트-대-플레이트 가변성을 제어하였다. 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)(캘리포니아주 샌디애고 소재)을 사용하여 농도-반응 데이터를 분석하고; n=2-3의 평균 데이터에 대한 단일 곡선 적합으로부터 IC_{50} 값을 이중실험으로 유도하였다. 선택된 데이터를 표 1에 나타낸다.

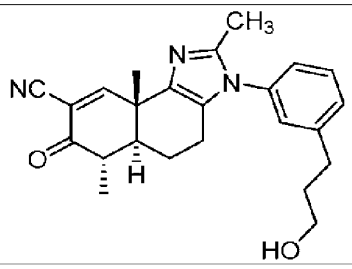
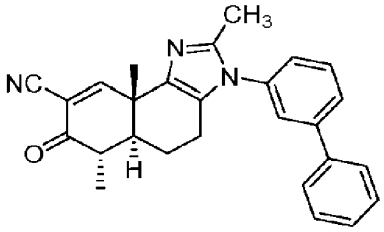
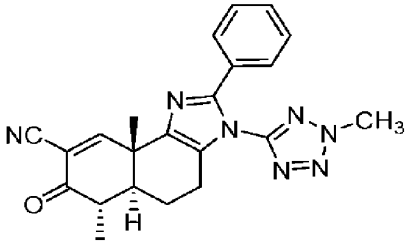
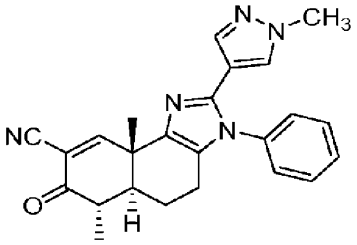
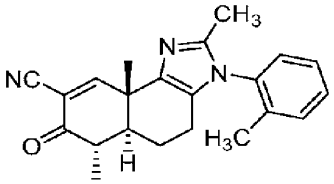
[0173] 모든 화합물을 10 mM 저장 용액으로 디메틸 설폭사이드에 용해시키고 디메틸 설폭사이드 수준이 1%를 절대 초과하지 않는 농도에서 시험하였다.

[0174] [표 1]

[0175] 산화질소 저해

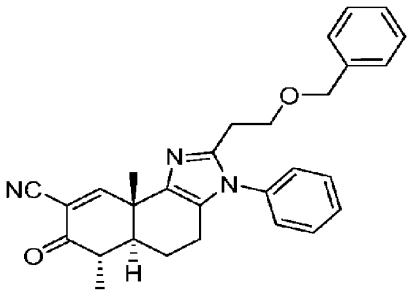
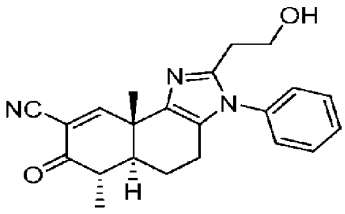
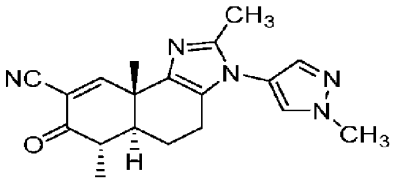
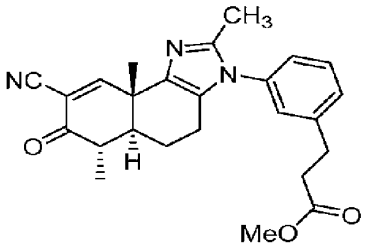
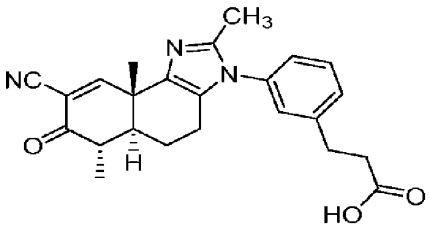
화합물 번호	구조	NO IC_{50}(nM)
T1		151
T2		471
T3		40.8
T4		662
T5		136

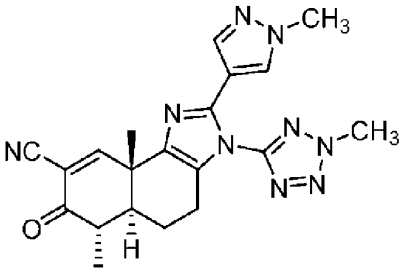
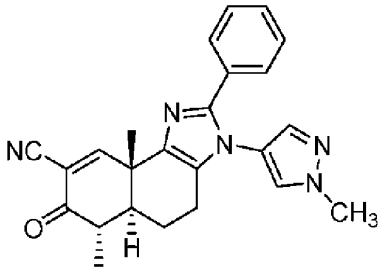
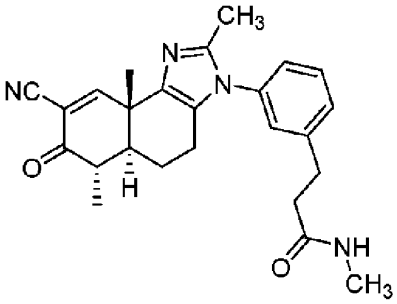
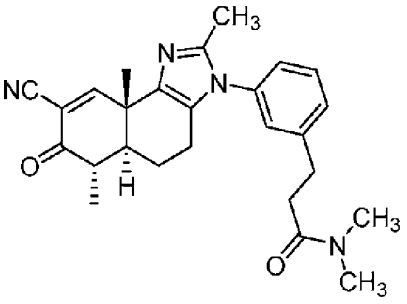
[0176]

T6		19.4
T7		91.8
T8		28.8
T9		22.7
T10		62.8

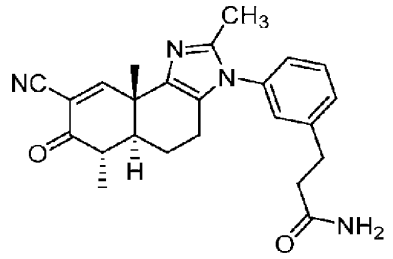
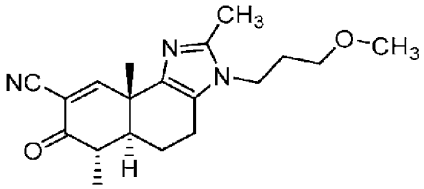
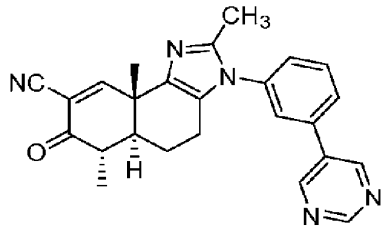
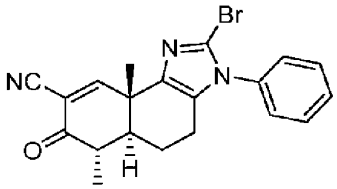
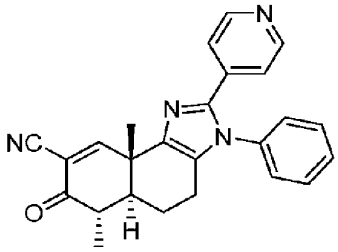
[0177]

[0178]

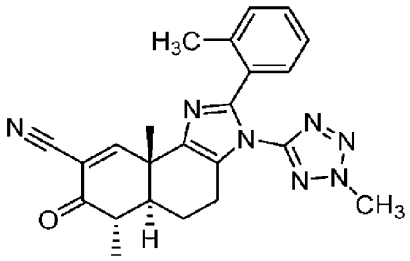
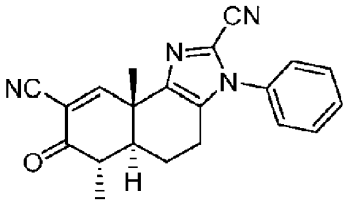
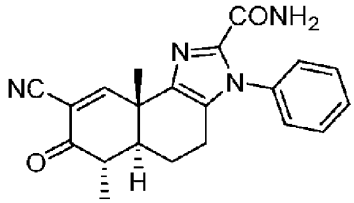
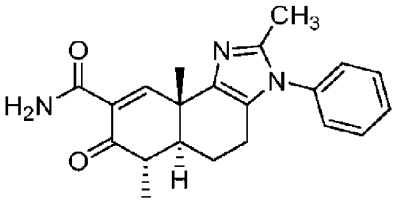
T11		93.2
T12		11.3
T13		233
T14		222
T15		>3000

T16		132
T17		120
T18		693
T19		82.7

[0179]

T20		1000
T21		407
T22		47.8
T23		31.1
T24		48.8

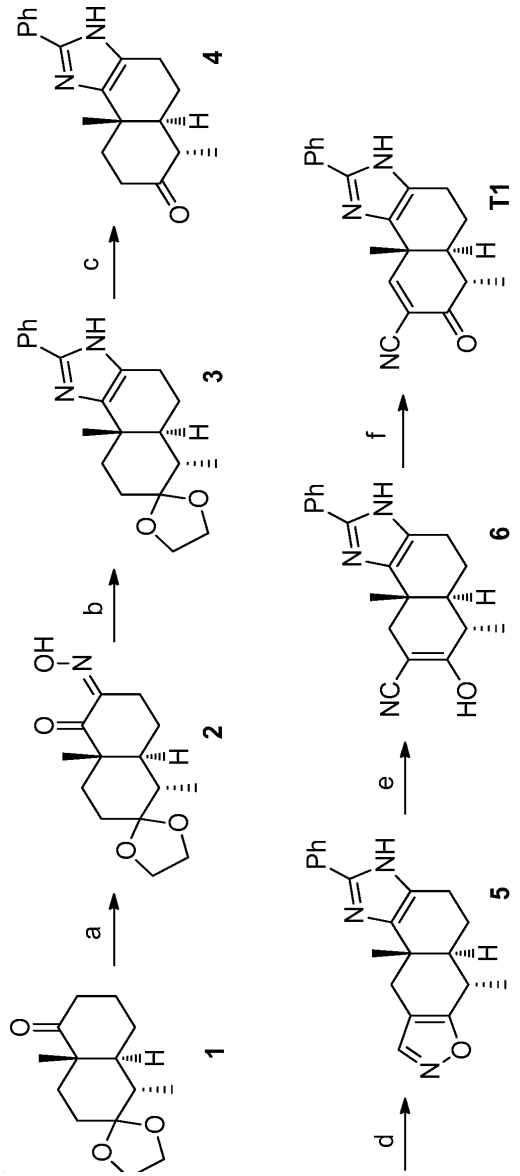
[0180]

T25		15.4
T26		27.7
T27		53.1
T28		138

[0181]

[0182] **실시예 2: 합성 및 특성화**

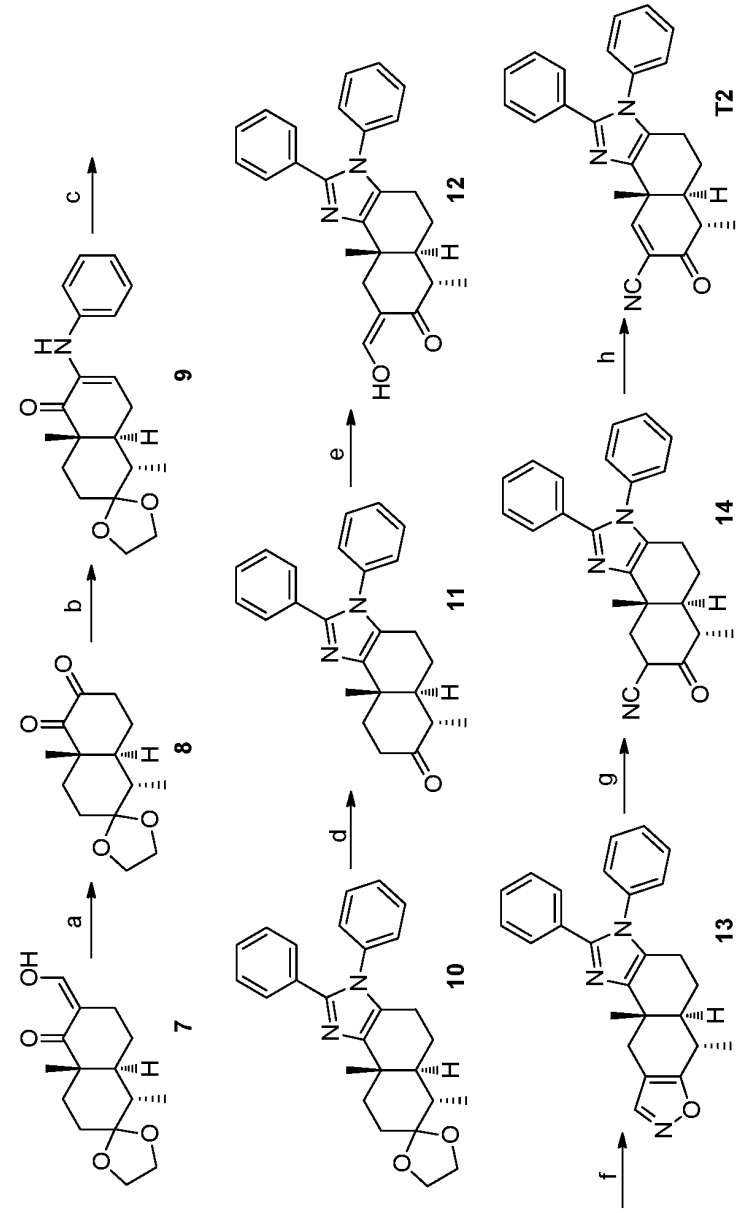
[0183] 반응식 1



[0184]

[0185] 시약 및 조건: a) *t*-BuOK, *i*-아밀 니트라이트, THF, -30 ℃ 내지 rt, 59%; b) 벤질아민, 150 ℃, 38%; c) TsOH·H_2O, 아세톤, 물, rt, 100%; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃ 내지 rt; ii) $NH_2OH·HCl$, 1 N HCl, 55 ℃, 69%; e) NaOMe, MeOH, 55 ℃, 87%; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) Py, 55 ℃, 80%.

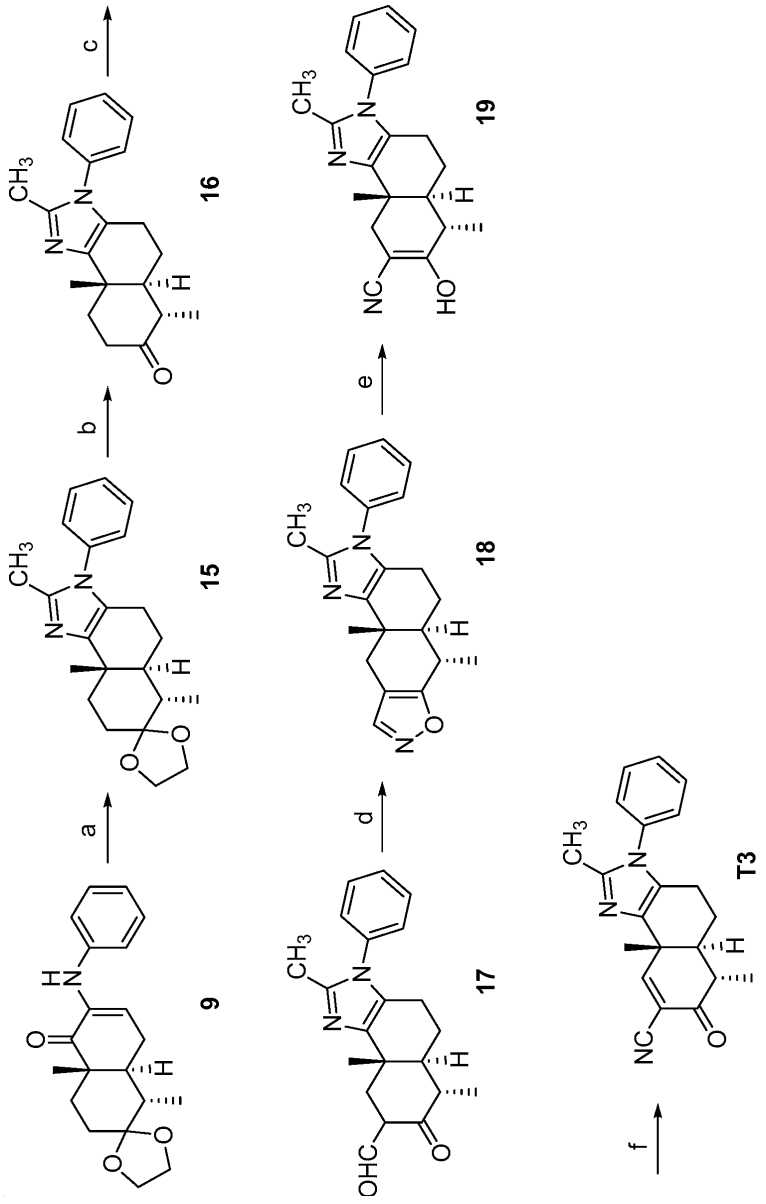
[0186] 반응식 2



[0187]

[0188] 시약 및 조건: a) i) 오존, CH_2Cl_2, -78 ℃; ii) Me_2S, rt, 16 h, 98%; b) 아닐린, TsOH·H_2O, 벤젠, 환류, 60%; c) 벤즈알데히드, NH_4OAc, EtOH, rt, 85%; d) aq. HCl, THF, rt; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; f) NH_2OH·HCl, EtOH, 50 ℃; g) NaOMe, MeOH, THF, rt, **10**으로부터 78%; h) i) Br_2, DMF/CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃, 30%.

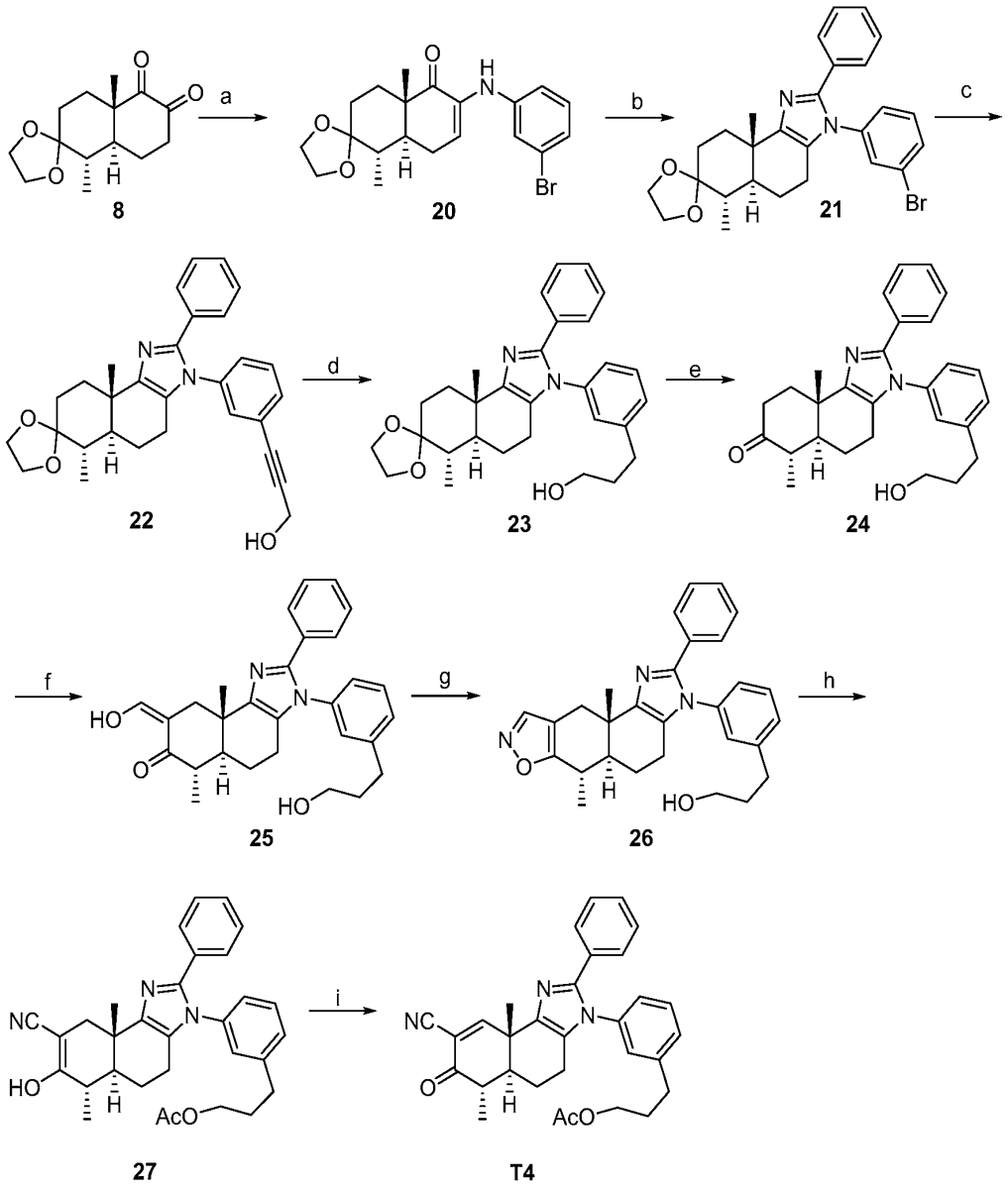
[0189] 반응식 3



[0190]

[0191] 시약 및 조건: a) NH_4OAc, CH_3CHO, EtOH, rt, 80%: b) aq. HCl, MeOH, rt, 96%; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 벤젠, rt; d) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃ 내지 rt; e) NaOMe, MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃, **16**으로부터 28%

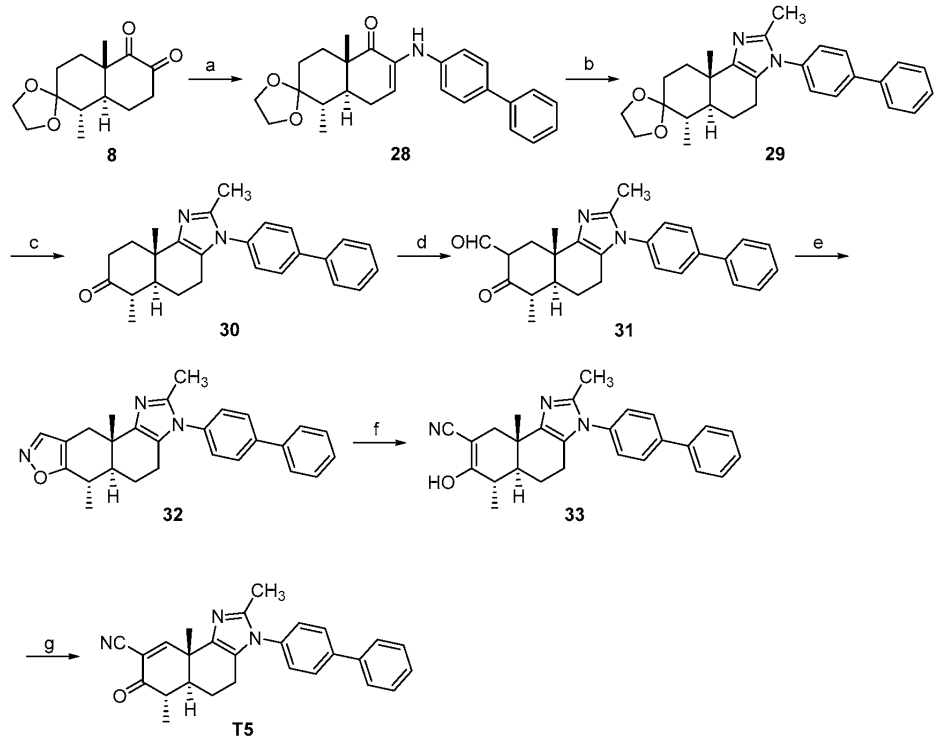
[0192] 반응식 4



[0193]

[0194] 시약 및 조건: a) 3-브로모아닐린, $TsOH \cdot H_2O$, 벤젠, 환류, 72%; b) 벤즈알데히드, NH_4OAc, EtOH, rt 내지 65 ℃, 77%; c) CuI, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 프로파길 알코올, Et_3N, 톨루엔, 80 ℃, 30%; d) 10% Pd/C, EtOAc, H_2, 1 atm, 67%; e) aq. HCl, THF, rt, 96%; f) HCO_2Et, NaOMe, rt, 96%; g) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃, 96%; h) NaOMe, MeOH, THF, rt, 94%; i) i) Br_2, DMF/CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃, 15%.

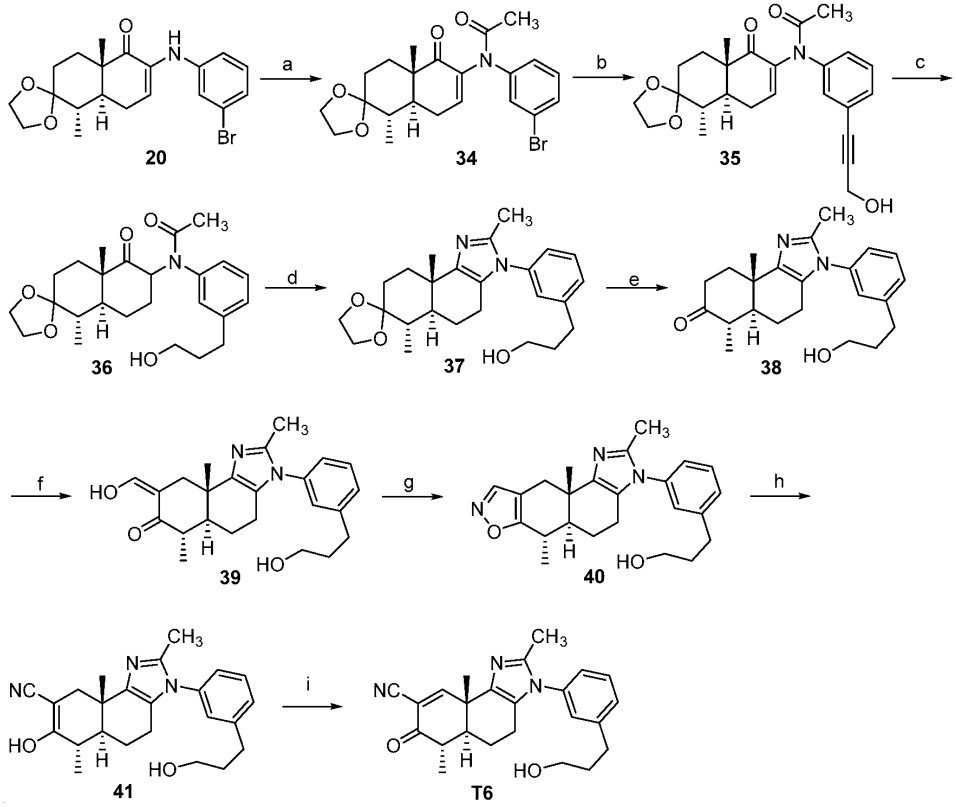
[0195] 반응식 5



[0196]

[0197] 시약 및 조건: a) 비페닐-4-아민, TsOH · H_2O, 벤젠, 80 ℃, 62%; b) NH_4OAc, CH_3CHO, THF, EtOH, rt, 76%: c) aq. HCl, THF, rt; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 ℃-rt; e) NH_2OH · HCl, EtOH, 50 ℃ 내지 rt; f) NaOMe, THF, MeOH, rt, 29로부터 76%; g) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃, 57%.

[0198] 반응식 6

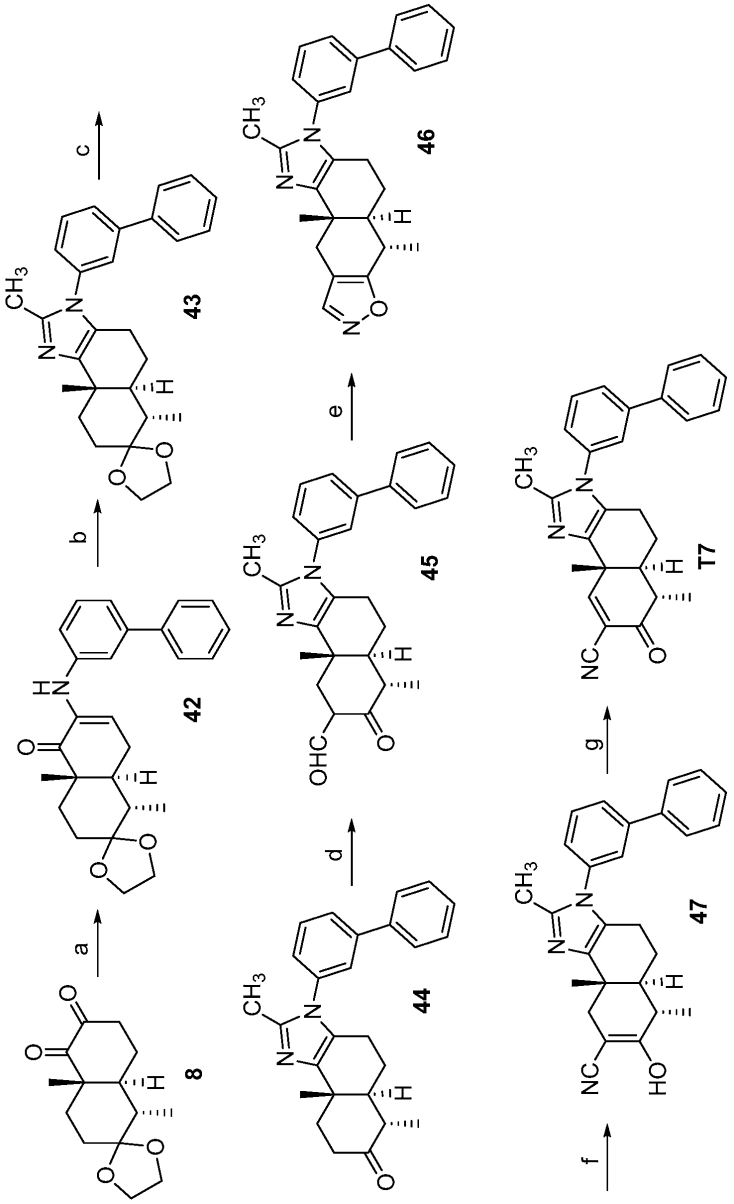


[0199]

[0200] 시약 및 조건: a) 아세트산 무수물, NaOAc, 140 ℃, 35%; b) CuI, Pd $(PPh_3)_2Cl_2$, 프로파길 알코올, Et_3N, DME,

80 ℃, 34%; c) 10% Pd/C, EtOAc, H_2, rt, 1 atm, 90%; d) MeCHO, NH_4OAc, EtOH, 90 ℃, 39%; e) aq. HCl, THF, rt, 100%; f) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt, 82%; g) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃, 100%; h) NaOMe, THF, MeOH, rt, 80%; i) i)Br_2, DMF/CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃, 25%.

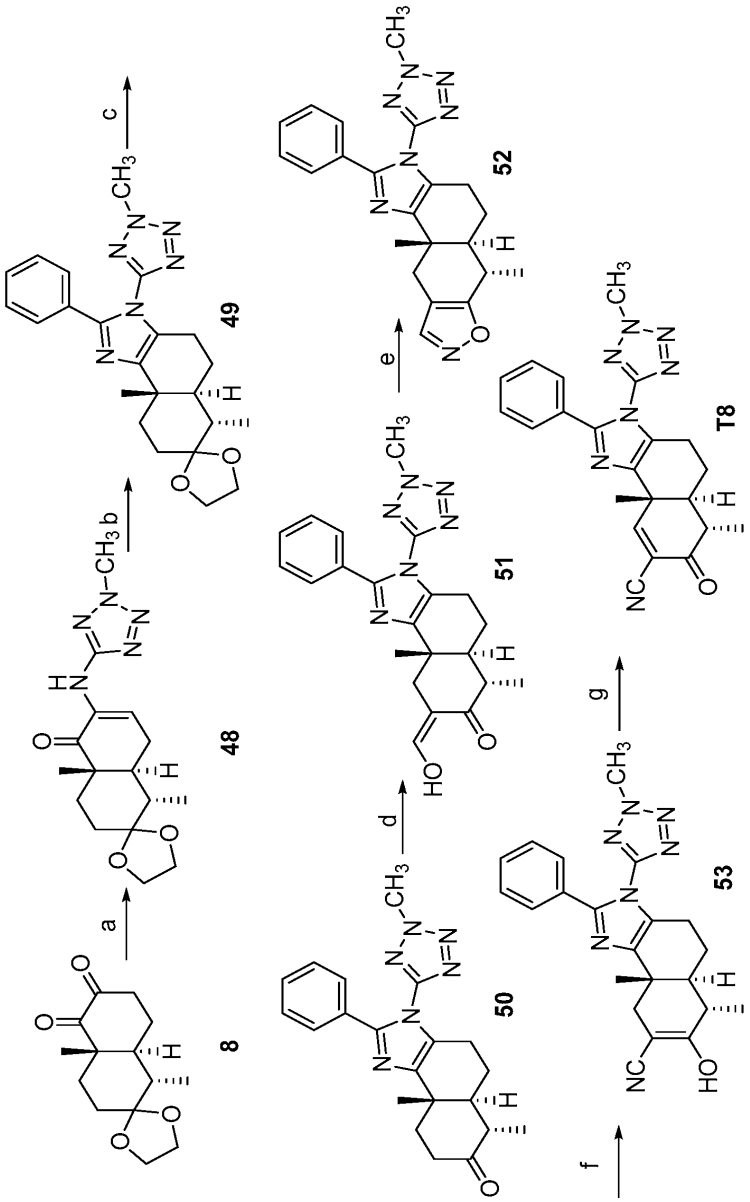
[0201] **반응식 7**



[0202]

[0203] 시약 및 조건: a) 비페닐-3-아민, $TsOH \cdot H_2O$, 벤젠, 80 ℃, 75%; b) NH_4OAc, CH_3CHO, THF, EtOH, rt, 74%: c) aq. HCl, THF, rt, 86%; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, 0 ℃ 내지 rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃ 내지 rt; f) NaOMe, THF, MeOH, rt, **44**로부터 76%; g) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃, 54%.

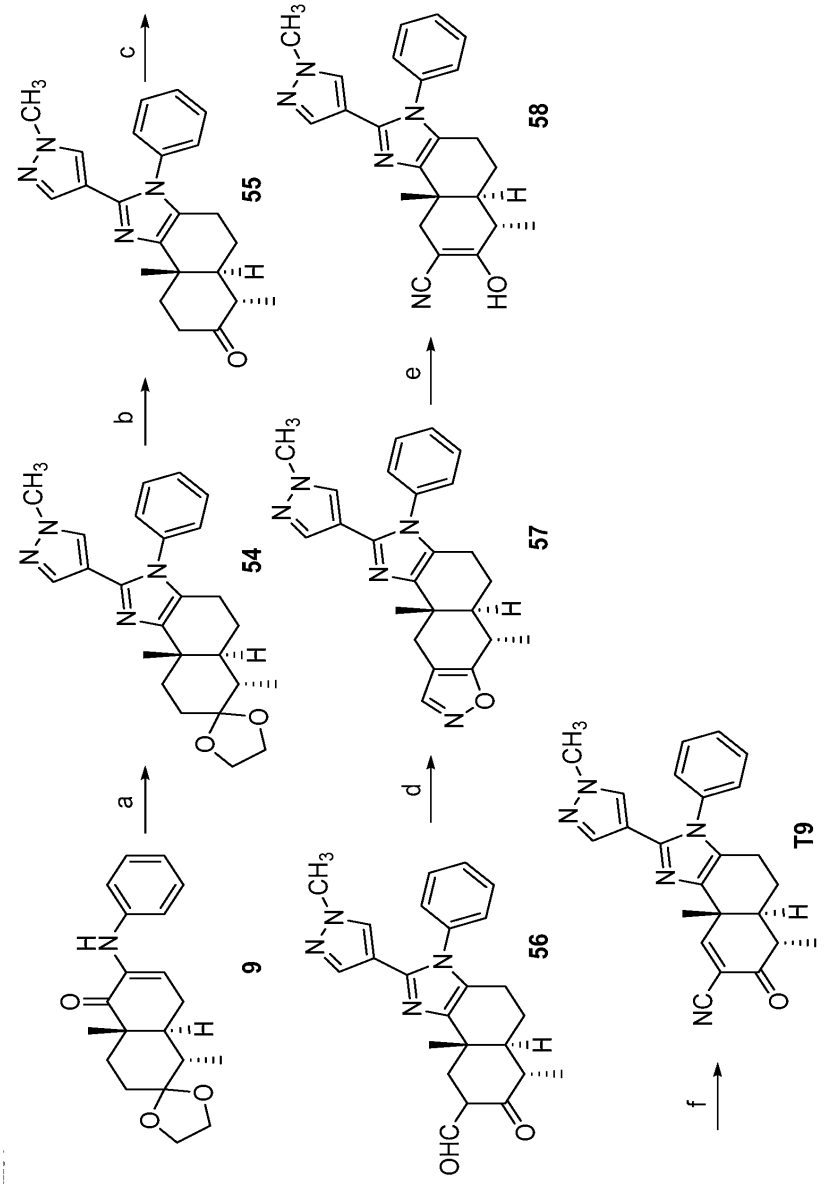
[0204] 반응식 8



[0205] ›

[0206] 시약 및 조건: a) 2-메틸-2*H*-테트라졸-5-아민, $TsOH \cdot H_2O$, 벤젠, 환류, 63%; b) 벤즈알데히드, NH_4OAc, EtOH, rt 내지 50 ℃, 90%; c) aq. HCl, THF, rt; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃; f) NaOMe, MeOH, THF, rt, **49**로부터 79%; g) i) Br_2, DMF/CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃, 33%.

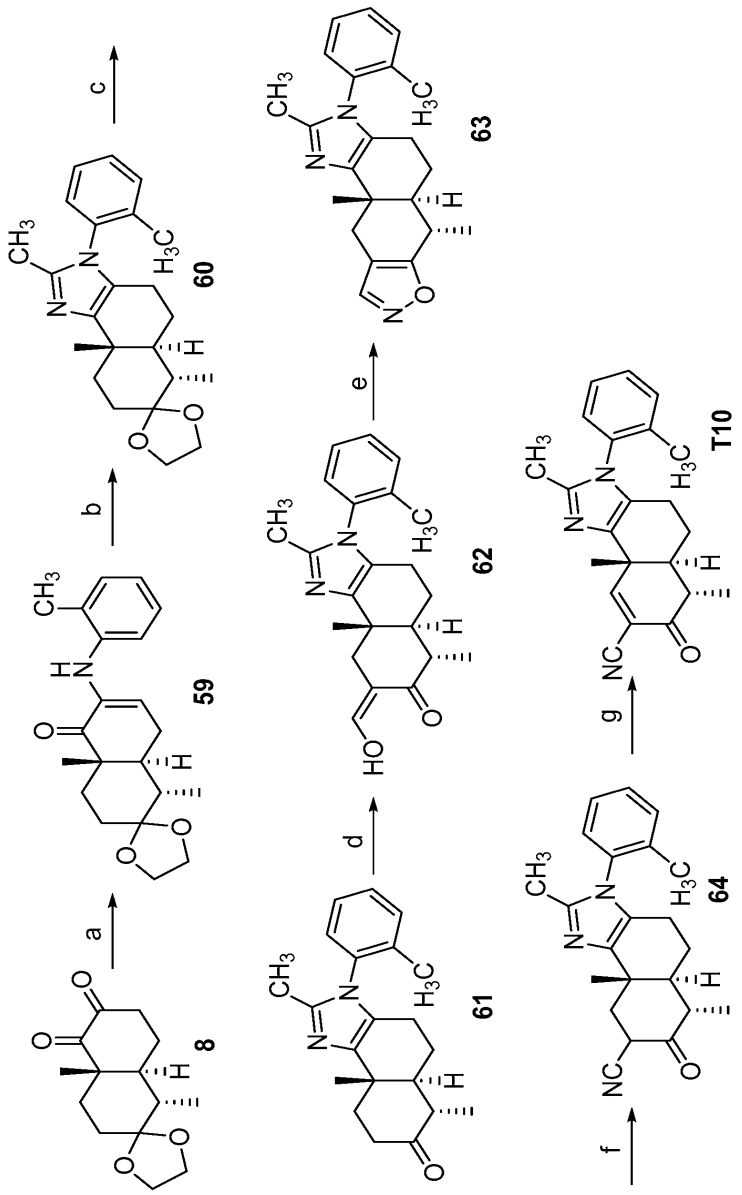
[0207] 반응식 9



[0208]

[0209] 시약 및 조건: a) NH_4OAc, 1-메틸-1*H*-피라졸-4-카브알데히드, EtOH, rt, 87%; b) aq. HCl, THF, rt, 97%; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; d) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃ 내지 rt; e) NaOMe, MeOH, THF, rt, **55**로부터 95%; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃, 44%.

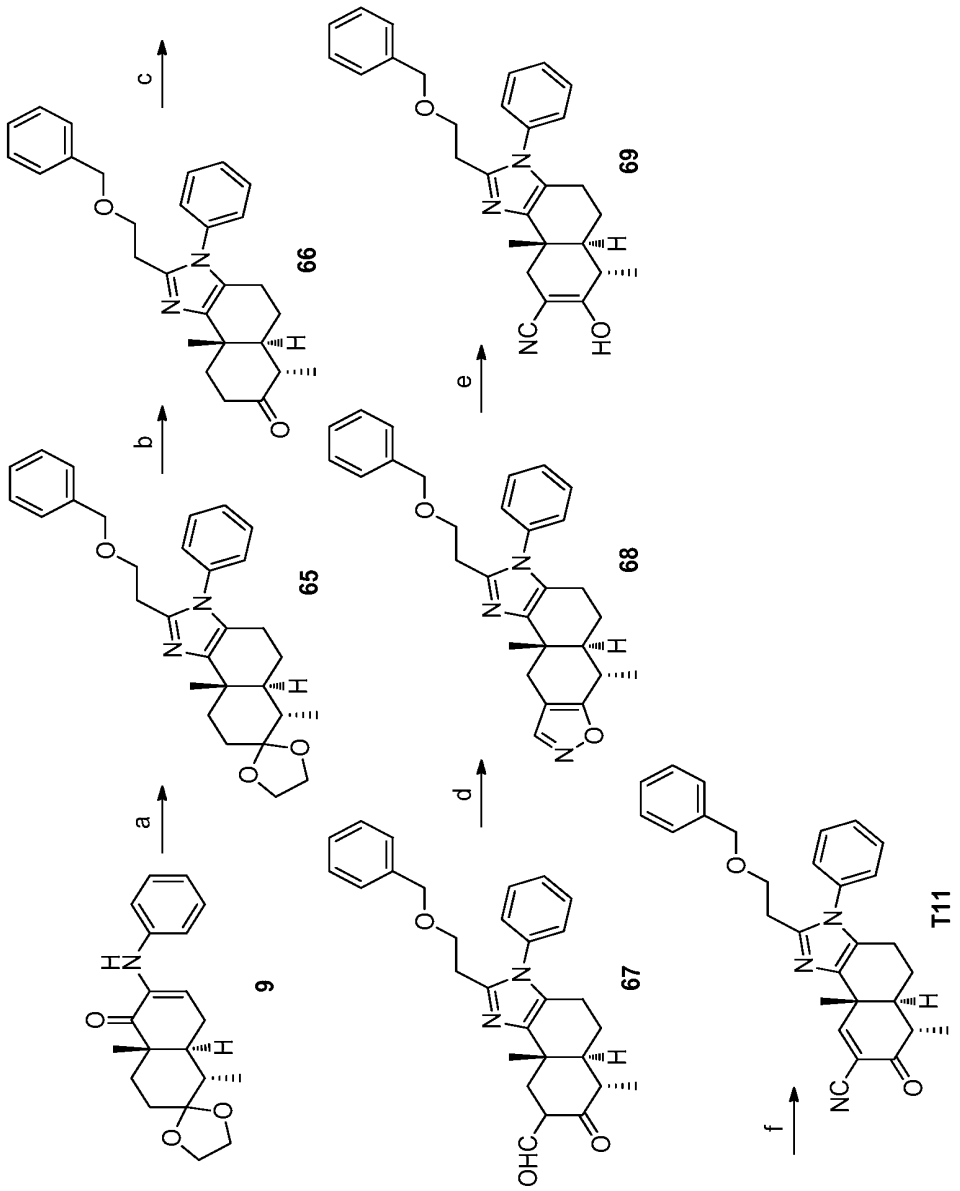
[0210] 반응식 10



[0211]

[0212] 시약 및 조건: a) 2-메틸-아닐린, $TsOH \cdot H_2O$, 벤젠, 환류, 53%; b) MeCHO, NH_4OAc, EtOH, rt, 27%; c) aq. HCl, THF, rt; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃; f) NaOMe, MeOH, THF, rt, **60**으로부터 86%; g) i) Br_2, DMF/CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃, 27%.

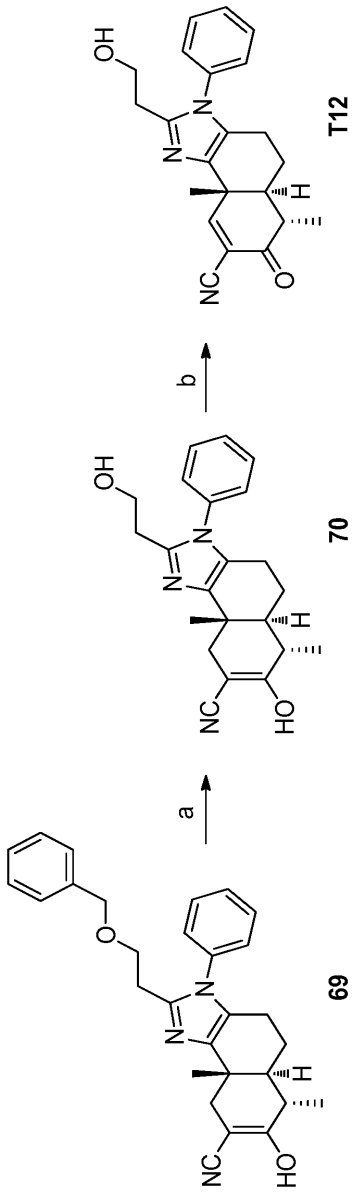
[0213] 반응식 11



[0214]

[0215] 시약 및 조건: a) NH_4OAc, 3-(벤질옥시)프로판알, EtOH, rt 내지 80 ℃, 35%: b) aq. HCl, THF, rt, 91%; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt, 99%; d) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃, 95%; e) NaOMe, MeOH, THF, rt, 76%; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃, 52%.

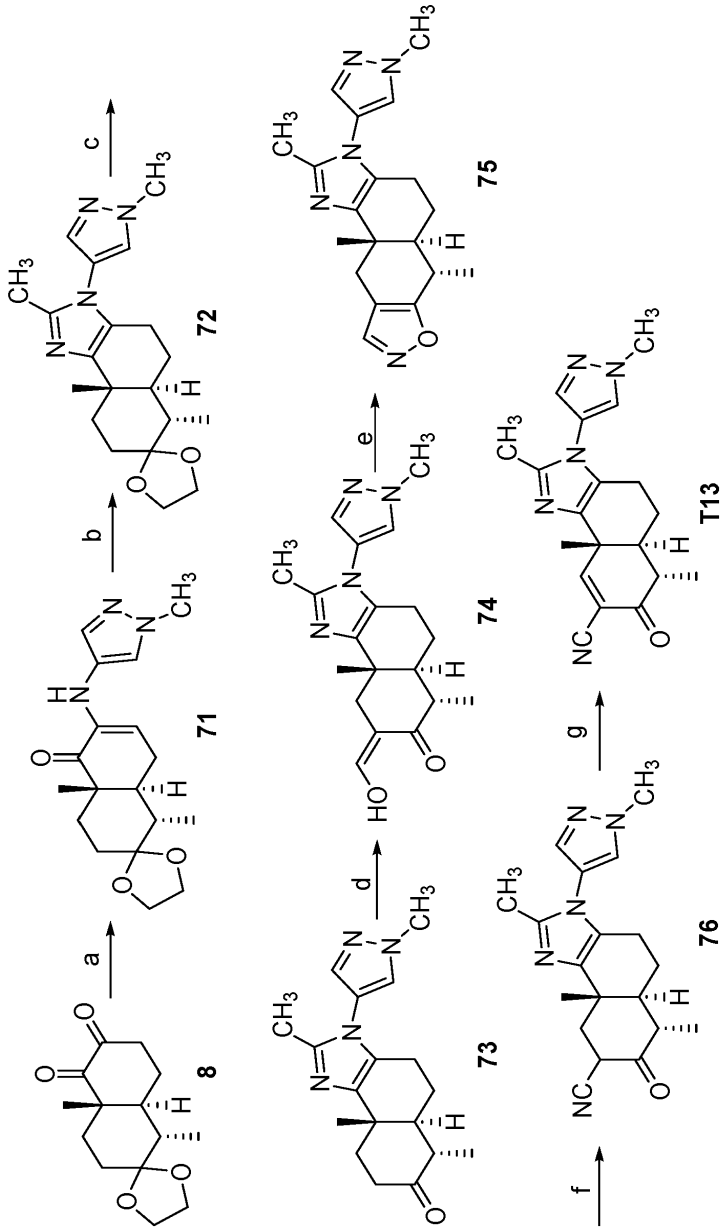
[0216] 반응식 12



[0217]

[0218] 시약 및 조건: a) H_2, $Pd(OH)_2/C$, MeOH, rt, 9%; b) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃, 58%.

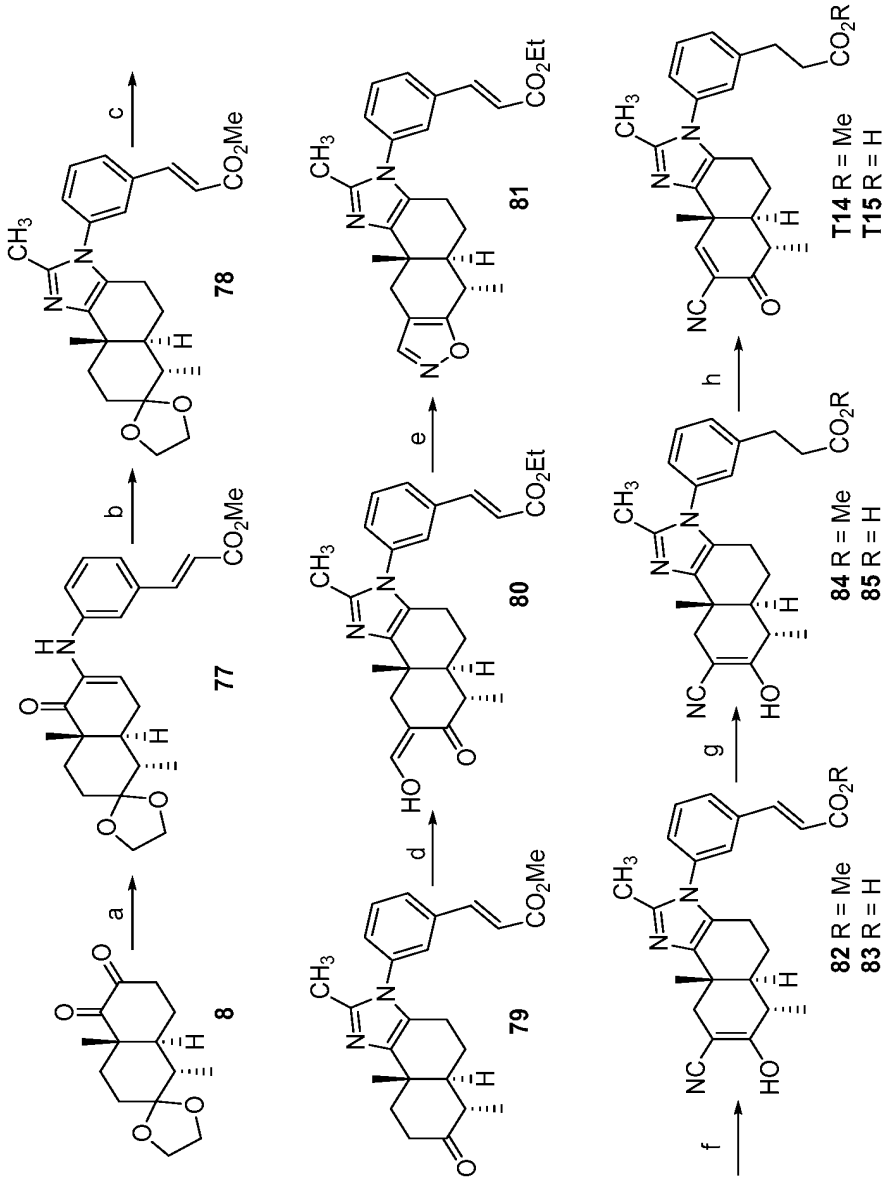
[0219] 반응식 13



[0220]

[0221] 시약 및 조건: a) 1-메틸-1*H*-피라졸-4-아민, $TsOH \cdot H_2O$, 벤젠, 환류, 79%; b) CH_3CHO, NH_4OAc, EtOH, rt, 93%; c) aq. HCl, THF, rt; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃; f) NaOMe, MeOH, THF, rt, **72**로부터 77%; g) i) Br_2, DMF/CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃, 36%.

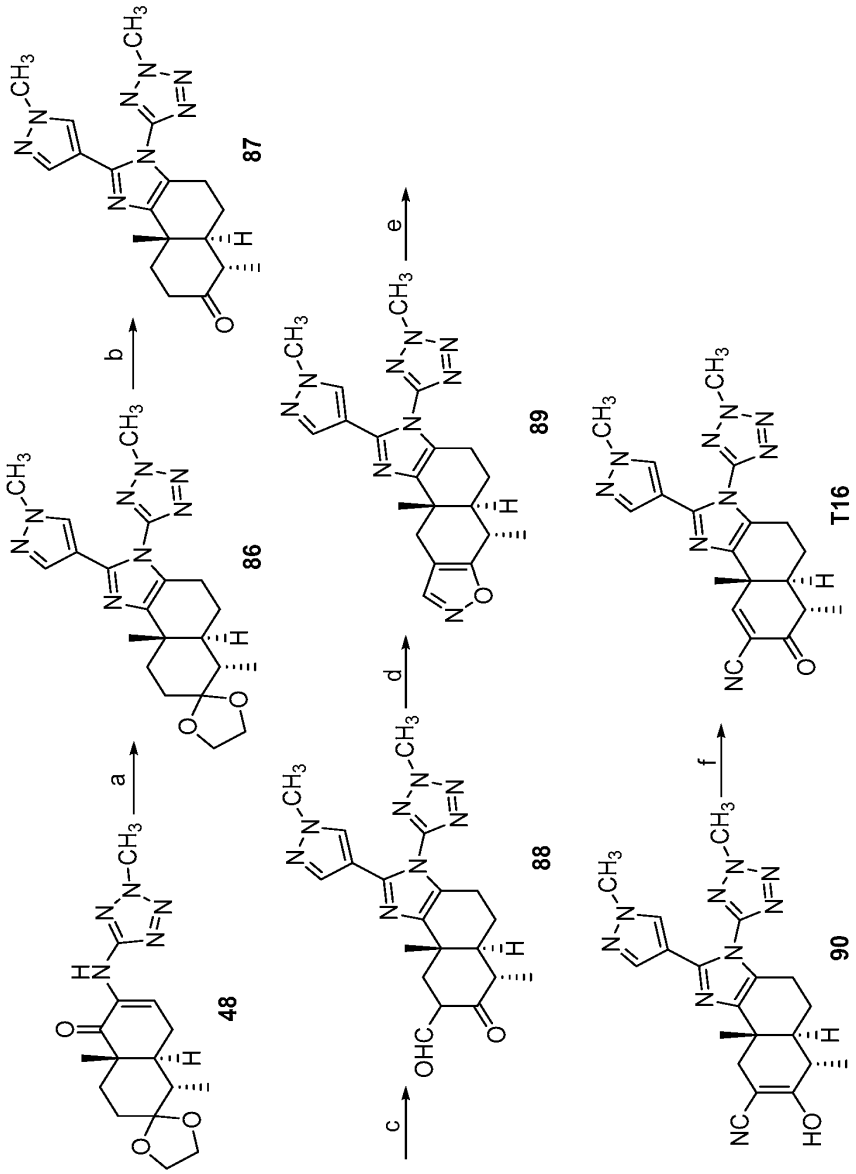
[0222] 반응식 14



[0223]

[0224] 시약 및 조건: a) (*E*)-메틸 3-(3-아미노페닐) 아크릴레이트, $TsOH \cdot H_2O$, 벤젠, 환류, 92%; b) 아세트알데히드, NH_4OAc, EtOH, rt, 29%; c) aq. HCl, THF, rt, 90%; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt, 95%; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃, 95%; f) NaOMe, THF, rt; g) 10% Pd/C, EtOAc, THF, H_2, 1 atm, rt, **84**: **81**로부터 29%; **85**: **81**로부터 28%; h) i) Br_2, DMF/CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃, **T14**: 27%; **T15**: 16%.

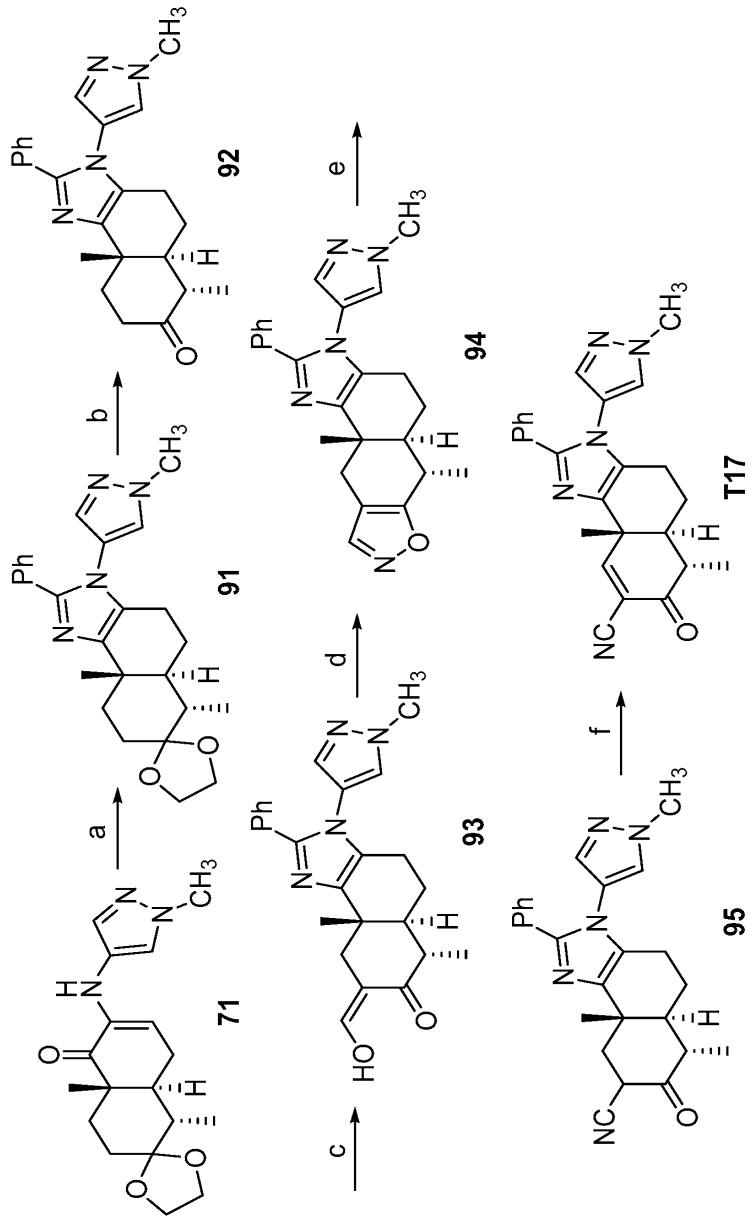
[0225] 반응식 15



[0226]

[0227] 시약 및 조건: a) 1-메틸-1*H*-피라졸-4-카브알데히드, NH_4OAc, EtOH, THF, rt, 29%; b) aq. HCl, THF, rt, 59%; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; d) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃, **87**로부터 92%; e) NaOMe, MeOH, THF, rt, 75%; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃, 37%.

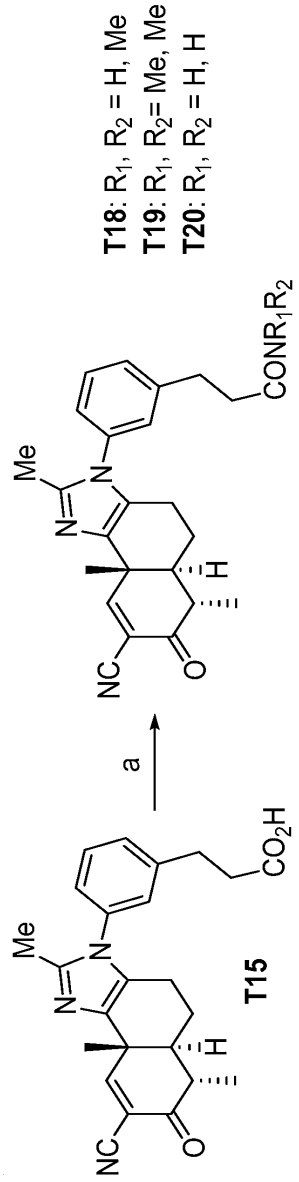
[0228] 반응식 16



[0229]

[0230] 시약 및 조건: a) 벤즈알데히드, NH_4OAc, EtOH, rt, 88%; b) aq. HCl, THF, rt; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt; d) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃; e) NaOMe, MeOH, THF, rt; f) i) Br_2, DMF/CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃, **91** 로부터 46%.

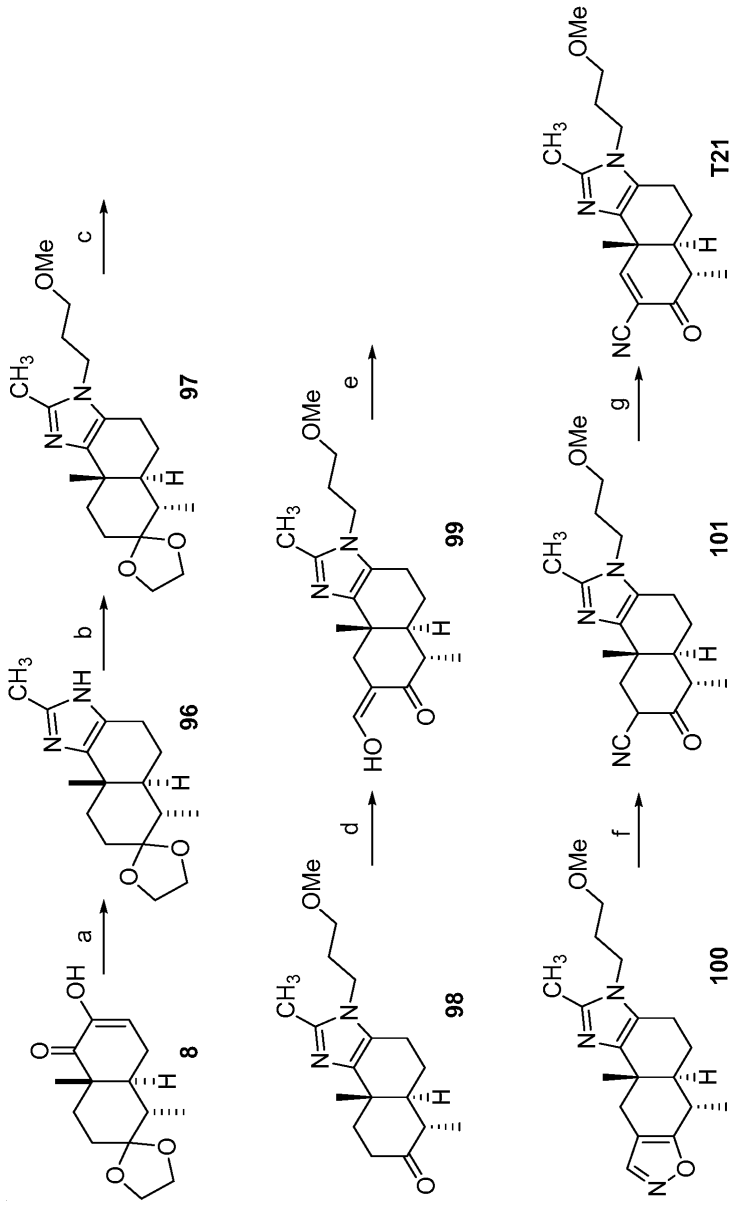
[0231] 반응식 17



[0232]

[0233] 시약 및 조건: a) i) 옥살릴 클로라이드, CH_2Cl_2, DMF(cat.), 0 ℃; ii) $NHRR_1$, CH_2Cl_2, 0 ℃ 내지 rt, **T18**: 32%; **T19**: 38%; **T20**: 10%.

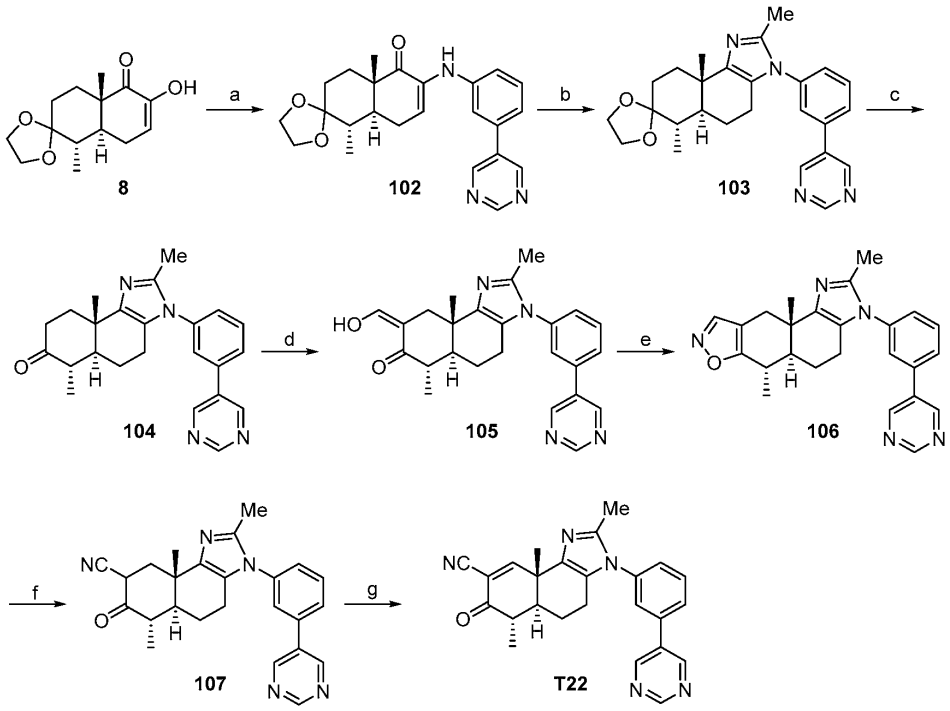
[0234] 반응식 18



[0235]

[0236] 시약 및 조건: a) NH_4OAc, CH_3CHO, EtOH, rt, 77%; b) Cs_2CO_3, $Br(CH_2)_3OMe$, MeCN, 85 ℃, 92%; c) aq. HCl, THF, rt, 79%; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt, 79%; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃, 87%; f) NaOMe, MeOH, THF, rt, 93%; g) i) Br_2, DMF/CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃, 15%.

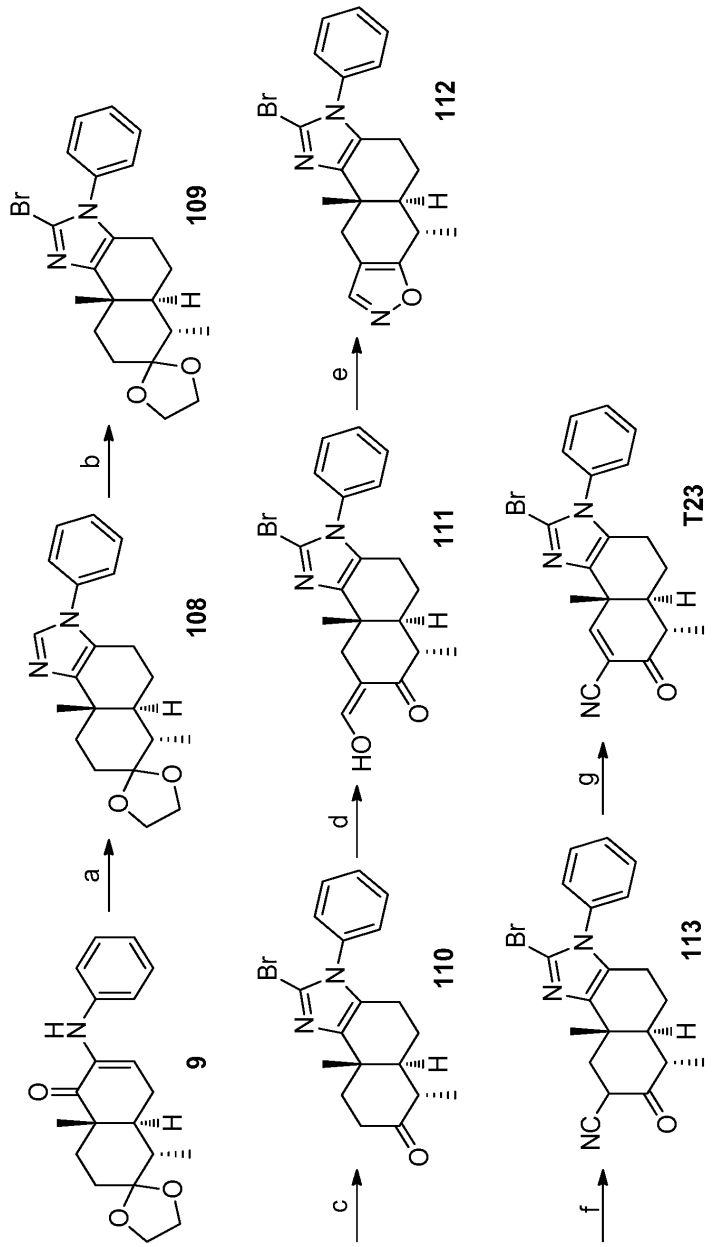
[0237] 반응식 19



[0238]

[0239] 시약 및 조건: a) 3-피리미딘-5-일아닐린, *p*-TsOH · H_2O, 벤젠, 80 ℃, 78%; b) NH_4OAc, CH_3CHO, EtOH, THF, rt, 57%: c) aq. HCl, THF, rt, 99%; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, rt, 98%; e) NH_2OH · HCl, EtOH, 50 ℃, 65%; f) NaOMe, MeOH, THF, rt, 정량적; g) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃, 54%.

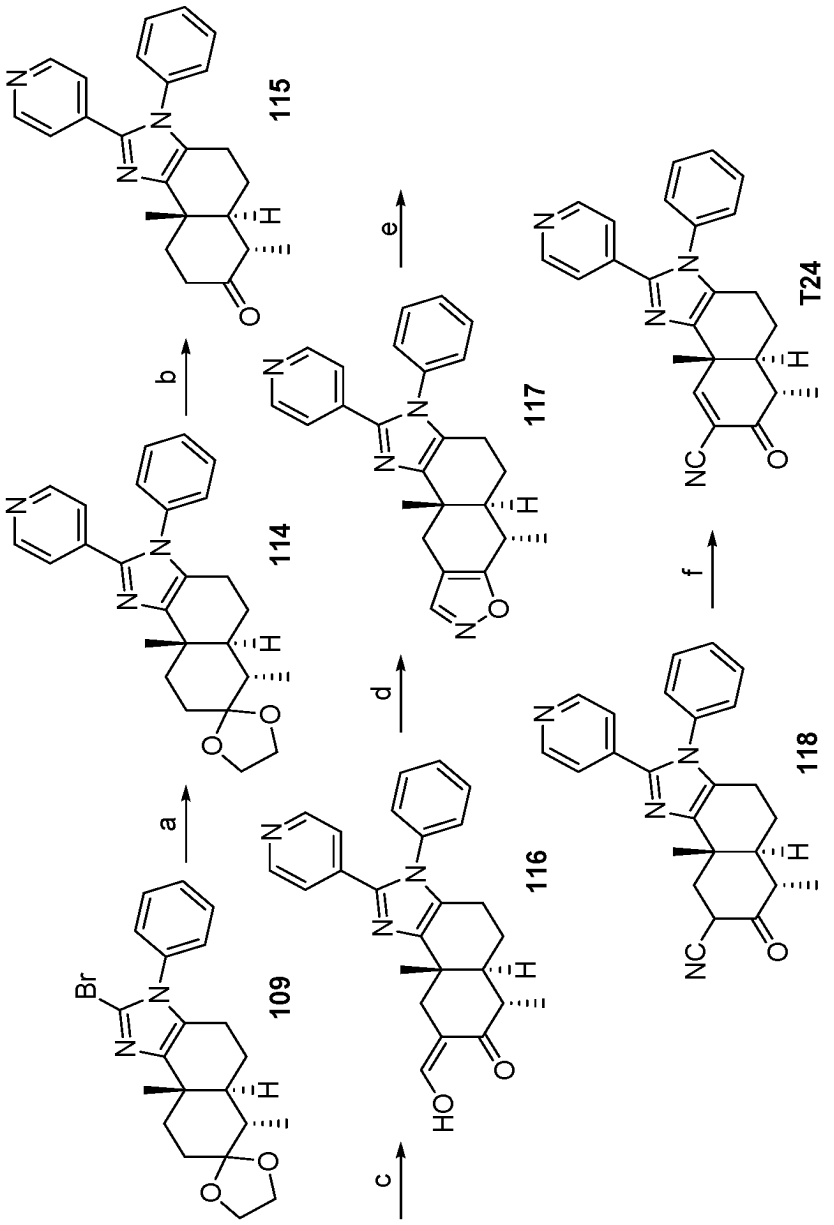
[0240] 반응식 20



[0241]

[0242] 시약 및 조건: a) NH_4OAc, aq. HCHO, EtOH, rt, 96%; b) NBS, MeCN, rt, 96%; c) aq. HCl, THF, rt, 정량적; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt, 66%; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃; f) NaOMe, MeOH, THF, rt; g) i) Br_2, DMF, CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃, **111**로부터 33%.

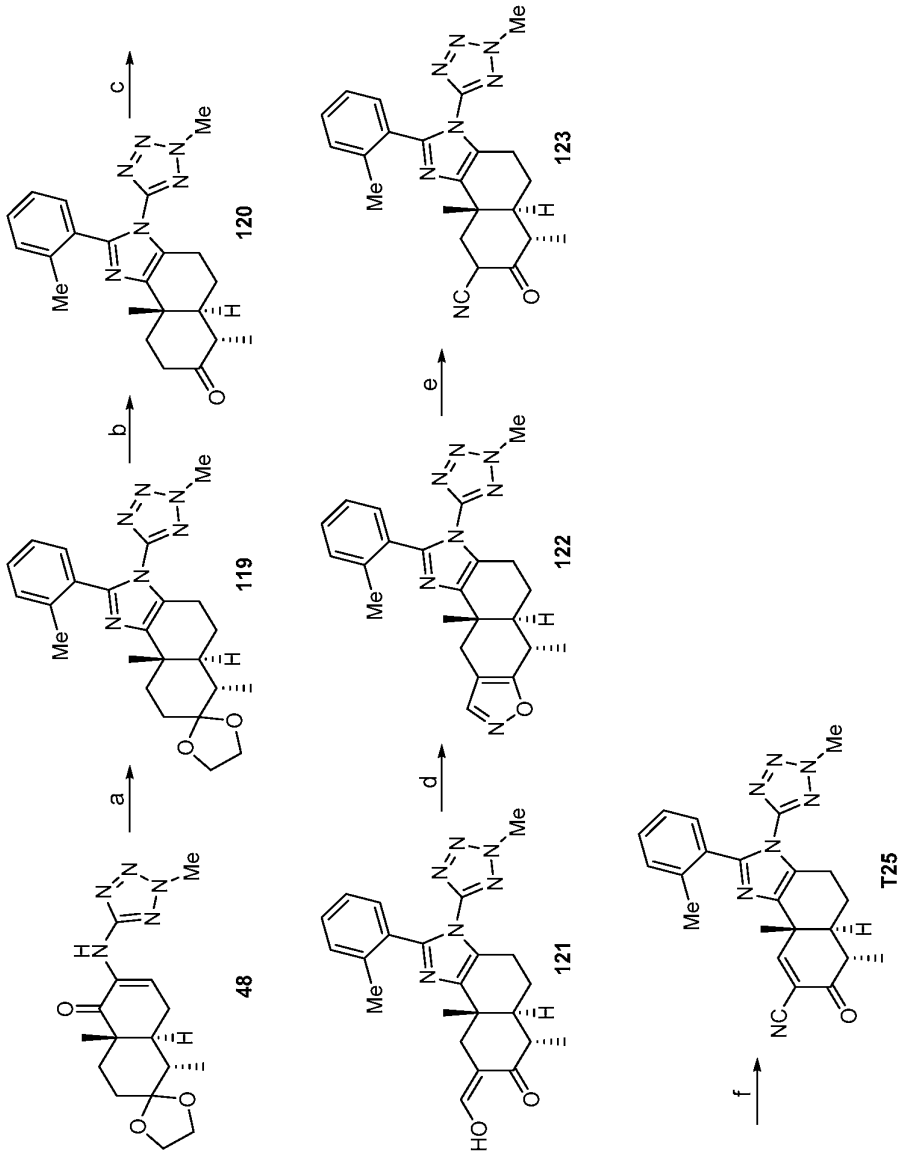
[0243] 반응식 21



[0244]

[0245] 시약 및 조건: a) 피리딘-4-일보론산, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3, 디옥산, DMF, 100 ℃, 98%; b) aq. HCl, THF, rt, 70%; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, rt, 94%; d) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃; e) NaOMe, MeOH, THF, rt; f) i) Br_2, DMF, CH_2Cl_2, 0 ℃; ii) 피리딘, 50 ℃, **116**으로부터 43%.

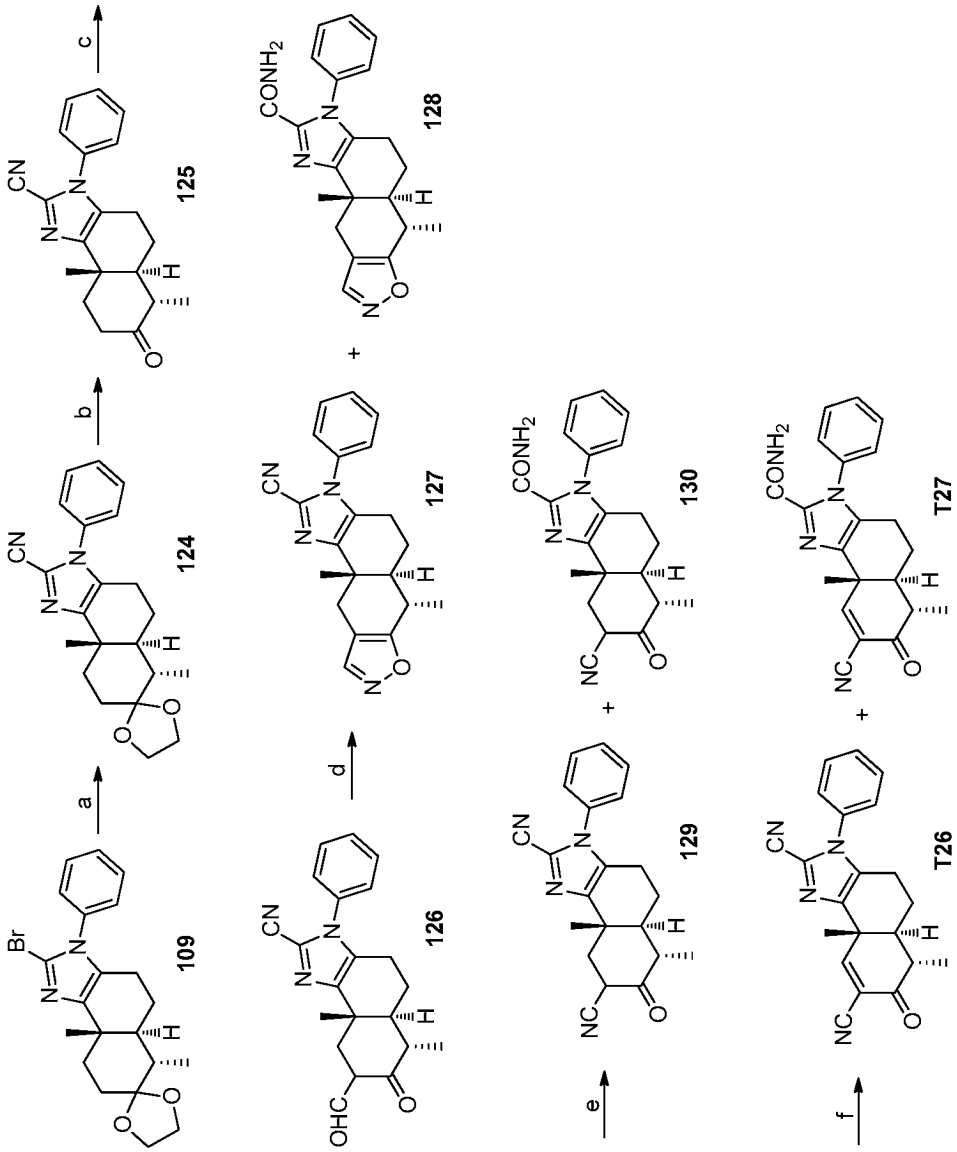
[0246] 반응식 22



[0247]

[0248] 시약 및 조건: a) NH_4OAc, *o*-톨루알데히드, THF, EtOH, 80 ℃, 83%; b) aq. HCl, THF, rt, 정량적; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, rt, 94%; d) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ℃, 42%; e) NaOMe, MeOH, THF, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃, **122**로부터 42%.

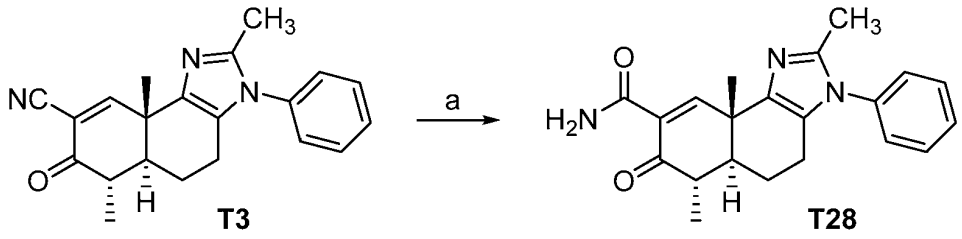
[0249] 반응식 23



[0250]

[0251] 시약 및 조건: a) $Zn(CN)_2$, $Pd_2(dba)_3$, dppf, DMF, 180 ℃, 88%; b) aq. HCl, THF, MeOH, rt; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, rt; d) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 ℃; e) NaOMe, MeOH, rt; f) i) DBDMH, DMF, 0 ℃; ii) 피리딘, 60 ℃, **T26**: **124**로부터 16%; **T27**: **124**로부터 13%.

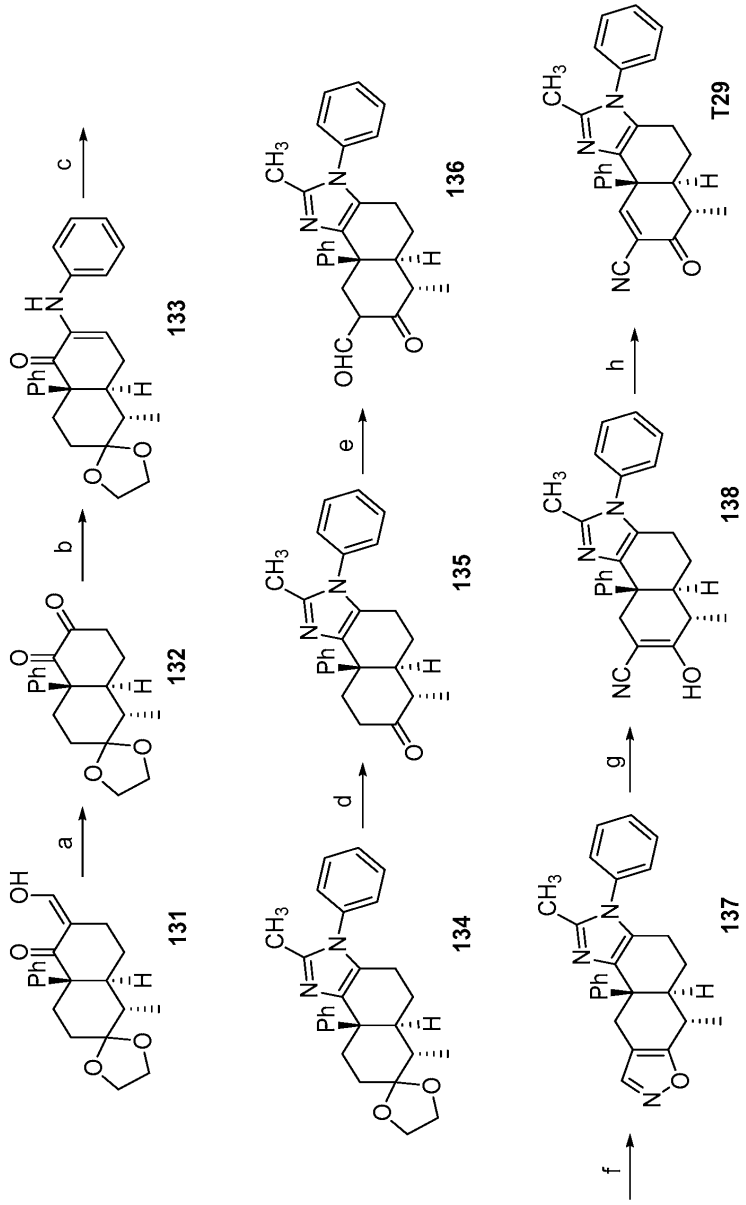
[0252] 반응식 24



[0253]

[0254] 시약 및 조건: a) 하이드리도(디메틸아포스핀산-kP)[하이드로겐 비스(디메틸포스피니토-kP)]백금(II), EtOH, H_2O, 90 ℃, 50%.

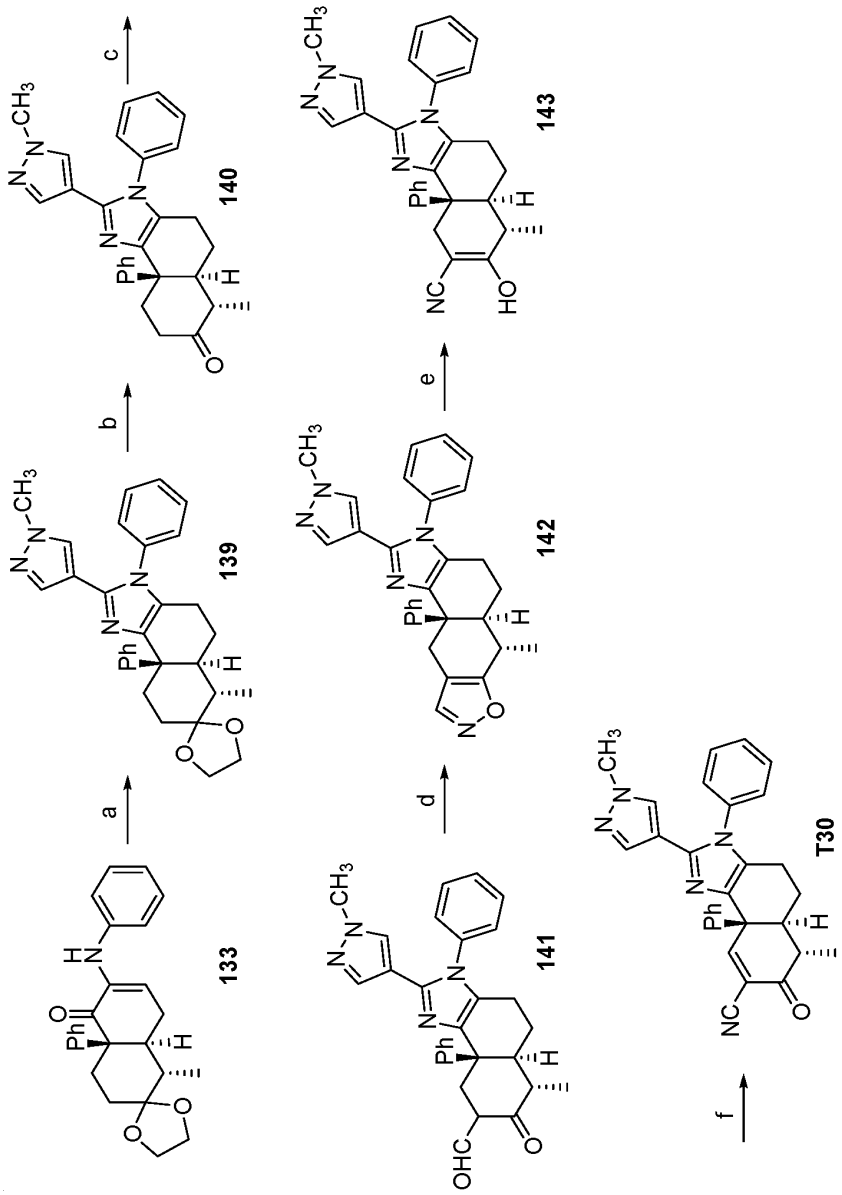
[0255] 반응식 25(제안)



[0256]

[0257] 시약 및 조건: a) i) 오존; ii) Me_2S; b) 아닐린, $TsOH \cdot H_2O$; c) NH_4OAc, CH_3CHO; d) aq. HCl; e) HCO_2Et, NaOMe; f) $NH_2OH \cdot HCl$; g) NaOMe; h) i) DBDMH; ii) 피리딘.

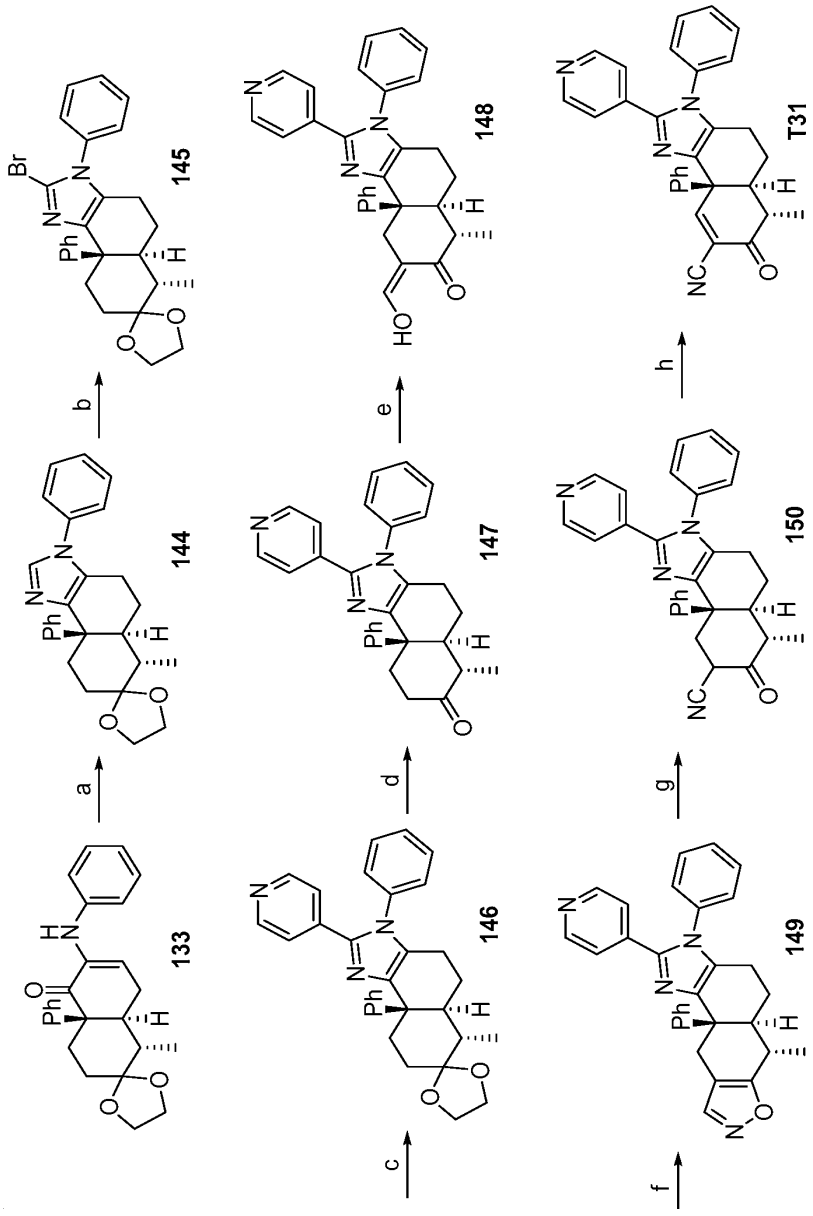
[0258] 반응식 26(제안)



[0259]

[0260] 시약 및 조건: a) NH_4OAc, 1-메틸-1*H*-피라졸-4-카브알데히드; b) aq. HCl; c) HCO_2Et, NaOMe; d) $NH_2OH \cdot HCl$; e) NaOMe; f) i) DBDMH; ii) 피리딘.

[0261] 반응식 27(제안)



[0262]

[0263] 시약 및 조건: a) NH_4OAc, aq. HCHO; b) NBS; c) 피리딘-4-일보론산, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3; d) aq. HCl; e) HCO_2Et, NaOMe; f) $NH_2OH \cdot HCl$; g) NaOMe; h) i) DBDMH 또는 Br_2; ii) 피리딘

[0264] **화합물 2**: 화합물 **1**(500 mg, 2.1 mmol)을 THF(10 mL)에 용해시키고, -30 ℃로 냉각시켰다. THF (10 mL) 중의 포타슘 *tert*-부톡사이드(293 mg, 2.4 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하고, -30 ℃로 냉각시켰다. 이소아밀 니트라이트(0.35 mL, 2.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 물과 *tert*-부틸 메틸 에테르 사이에 분배하였다. 수성 상을 0 ℃로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가하였다. 1N aq. HCl(1.3 mL, 1.3 mmol)로 혼합물을 pH 7로 조정하였다. 산물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출액을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **2**(330 mg, 59% 수율)를 백색 포말 고체로서 제공하였다.

[0265] **화합물 3**: 밀봉 바이알 내에서 화합물 **2**(198 mg, 0.74 mmol) 및 벤질아민(98 μL, 0.90 mmol)을 혼합하고, 150 ℃에서 2 h 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0-25% 아세톤)에 의해 정제하여 화합물 **3**(94 mg, 38% 수율)을 황색 포말 고체로서 제공하였다. *m/z* = 339.2 (M+1).

[0266] **화합물 4:** 화합물 **3**(100 mg, 0.30 mmol), *p*-톨루엔설폰산 1수화물(337 mg, 1.77 mmol), 아세톤(3 mL), 및 물(0.6 mL)의 혼합물을 실온에서 3 h 동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하였다. aq. $NaHCO_3$로 혼합물을 pH > 7로 처리하고, 분액 깔때기에 이전하였다. 유기 추출액을 분리하고, 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0-25% 아세톤)에 의해 정제하여 화합물 **4**(90 mg, 100% 수율)를 황색 포말 고체로서 제공하였다. *m/z* = 295.1 (M+1).

[0267] **화합물 5:** HCO_2Et(160 μL, 1.99 mmol) 중의 화합물 **4**(20 mg, 68 μmol)의 혼합물에 NaOMe(메탄올 중의 25 중량%, 230 μL, 1.00 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 실온에서 1 h 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시켰다. MTBE 및 6 N aq. HCl(170 μL, 1.02 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. aq. $NaHCO_3$로 혼합물을 pH ~ 6.7로 처리하였다. 산물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다.

[0268] 잔류물을 $NH_2OH \cdot HCl$(7 mg, 100 μmol), EtOH(1 mL), 및 물(0.1 mL)과 혼합하였다. 55 ℃에서 1 h 동안 가열한 후, 1 N aq. HCl(100 μL, 100 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 부가적인 18 h 동안 가열하였다. EtOH를 제거하였다. EtOAc를 첨가하였다. aq. $NaHCO_3$로 혼합물을 pH > 7로 처리하였다. 산물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **5**(15 mg, 69% 수율)를 백색 포말 고체로서 제공하였다. *m/z* = 320.1 (M+1).

[0269] **화합물 6**: MeOH(470 μL) 중의 화합물 **5**(15 mg, 46.9 μmol)의 용액에 NaOMe(16 μL, 69.3 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 1 h 동안 가열한 후, MTBE(200 mL)를 첨가하였다. 1 N aq. HCl로 혼합물을 pH ~ 7로 처리하였다. 산물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 화합물 **6**(13 mg, 87% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. *m/z* = 320.1 (M+1).

[0270] **화합물 T1**: DMF(110 μL) 중의 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인(6.2 mg, 21.7 μmol)의 용액을 DMF(110 μL) 중의 화합물 **6**(13.8 mg, 43.1 μmol)의 용액에 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 for 1 h 동안 교반한 후, 피리딘(11 μL, 136.3 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 h 동안 가열하였다. EtOAc를 첨가하였다. 혼합물을 aq. $NaHCO_3$ 및 물로 세척하였다. 유기 추출액을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0-30% 아세톤)에 의해 정제하여 화합물 **T1**(11 mg, 80% 수율)을 연갈색 포말 고체로서 제공하였다. *m/z* = 318 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (bs, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 2.68-2.82 (m, 2H), 2.55 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.5 Hz), 2.06-2.20 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz).

[0271] **화합물 8**: 디클로로메탄(100 mL) 중의 화합물 **7**(2.00 g, 7.15 mmol)의 교반되는 용액을 통해 -78 ℃에서 오존을 버블링하였다. 색상은 전혀 청색으로 변하지 않았으나, 1.5 h 후에 연녹색 용액의 TLC는 시재료가 남아 있지 않음을 나타냈다. 용액을 통해 10 min 동안 산소를 버블링하고, 메틸 설파이드(2.8 mL, 38.1 mmol)를 첨가하고, 드라이아이스-아세톤 중탕을 제거하고, 샘플을 실온에서 밤새 교반하였다. 샘플을 농축한 후에 크로마토그래피를 실행하여(실리카 겔, 헥산 중의 30% EtOAc) 화합물 **8**(1.86 g, 98% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다. *m/z* = 253 (M+1).

[0272] **화합물 9**: 화합물 **8**(1.04 g, 4.12 mmol)을 벤젠(200 mL)에 용해시켰다. 아닐린(1.2 g, 12.4 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 1수화물(780 mg, 4.12 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류시키면서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **9**(0.8 g, 60% 수율)를 오일로서 제공하였다. *m/z* = 328 (M+1).

[0273] **화합물 10**: 화합물 **9**(740 mg, 2.26 mmol)를 EtOH(50 mL)에 용해시켰다. 벤즈알데히드(480 mg, 4.52 mmol) 및 암모늄 아세테이트(1.75 g, 22.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, aq. $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0 내지 35% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **10**(800 mg, 85% 수율)을 미색 고체로서 제공하였다. *m/z* = 415 (M+1).

[0274] **화합물 11**: 화합물 **10**(800 mg, 1.93 mmol)을 THF(10 mL)에 용해시키고, 3N HCl(aq, 5 mL)을 첨가하였다. 혼합

물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 포화 aq. $NaHCO_3$로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 물로 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 고체 화합물 **11**(720 mg, 정량적 수율)을 제공하였다. *m/z* = 371 (M+1).

[0275] **화합물 12**: 화합물 **11**(720 mg, 1.93 mmol)을 에틸 포르메이트(15 mL, 187.5 mmol)에 용해시켰다. NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 1.4 g, 5.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 aq. KH_2PO_4로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **12**(770 mg, 정량적 수율)를 고체로서 제공하였다. *m/z* = 399 (M+1).

[0276] **화합물 13**: 화합물 **12**(770 mg, 1.93 mmol)를 EtOH에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드(270 mg, 3.86 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, aq. $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **13**(765 mg, 정량적 수율)을 고체로서 제공하였다. *m/z* = 396 (M+1).

[0277] **화합물 14**: 화합물 **13**(765 mg, 1.93 mmol)을 THF(5 mL)에 용해시키고, NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 1.5 g, 7.72 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 KH_2PO_4의 첨가에 의해 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 염수로 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **14**(600 mg, 78% 수율)를 고체로서 제공하였다. *m/z* = 396 (M+1).

[0278] **화합물 T2**: 화합물 **14**(205 mg, 0.51 mmol)를 건조 DMF(3 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 브롬(1 mL의 디클로로메탄 중의 91 mg, 0.57 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0 ℃에서 2 h 동안 교반하였다. 피리딘(1 mL, 13 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0 내지 35% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **T2**(60 mg, 30% 수율)를 미색 고체로서 제공하였다. *m/z* = 394 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 7.43 (dd, 2H, *J* = 1.9, 5.0 Hz), 7.43 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.20 (m, 5H), 2.59 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.5 Hz), 2.51 (m, 2H), 2.16 (dt, 1H, *J* = 2.2, 12.8 Hz), 2.06 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz);

[0279] **화합물 15**: 밀봉가능한 바이알 내에서, 에탄올(10 mL) 중의 **9**(0.82 g, 2.50 mmol), 암모늄 아세테이트(1.92 g, 25.04 mmol), 및 아세트알데히드(0.28 mL, 5.00 mmol)의 혼합물을 N_2로 플러싱하고, 밀봉하여 실온에서 교반하였다. 실온에서 16 h 후의 TLC(실리카 겔, 헥산 중의 30% EtOAc)는 여전히 시재료(R_f 0.42)가 존재함을 나타냈다. 아세트알데히드(0.28 mL, 5.00 mmol)의 다른 분획을 첨가하였다. 샘플을 N_2로 다시 플러싱하고, 밀봉하여 실온에서 48 h 동안 교반하였다. 샘플을 농축한 후에 10% aq. NH_4OH 용액(50 mL)과 $CHCl_3$(50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 추출액을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 농축하고, 크로마토그래피를 실행하여(실리카 겔, EtOAc 중의 10% 메탄올) 화합물 **15**(0.70 g, 80% 수율)를 황갈색 고체로서 제공하였다. *m/z* = 353 (M+1, 100%).

[0280] **화합물 16**: 메탄올(50 mL) 중의 **15**(0.70 g, 2.00 mmol) 및 1N aq. HCl(20 mL, 20 mmol)의 용액을 실온에서 N_2 하에 16 h 동안 교반하였다. 샘플을 농축하고, 냉각시키고, 10% aq. NH_4OH 용액으로 염기성화하고(pH ~ 9-10까지), $CHCl_3$(3 × 25 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 농축하여 화합물 **16**(0.59 g, 96% 수율)을 미색 고체로서 제공하였으며, 이는 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. *m/z* = 309 (M+1, 100%).

[0281] **화합물 17**: 실온에서 N_2 하에 벤젠(25 mL) 중의 화합물 **16**(0.59 g, 1.91 mmol) 및 에틸 포르메이트(15.5 mL, 191.9 mmol)의 교반되는 용액에 소듐 메톡사이드(메탄올 중의 30 중량% 용액, 1.8 mL, 9.6 mmol)를 첨가하였다. 16 h 후에, 용액을 농축하고, 냉각시키고, 과량의 포화 KH_2PO_4 용액(50 mL)으로 산성화하고, $CHCl_3$(3 × 25 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 농축하여 화합물 **17**(0.80 g, 정량적 수율)을 황갈색 포말성 고체로서 제공하였으며, 이는 정제 없이 다음 반응에 사용되었다. *m/z* = 337 (M+1).

[0282] **화합물 18**: N_2 하에 에탄올(25 mL) 중의 정제하지 않은 화합물 **17**(sl.)(직전 단계로부터의 전체 양, ≤ 1.91

mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.20 g, 2.88 mmol)의 교반되는 용액을 50 ℃에서 2 h 동안 가열한 후에 실온에서 밤새 가열하였다. 용액을 농축하고, 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액(50 mL)으로 염기성화하고, $CHCl_3$(3 × 25 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 농축하여 화합물 **18**(0.76 g, 정량적 수율)을 황갈색 포말성 고체로서 제공하였으며, 이는 정제 없이 다음 반응에 사용되었다. *m/z* = 334 (M+1).

[0283] **화합물 19**: 실온에서 N_2 하에 메탄올(20 mL) 중의 화합물 **18**(직전 단계로부터[전체 양, 정제 없이 사용됨], ≤ 1.91 mmol)의 교반되는 용액에 소듐 메톡사이드(메탄올 중의 30 중량% 용액, 1.8 mL, 9.6 mmol)를 첨가하였다. 샘플을 실온에서 16 h 동안 교반하고, 농축하고, 냉각시키고, 과량의 포화 KH_2PO_4 용액(50 mL)으로 산성화하고, $CHCl_3$(3 × 25 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 농축하여 화합물 **19**(0.70 g, 정량적 수율)를 황갈색 포말성 고체로서 제공하였으며, 이는 정제 없이 다음 반응에 사용되었다. *m/z* = 334 (M+1, 100%).

[0284] **화합물 T3**: ~0 ℃에서 N_2 하에 DMF(5 mL) 중의 화합물 **19**(직전 단계로부터의 전체 양, ≤ 1.91 mmol)의 교반되는 용액에 DMF(5 mL) 중의 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인(0.27 g, 0.94 mmol)의 용액을 적가하였다. 0 ℃에서 30 min 동안 교반한 후, 피리딘(1.5 mL, 18.5 mmol)을 첨가하였다. 얼음 중탕을 제거하고, 샘플을 50 ℃에서 4 h 동안 가열하고, 냉각시키고 농축한 후, 포화 KH_2PO_4 용액(50 mL)과 $CHCl_3$(50 mL) 사이에 분배하였다. 수성 추출액을 새로운 $CHCl_3$(2 × 25 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 농축하고, 크로마토그래피를 실행하여(실리카 겔, 100% EtOAc) 화합물 **T3**(0.18 g, **16**으로부터 28% 수율)을 미색 고체로서 제공하였다. *m/z* = 332 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 2.55 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.5 Hz), 2.45 (ddd, 1H, *J* = 6.4, 11.0, 17.3 Hz), 2.37 (dd, 1H, *J* = 6.6, 16.6 Hz), 2.26 (s, 3H), 2.11 (dt, 1H, *J* = 2.3, 12.8 Hz), 2.02 (m, 1H), 1.74 (tdd, 1H, *J* = 6.5, 11.2, 13.3 Hz), 1.45 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz).

[0285] **화합물 20**: 화합물 **8**(1.21 g, 4.8 mmol)을 벤젠(200 mL)에 용해시켰다. 3-브로모아닐린(2.45 g, 14.4 mmol) 및 $TsOH \cdot H_2O$(125 mg, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류시키면서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0 내지 25% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **20**(1.4 g, 72% 수율)을 오일로서 제공하였다. *m/z* = 406, 408 (1:1, M+1).

[0286] **화합물 21**: 화합물 **20**(445 mg, 1.1 mmol)을 EtOH(20 mL)에 용해시켰다. 벤즈알데히드(235 mg, 2.2 mmol) 및 암모늄 아세테이트(0.85g, 11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24 h 동안 교반한 후, 65 ℃에서 2일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, aq. $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0 내지 35% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **21**(420 mg, 77% 수율)을 미색 고체로서 제공하였다. *m/z* = 493, 495 (1:1, M+1).

[0287] **화합물 22**: 화합물 **21**(175 mg, 0.35 mmol)을 톨루엔/Et_3N(4:1, 5 mL)에 용해시켰다. CuI(10 mg, 0.05 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(20 mg, 0.03 mmol), 및 프로파길 알코올(25 mg, 0.44 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 10 min 동안 버블링하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 5 내지 75% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **22**(150 mg, 30% 수율)를 고체로서 제공하였다. *m/z* = 469 (M+1).

[0288] **화합물 23**: 화합물 **22**(125 mg, 0.267 mmol)를 EtOAc(15 mL) 중에 10% Pd/C(25 mg) 상에서 16 h 동안 실온에서 상압으로 수소화하였다. 셀라이트(Celite)® 패드를 사용하여 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 농축하여 화합물 **23**(82 mg, 67% 수율)을 오일로서 제공하였다. *m/z* = 473 (M+1).

[0289] **화합물 24**: 화합물 **23**(82 mg, 0.17 mmol)을 THF(2 mL)에 용해시키고, 3N HCl(aq, 1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 포화 aq. $NaHCO_3$로 중화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 물로 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **24**(70 mg, 96% 수율)를 포말로서 제공하였다. *m/z* = 429 (M+1).

[0290] **화합물 25**: 화합물 **24**(70 mg, 0.16 mmol)를 에틸 포르메이트(10 mL, 125 mmol)에 용해시켰다. NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 120 mg, 0.65 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 aq. KH_2PO_4로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **25**(70 mg, 96% 수율)를 오일로서 제공하였다. *m/z* = 457 (M+1).

[0291] **화합물 26**: 화합물 **25**(70 mg, 0.15 mmol)를 EtOH에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드(35 mg, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, aq. $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **26**(65 mg, 96% 수율)을 오일로서 제공하였다. *m/z* = 454 (M+1).

[0292] **화합물 27**: 화합물 **26**(65 mg, 0.14 mmol)을 THF(2 mL)에 용해시키고, NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 105 mg, 0.56 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 KH_2PO_4의 첨가에 의해 반응 혼합물을 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 염수로 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **27**(65 mg, 94% 수율)을 오일로서 제공하였다. *m/z* = 496 (M+1).

[0293] **화합물 T4**: 화합물 **27**(65 mg, 0.14 mmol)을 건조 DMF(2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. Br_2(1 mL의 디클로로메탄 중의 25 mg, 1.1 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0 ℃에서 2 h 동안 교반하였다. 피리딘(1 mL, 13 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 5 내지 55% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **T4**(10 mg, 15% 수율)를 미색 고체로서 제공하였다. *m/z* = 494 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.23 (m, 4H), 7.01 (m, 2H), 3.98 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz), 2.67 (t, 2H, 7.6 Hz), 2.56 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.86 (m, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz).

[0294] **화합물 28**: 화합물 **8**(270 mg, 1.07 mmol)을 벤젠(10 mL)에 용해시키고, 비페닐-4-아민(199 mg, 1.18 mmol)에 이어서 *p*-TsOH · H_2O(10 mg)를 첨가하였다. 용액을 80 ℃에서 2일 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$(25 mL)로 희석하고, EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 0.44 g의 어두운 색의 포말을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 100% CH_2Cl_2)는 화합물 **28**(270 mg, 62% 수율)을 주황색-황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 404 (M + 1).

[0295] **화합물 29**: 화합물 **28**(260 mg, 0.64 mmol)을 THF(2 mL) 및 EtOH(2 mL)에 현탁하였다. 암모늄 아세테이트(497 mg, 6.44 mmol)에 이어서 아세트알데히드(0.14 mL, 2.49 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다른 분획의 아세트알데히드(0.14 mL)를 첨가하고, 추가로 2 d 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 농축하고, 포화 $NaHCO_3$(25 mL)로 희석하고, EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 318 mg의 주황색-황색 포말을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 9:1 EtOAc/CH_2Cl_2에 이어서 5% MeOH/EtOAc)는 화합물 **29**(210 mg, 76% 수율)를 연황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 429 (M + 1).

[0296] **화합물 30**: 화합물 **29**(210 mg, 0.49 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시키고 1 M aq. HCl(1 mL)을 첨가하였다. 용액을 3 d 동안 교반한 후, 포화 $NaHCO_3$(20 mL)로 희석하고 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 **30**(198 mg, 정량적 수율)을 연황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 385 (M + 1).

[0297] **화합물 31**: 화합물 **30**(0.49 mmol)을 에틸 포르메이트(5 mL)에 용해시키고 얼음 중탕으로 냉각시켰다. NaOMe(0.88 g, MeOH 중의 30 중량%)를 적가하고, 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 얼음 중탕으로 혼합물을 냉각시키고, 포화 aq. KH_2PO_4(25 mL)의 첨가에 의해 켄칭(quenching)하고, EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 **31**(210 mg, 정량적 수율)을 연황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 413 (M+1).

[0298] **화합물 32:** 화합물 **31**(0.49 mmol)을 EtOH(5 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드(68 mg, 0.98 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50 ℃에서 3 h 동안 가열한 후, 실온으로 냉각되도록 하고, 밤새 교반하였다. 용액을 농축하고, 포화 aq. $NaHCO_3$(25 mL)로 희석하고, EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 **32**(210 mg, 정량적 수율)를 연황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 410 (M+1).

[0299] **화합물 33:** 화합물 **32**(0.49 mmol)를 THF(6 mL) 및 MeOH(2 mL)에 용해시키고 NaOMe(MeOH 중의 30 중량%, 0.88 g)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반한 후에 농축하였다. 포화 aq. KH_2PO_4(25 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 198 mg의 연황색 고체를 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(3% MeOH/$CHCl_3$)는 화합물 **33**(152 mg, **29**로부터의 76% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다. *m/z* = 410 (M + 1).

[0300] **화합물 T5**: 화합물 **33**(150 mg, 0.37 mmol)을 DMF(4 mL)에 용해시키고 얼음 중탕으로 냉각시켰다. N,N'-디브로모디메틸하이단토인(63 mg, 0.22 mmol)을 첨가하고, 용액을 1 h 동안 0 ℃에서 교반하였다. 피리딘(0.4 mL)을 첨가하고, 용액을 60 ℃에서 3 h 동안 가열하였다. 냉각 후에, 용액을 포화 aq. $NaHCO_3$(20 mL)로 희석하고 EtOAc(2 × 50 ml)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 150 mg의 갈색 오일을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(2% MeOH/$CHCl_3$)는 화합물 **T5**(85 mg, 57% 수율)를 연황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 408 (M + 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 2.57 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.5 Hz), 2.46 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.12 (dt, 1H, *J* = 2.2, 12.8 Hz), 2.04 (m, 1H), 1.76 (tdd, 1H, *J* = 6.6, 10.9, 13.2 Hz), 1.46 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz).

[0301] **화합물 34**: 화합물 **20**(1.83 g, 4.5 mmol)을 아세트산 무수물(10 g, 100 mmol)에 용해시켰다. NaOAc(1.8 g, 22.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 140 ℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **34**(0.7 g, 35% 수율)를 오일로서 제공하였다. *m/z* = 448, 450 (1:1, M+1).

[0302] **화합물 35**: 화합물 **34**(700 mg, 0.35 mmol)를 DME/Et_3N(4:1, 5 mL)에 용해시켰다. CuI(30 mg, 0.15 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(50 mg, 0.08 mmol), 및 프로파길 알코올(105 mg, 1.88 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 15 min 동안 버블링하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 25 내지 75% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **35**(220 mg, 34% 수율)를 포말로서 제공하였다. *m/z* = 424 (M+1).

[0303] **화합물 36**: 화합물 **35**(200 mg, 0.47 mmol)를 EtOAc(15 mL) 중에 10% Pd/C(25 mg) 상에서 16 h 동안 실온에서 상압으로 수소화하였다. 셀라이트® 패드를 사용하여 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 농축하여 화합물 **36**(180 mg, 90% 수율)을 오일로서 제공하였다. *m/z* = 430 (M+1).

[0304] **화합물 37**: 화합물 **36**(180 mg, 0.42 mmol)을 EtOH(6 mL)에 용해시켰다. 암모늄 아세테이트(5 g, 65 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 6 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, aq. $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 25 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **37**(67 mg, 39% 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 411 (M+1).

[0305] **화합물 38**: 화합물 **37**(67 mg, 0.16 mmol)을 THF(1 mL)에 용해시키고, 3 N HCl(aq, 1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 포화 aq. $NaHCO_3$로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 물로 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **38**(60 mg, 정량적 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 367 (M+1).

[0306] **화합물 39**: 화합물 **38**(60 mg, 0.16 mmol)을 에틸 포르메이트(10 mL, 125 mmol)에 용해시켰다. NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 120 mg, 0.65 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 aq. KH_2PO_4로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **39**(50

mg, 82% 수율)를 오일로서 제공하였다. *m/z* = 395 (M+1).

[0307] **화합물 40**: 화합물 **39**(50 mg, 0.13 mmol)를 EtOH에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드(30 mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 이어서, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, aq. $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **40**(50 mg, 정량적 수율)을 오일로서 제공하였다. *m/z* = 392 (M+1).

[0308] **화합물 41**: 화합물 **40**(50 mg, 0.13 mmol)을 THF(2 mL)에 용해시키고, NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 95 mg, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 KH_2PO_4의 첨가에 의해 반응 혼합물을 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 염수로 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **41**(40 mg, 80% 수율)을 오일로서 제공하였다. *m/z* = 392 (M+1).

[0309] **화합물 T6**: 화합물 **41**(40 mg, 0.1 mmol)을 건조 DMF(2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. Br_2(1 ml의 디클로로메탄 중의 18 mg, 1.1 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0 ℃에서 2 h 동안 교반하였다. 피리딘(1 mL, 13 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 25 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **T6**(10 mg, 25% 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 390 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 3.71 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 2.79 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 2.27 (s, 3H), 2.21 (m, 9H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz).

[0310] **화합물 42**: 화합물 **8**(309 mg, 1.22 mmol)을 벤젠(15 mL)에 용해시키고, 비페닐-3-아민(228 mg, 1.35 mmol)에 이어서 p-톨루엔설폰산(10 mg)을 첨가하였다. 용액을 80 ℃에서 2일 동안 가열한 후에 실온으로 냉각되도록 하고 밤새 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$(25 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 0.54 g의 어두운 색의 포말을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 100% CH_2Cl_2)는 화합물 **42**(370 mg, 75% 수율)을 연주황색-황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 404 (M + 1).

[0311] **화합물 43**: 화합물 **42**(365 mg, 0.90 mmol)를 THF(3 mL) 및 EtOH(2 mL)에 현탁하였다. 암모늄 아세테이트(700 mg, 9.0 mmol)에 이어서 아세트알데히드(0.20 mL, 3.62 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다른 분획의 아세트알데히드(0.20 mL)를 첨가하고, 추가로 2 d 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 농축하고, 포화 $NaHCO_3$(25 mL)로 희석하고, EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 0.42 g의 주황색-황색 포말을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 3% MeOH/EtOAc)는 화합물 **43**(288 mg, 74% 수율)을 연황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 429 (M + 1).

[0312] **화합물 44**: 화합물 **43**(288 mg, 0.67 mmol)을 THF(5 mL)에 용해시키고 1M HCl(1 mL)을 첨가하였다. 용액을 3 d 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$(25 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 **44**(223 mg, 86% 수율)를 연황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 385 (M + 1).

[0313] **화합물 45**: 화합물 **44**(223 mg, 0.58 mmol)를 에틸 포르메이트(5 mL) 및 THF(2 mL)에 용해시키고 얼음 중탕으로 냉각시켰다. NaOMe(MeOH 중의 30 중량%, 1.04 g, 5.8 mmol)를 적가하고, 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 얼음 중탕으로 냉각시키고, 포화 aq. KH_2PO_4(25 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 **45**(265 mg, 정량적 수율)를 연황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 413 (M + 1).

[0314] **화합물 46**: 화합물 **45**(265 mg, 0.58 mmol)를 EtOH(6 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드(81 mg, 1.16 mmol)를 첨가하고 혼합물을 50 ℃에서 3 h 동안 가열한 후, 실온으로 냉각되도록 하고 밤새 교반하였다. 용액을 농축하였다. 포화 aq. $NaHCO_3$(20 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 **46**(238

mg, 정량적 수율)을 황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 410 (M + 1).

[0315] **화합물 47:** 화합물 **46**(238 mg, 0.58 mmol)을 THF(10 mL) 및 MeOH(2 mL)에 용해시키고 NaOMe(MeOH 중의 30 중량%, 1.04 g, 5.8 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반한 후에 농축하였다. 포화 aq. KH_2PO_4(25 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 240 mg의 황색 포말을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 2% MeOH/$CHCl_3$)는 화합물 **47**(181 mg, 44로부터의 76% 수율)을 연황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 410 (M + 1).

[0316] **화합물 T7:** 화합물 **47**(176 mg, 0.43 mmol)을 DMF(4 mL)에 용해시키고 얼음 중탕으로 냉각시켰다. *N,N'*-디브로모디메틸하이단토인(74 mg, 0.26 mmol)을 첨가하고 용액을 1 h 동안 0 ℃에서 교반하였다. 피리딘(0.4 mL)을 첨가하고 용액을 60 ℃에서 3 h 동안 가열하였다. 냉각 후에, 포화 aq. $NaHCO_3$(20 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 160 mg의 갈색 오일을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 1:1 EtOAc/CH_2Cl_2)는 화합물 **T7**(85 mg, 54% 수율)을 연황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 408 (M + 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.59 (m, 3H), 7.48 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.41 (m, 2H), 7.18 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 2.56 (qd, 1H, *J* = 6.6, 13.1 Hz), 2.50 (m, 1H), 2.46 (ddd, 1H, *J* = 6.3, 10.1, 16.4 Hz), 2.32 (s, 3H), 2.12 (dt, 1H, *J* = 2.1, 13.0 Hz), 2.03 (m, 1H), 1.76 (dq, 1H, *J* = 6.4, 12.6 Hz), 1.46 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz);

[0317] **화합물 48**: 화합물 **8**(1 g, 4 mmol)을 벤젠(200 mL)에 용해시켰다. 2-메틸-2*H*-테트라졸-5-아민(475 mg, 4.8 mmol) 및 TsOH·H_2O(100 mg, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류시키면서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **48**(1.05 g, 63% 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 334 (M+1).

[0318] **화합물 49**: 화합물 **48**(940 mg, 2.8 mmol)을 EtOH(40 mL)에 용해시켰다. 벤즈알데히드(600 mg, 5.6 mmol) 및 암모늄 아세테이트(2.2 g, 28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 h 동안 실온에서 교반한 후, 50 ℃에서 추가로 1일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, aq. $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **49**(1.05 g, 90% 수율)를 미색 고체로서 제공하였다. *m/z* = 421 (M+1).

[0319] **화합물 50**: 화합물 **49**(1.05 g, 1.93 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시키고, 3N HCl(aq, 5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 포화 aq. $NaHCO_3$로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 물로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **50**(940 mg, 정량적 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 377 (M+1).

[0320] **화합물 51**: 화합물 **50**(940 mg, 2.5 mmol)을 에틸 포르메이트(15 mL, 187.5 mmol)에 용해시켰다. NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 1.7 g, 9.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 aq. KH_2PO_4로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **51**(1 g, 정량적 수율)을 오일로서 제공하였다. *m/z* = 405 (M+1).

[0321] **화합물 52**: 화합물 **51**(1 g, 2.5 mmol)을 EtOH에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드(500 mg, 7.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, aq. $NaHCO_3$로 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **52**(1 g, 정량적 수율)를 오일로서 제공하였다. *m/z* = 402 (M+1).

[0322] **화합물 53**: 화합물 **52**(1 g, 2.5 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시키고, NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 1.8 g, 10 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 KH_2PO_4의 첨가에 의해 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 염수로 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **53**(790 mg, **49**로부터의 79% 수율)을 오일로서 제공하였다. *m/z* = 402 (M+1).

[0323] **화합물 T8:** 화합물 **53**(790 mg, 1.96 mmol)을 건조 DMF(4 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. Br_2(1

mL의 디클로로메탄 중의 350 mg, 1.1 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0 ℃에서 2 h 동안 교반하였다. 피리딘(2 ml, 26 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 16 시간 동안 교반하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **T8**(255 mg, 33% 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 400 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 7.36 (m, 5H), 4.36 (s, 3H), 2.63 (m, 3H), 2.17 (dt, 1H, *J* = 1.8, 12.7 Hz), 2.11 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.31 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz).

[0324] **화합물 54:** 화합물 **9**(0.26 g, 0.79 mmol)를 EtOH(6 mL)에 용해시켰다. EtOH(1 mL) 중의 1-메틸-1*H*-피라졸-4-카브알데히드(175 mg, 1.59 mmol)의 용액에 이어서 암모늄 아세테이트(612 mg, 7.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 d 동안 교반한 후에 농축하였다. 포화 $NaHCO_3$(25 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 0.43 g의 암황색 포말을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 2-5% MeOH/CH_2Cl_2)는 화합물 **54**(0.29 g, 87% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. *m/z* = 419 (M + 1).

[0325] **화합물 55:** 화합물 **54**(290 mg, 0.69 mmol)를 THF(7 mL)에 용해시키고 1M HCl(1 mL)을 첨가하였다. 용액을 밤새 교반한 후에 농축하였다. 포화 $NaHCO_3$(20 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 **55**(250 mg, 97% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. *m/z* = 375 (M + 1).

[0326] **화합물 56:** 화합물 **55**(227 mg, 0.61 mmol)를 에틸 포르메이트(5 mL)에 용해시키고 얼음 중탕으로 냉각시켰다. NaOMe(1.09 g, MeOH 중의 30 중량%)를 적가하고, 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 4 h 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 중탕으로 냉각시키고, 포화 aq. KH_2PO_4(25 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 **56**(265 mg, 정량적 수율)을 연황갈색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 403 (M + 1).

[0327] **화합물 57:** 화합물 **56**(0.61 mmol)을 EtOH(6 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드(85 mg, 1.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50 ℃에서 3 h 동안 가열한 후, 실온으로 냉각되도록 하고, 밤새 교반하였다. 용액을 농축하였다. 포화 aq. $NaHCO_3$(20 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 **57**(250 mg, 정량적 수율)을 연황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 400 (M + 1).

[0328] **화합물 58:** 화합물 **57**(0.61 mmol)을 THF(10 mL) 및 MeOH(1 mL)에 용해시키고 NaOMe(MeOH 중의 30 중량%, 1.09 g, 6.1 mmol)를 첨가하였다. 용액을 4 h 동안 실온에서 교반하여, 점성의 불균질 혼합물이 되었다. 회전식 증발기를 통해 대부분의 용매를 제거하였다. 포화 aq. KH_2PO_4(25 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 260 mg의 황색 포말을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 4% MeOH/$CHCl_3$)는 화합물 **58**(232 mg, 95% 수율)을 연황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 400 (M + 1).

[0329] **화합물 T9:** 화합물 **58**(232 mg, 0.58 mmol)을 DMF(5 mL)에 용해시키고 얼음 중탕으로 냉각시켰다. *N,N'*-디브로모디메틸하이단토인(83 mg, 0.29 mmol)을 첨가하고 용액을 1 h 동안 0 ℃에서 교반하였다. 피리딘(0.5 mL)을 첨가하고 용액을 60 ℃에서 4 h 동안 가열하였다. 냉각 후에, 포화 aq. $NaHCO_3$(20 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 농축하여 176 mg의 주황색 고체를 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 3% MeOH/$CHCl_3$)는 화합물 **T9**(101 mg, 44% 수율)를 연주황색 고체로서 제공하였다. *m/z* = 398 (M + 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.57 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.5 Hz), 2.43 (m, 2H), 2.13 (dt, 1H, *J* = 2.3, 12.8 Hz), 2.05 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz);

[0330] **화합물 59:** 화합물 **8**(0.7 g, 2.7 mmol)을 벤젠(100 mL)에 용해시켰다. 2-메틸-아닐린(360 mg, 3.4 mmol) 및

TsOH·H_2O(50 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류시키면서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0 내지 35% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **59**(0.49 g, 53% 수율)를 오일로서 제공하였다. *m/z* = 342 (M+1).

[0331] **화합물 60:** 화합물 **59**(490 mg, 1.43 mmol)를 EtOH(10 mL)에 용해시켰다. 아세트알데히드(130 mg, 2.9 mmol) 및 암모늄 아세테이트(1.1 g, 14 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 h 동안 실온에서 교반하였다. 아세트알데히드(130 mg)를 첨가하고 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, aq. $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc 중의 0 내지 5% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **60**(140 mg, 27% 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 367 (M+1).

[0332] **화합물 61**: 화합물 **60**(140 mg, 0.38 mmol)을 THF(2 mL)에 용해시키고, 3N HCl(aq, 2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 포화 aq. $NaHCO_3$로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 물로 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 **61**(120 mg, 정량적 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 323 (M+1).

[0333] **화합물 62:** 화합물 **61**(120 mg, 0.37 mmol)을 에틸 포르메이트(10 mL, 125 mmol)에 용해시켰다. NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 0.3 g, 1.67 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 aq. KH_2PO_4로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **62**(130 mg, 정량적 수율)를 오일로서 제공하였다. *m/z* = 351 (M+1).

[0334] **화합물 63**: 화합물 **62**(130 mg, 0.37 mmol)를 EtOH에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드(55 mg, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, aq. $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **63**(130 mg, 정량적 수율)을 오일로서 제공하였다. *m/z* = 348 (M+1).

[0335] **화합물 64:** 화합물 **63**(130 mg, 0.37 mmol)을 THF(2 mL)에 용해시키고, NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 300 mg, 1.67 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 KH_2PO_4의 첨가에 의해 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 염수로 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **64**(110 mg, **60**으로부터의 86% 수율)를 오일로서 제공하였다. *m/z* = 348 (M+1).

[0336] **화합물 T10:** 화합물 **64**(110 mg, 0.32 mmol)를 건조 DMF(2 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. Br_2(1 mL의 디클로로메탄 중의 56 mg, 1.1 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0 ℃에서 2 h 동안 교반하였다. 피리딘(2 mL, 26 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후에 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc 중의 0 내지 5% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **T10**(30 mg, 27% 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 346 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 1:1 회전장애이성체) δ [8.57 (s), 8.56 (s)] (1H), 7.35 (m, 4H), [7.15 (d, *J* = 7.4 Hz), 7.09 (d, *J* = 7.4 Hz)] (1H), 2.55 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.4 Hz), 2.18 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), [2.01 (s), 1.99 (s)] (3H), 1.75 (m, 1H), [1.45 (s), 1.45 (s)] (3H), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz).

[0337] **화합물 65:** 화합물 **9**(0.76 g, 2.32 mmol)를 EtOH(15 mL)에 용해시키고 암모늄 아세테이트(1.79 g, 23.2 mmol)에 이어서 EtOH(2 mL) 중의 3-(벤질옥시)프로판알(762 mg, 4.64 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 부가적인 분획의 3-(벤질옥시)프로판알(240 mg)을 첨가하고 혼합물을 3 d 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 80 ℃에서 24 h 동안 가열한 후, 냉각시키고 농축하였다. 포화 $NaHCO_3$(50 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 75 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 1.40 g의 주황색 오일을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 2% MeOH/$CHCl_3$)는 화합물 **65**(384 mg, 35% 수율)를 황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 473 (M + 1).

[0338] **화합물 66:** 화합물 **65**(384 mg, 0.81 mmol)를 THF(7 mL)에 용해시키고 1M HCl(1 mL)을 첨가하였다. 용액을 3 d 동안 교반한 후에 농축하였다. 포화 $NaHCO_3$(20 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 **66**(316

mg, 91% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. *m/z* = 429 (M + 1).

[0339] **화합물 67**: 화합물 **66**(316 mg, 0.74 mmol)을 에틸 포르메이트(5 mL)에 용해시키고 얼음 중탕으로 냉각시켰다. NaOMe(1.3 g, MeOH 중의 30 중량%)를 적가하고, 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 5 h 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 중탕으로 냉각시키고, 포화 aq. KH_2PO_4(25 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 **67**(336 mg, 99% 수율)을 연갈색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 457 (M + 1).

[0340] **화합물 68**: 화합물 **67**(336 mg, 0.74 mmol)을 EtOH(6 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드(102 mg, 1.47 mmol)를 첨가하고 혼합물을 50 ℃에서 3 h 동안 가열한 후, 냉각시키고 농축하였다. 포화 aq. $NaHCO_3$(20 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 **68**(317 mg, 95% 수율)을 황색-갈색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 454 (M + 1).

[0341] **화합물 69**: 화합물 **68**(317 mg, 0.70 mmol)을 THF(10 mL) 및 MeOH(1 mL)에 용해시키고 NaOMe(1.26 g, MeOH 중의 30 중량%)를 첨가하였다. 용액을 5 h 동안 실온에서 교반한 후에 농축하였다. 포화 aq. KH_2PO_4(25 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 320 mg의 암황색 포말을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 2% MeOH/$CHCl_3$)는 화합물 **69**(240 mg, 76% 수율)를 황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 454 (M + 1).

[0342] **화합물 T11**: 화합물 **69**(62 mg, 0.14 mmol)를 DMF(2 mL)에 용해시키고 얼음 중탕으로 냉각시켰다. *N,N'*-디브로모디메틸하이단토인(20 mg, 0.068 mmol)을 첨가하고 용액을 1 h 동안 0 ℃에서 교반하였다. 피리딘(0.1 mL)을 첨가하고 용액을 60 ℃에서 4 h 동안 가열하였다. 냉각 후에, 포화 aq. $NaHCO_3$(20 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 67 mg의 황색 오일을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 1:3 EtOAc/CH_2Cl_2)는 화합물 **T11**(32 mg, 52% 수율)을 연황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 452 (M + 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.28 (m, 3H), 7.20 (m, 4H), 4.45 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.55 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.5 Hz), 2.38 (m, 2H), 2.10 (dt, 1H, *J* = 2.2, 12.8 Hz), 2.02 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz).

[0343] **화합물 70**: 화합물 **69**(165 mg, 0.36 mmol)를 MeOH(10 mL)에 용해시키고 질소 하에 두었다. 10% Pd/C(40 mg)를 첨가하고, 플라스크를 진공화하고 수소로 퍼지한 후(3×), 수소 풍선 하에 밤새 교반하였다. 20% $Pd(OH)_2$/C(40 mg)를 첨가하고 혼합물에 24 h 동안 수소화를 다시 적용하였다. 다른 분획의 20% $Pd(OH)_2$/C(40 mg)를 첨가하고 혼합물에 48 h 동안 수소화를 다시 적용하였다. 미세 프릿을 통해 혼합물을 여과하고 여액을 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 5% MeOH/$CHCl_3$)는 55 mg의 정제하지 않은 화합물 **70**을 백색 포말로서 제공하였다. 이 재료에 크로마토그래피를 다시 실행하여(실리카 겔, 5% MeOH/EtOAc) 화합물 **70**(15 mg, 9% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. *m/z* = 364 (M + 1).

[0344] **화합물 T12**: 화합물 **70**(15 mg, 0.041 mmol)을 DMF(1 mL)에 용해시키고 얼음 중탕으로 냉각시켰다. *N,N'*-디브로모디메틸하이단토인(5.9 mg, 0.021 mmol)을 첨가하고 용액을 1 h 동안 0 ℃에서 교반하였다. 피리딘(0.1 mL)을 첨가하고 용액을 60 ℃에서 4 h 동안 가열하였다. 용액을 냉각시키고 갈색 오일로 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 3-5% MeOH/$CHCl_3$)는 화합물 **T12**(8.6 mg, 58% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. *m/z* = 362 (M + 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.56 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.4 Hz), 2.41 (m, 2H), 2.11 (dt, 1H, *J* = 2.3, 12.9 Hz), 2.02 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.58 (br s, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz).

[0345] **화합물 71**: 화합물 **8**(0.5 g, 2 mmol)을 벤젠(100 mL)에 용해시켰다. 1-메틸-1*H*-피라졸-4-아민(250 mg, 2.57 mmol) 및 TsOH·H_2O(50 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류시키면서 2일 동안 교반하고, 여과하여 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0 내지 35% EtOAc)에 의해 정제하

여 화합물 **71**(0.52 g, 79% 수율)을 오일로서 제공하였다. *m/z* = 332 (M+1).

[0346] **화합물 72**: 화합물 **71**(520 mg, 1.56 mmol)을 EtOH(10 mL)에 용해시켰다. 아세트알데히드(150 mg, 3.4 mmol) 및 암모늄 아세테이트(1.3 g, 17 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 h 동안 실온에서 교반하였다. 아세트알데히드(150 mg)를 첨가하고 2일 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, aq. $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc 중의 0 내지 5% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **72**(520 mg, 93% 수율)를 고체로서 제공하였다. *m/z* = 357 (M+1).

[0347] **화합물 73**: 화합물 **72**(520 mg, 1.46 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시키고, 3N HCl(aq, 3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 농축하였다. 잔류물을 포화 aq. $NaHCO_3$로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 물로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **73**(455 mg, 정량적 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 313 (M+1).

[0348] **화합물 74**: 화합물 **73**(455 mg, 1.46 mmol)을 에틸 포르메이트(15 mL, 187.5 mmol)에 용해시켰다. NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 1.05 g, 6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, aq. KH_2PO_4로 중화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **74**(495 mg, 정량적 수율)를 오일로서 제공하였다. *m/z* = 341 (M+1).

[0349] **화합물 75**: 화합물 **74**(495 mg, 1.46 mmol)를 EtOH에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드(205 mg, 3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, aq. $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **75**(485 mg, 정량적 수율)를 오일로서 제공하였다. *m/z* = 338 (M+1).

[0350] **화합물 76**: 화합물 **75**(485 mg, 1.46 mmol)를 THF(2 mL)에 용해시키고 NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 1.05 g, 5.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 KH_2PO_4의 첨가에 의해 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **76**(380 mg, **72**로부터의 77% 수율)을 고체로서 제공하였다. *m/z* = 338 (M+1).

[0351] **화합물 T13**: 화합물 **76**(380 mg, 1.12 mmol)을 건조 DMF(2 mL)에 용해시키고 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. Br_2(1 mL의 디클로로메탄 중의 200 mg, 1.1 eq)를 첨가하고 반응 혼합물을 0 ℃에서 2 h 동안 교반하였다. 피리딘(2 mL, 26 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 16 h 동안 교반한 후에 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc 중의 0 내지 5% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **T13**(135 mg, 36% 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 336 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.54 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.5 Hz), 2.42 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz).

[0352] **화합물 77**: 화합물 **8**(1.8 g, 7.1 mmol)을 벤젠(200 mL)에 용해시켰다. (*E*)-메틸 3-(3-아미노페닐) 아크릴레이트(1.6 g, 9 mmol) 및 TsOH·H_2O(150 mg, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류시키면서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **77**(2.7 g, 92% 수율)을 오일로서 제공하였다. *m/z* = 412 (M+1).

[0353] **화합물 78**: 화합물 **77**(2.6 g, 6.3 mmol)을 EtOH(100 mL)에 용해시켰다. 아세트알데히드(560 mg, 12.6 mmol) 및 암모늄 아세테이트(4.8 g, 63 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 h 동안 실온에서 교반하였다. 아세트알데히드(560 mg)를 첨가하고 추가로 1일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, aq. $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc 중의 0 내지 5% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **78**(800 mg, 29% 수율)을 오일로서 제공하였다. *m/z* = 437 (M+1).

[0354] **화합물 79**: 화합물 **78**(800 mg, 1.83 mmol)을 THF(10 mL)에 용해시키고 3N HCl(aq, 5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 포화 aq. $NaHCO_3$로 중화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 물로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **79**(650 mg, 90% 수율)를 포말로서

제공하였다. *m/z* = 393 (M+1).

[0355] **화합물 80**: 화합물 **79**(650 mg, 1.65 mmol)를 에틸 포르메이트(15 mL, 187.5 mmol)에 용해시켰다. NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 0.8 g, 4.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, aq. KH_2PO_4로 중화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **80**(685 mg, 95% 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 435 (M+1).

[0356] **화합물 81**: 화합물 **80**(685 mg, 1.57 mmol)을 EtOH에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드(250 mg, 3.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, aq. $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **81**(642 mg, 95% 수율)을 오일로서 제공하였다. *m/z* = 432 (M+1).

[0357] **화합물 82 및 83**: 화합물 **81**(642 mg, 1.48 mmol)을 THF(10 mL)에 용해시키고, NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 1.1 g, 6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 포화 KH_2PO_4의 첨가에 의해 중화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여, 화합물 **82** 및 화합물 **83**의 혼합물(485 mg)을 오일로서 제공하였다. *m/z* = 418 (**82**에 대한 M+1) 및 404 (**83**에 대한 M+1).

[0358] **화합물 84 및 85**: 화합물 **82** 및 **83**의 혼합물(480 mg)을 EtOAc/THF(10:1, 22 mL) 중에 10% Pd/C(35 mg) 상에서 16 h 동안 실온에서 상압으로 수소화하였다. 셀라이트 패드를 사용하여 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc 중의 0 내지 15% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **84**(184 mg, **81**로부터의 29% 수율) 및 화합물 **85**(169 mg, **81**로부터의 28% 수율)를 오일로서 단리하였다. 화합물 **84**: *m/z* = 420 (M+1); 화합물 **85**: *m/z* = 406 (M+1).

[0359] **화합물 T14**: 화합물 **84**(184 mg, 0.458 mmol)를 건조 DMF(4 mL)에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. Br_2(1 mL의 디클로로메탄 중의 80 mg, 1.1 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0 ℃에서 2 h 동안 교반하였다. 피리딘(2 mL, 26 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 50 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **T14**(50 mg, 27% 수율)를 포말로서 제공하였다. *m/z* = 418 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.05 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.02 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.67 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.55 (qd, 1H, *J* = 6.7, 13.4 Hz), 2.39 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (dt, 1H, *J* = 2.2, 12.9 Hz), 2.02 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz).

[0360] **화합물 T15**: 화합물 **85**(160 mg, 0.39 mmol)를 건조 DMF(4 mL)에 용해시키고 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. Br_2(1 mL의 디클로로메탄 중의 70 mg, 1.1 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0 ℃에서 2 h 동안 교반하였다. 피리딘(2 mL, 26 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc 중의 0 내지 15% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **T15**(25 mg, 16% 수율)를 포말로서 제공하였다. *m/z* = 404 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 7.44 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.35 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.15 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.06 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.72 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.53 (qd, 1H, *J* = 6.7, 13.4 Hz), 2.39 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz).

[0361] **화합물 86**: 화합물 **48**(228 mg, 0.68 mmol)을 THF(2 mL) 및 EtOH(2 mL)에 용해시켰다. 암모늄 아세테이트(524 mg, 6.8 mmol)에 이어서 EtOH(1 mL) 중의 1-메틸-1*H*-피라졸-4-카브알데히드(150 mg, 1.36 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 7 d 동안 실온에서 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$(25 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 0.47 g의 황색 오일을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 2-5% MeOH/CH_2Cl_2)는 정제하지 않은 화합물 **86**(85 mg, 29% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. *m/z* = 425 (M + 1).

[0362] **화합물 87**: 정제하지 않은 화합물 **86**(85 mg, 0.20 mmol)을 THF(3 mL)에 용해시키고 1M HCl(0.5 mL)을 첨가하였

다. 용액을 3 d 동안 실온에서 교반하고, 포화 $NaHCO_3$(20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 80 mg의 오일을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 2-5% MeOH/$CHCl_3$)는 화합물 **87**(45 mg, 59% 수율)을 백색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 381 (M + 1).

[0363] **화합물 88:** 화합물 **87**(45 mg, 0.12 mmol)을 에틸 포르메이트(2 mL)에 용해시키고 얼음 중탕으로 냉각시켰다. NaOMe(0.21 g, MeOH 중의 30 중량%)를 적가하고, 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 중탕으로 냉각시키고, 포화 aq. KH_2PO_4(20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 **88**(48 mg, 정량적 수율)을 연황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 409 (M + 1).

[0364] **화합물 89:** 화합물 **88**(48 mg, 0.12 mmol)을 EtOH(2 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드(25 mg, 0.36 mmol)를 첨가하고 혼합물을 50 ℃에서 4 h 동안 가열한 후, 실온으로 냉각되도록 하고 밤새 교반하였다. 용액을 농축하고, 포화 aq. $NaHCO_3$(20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 **89**(44 mg, **87**로부터의 92% 수율)를 연황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 406 (M + 1).

[0365] **화합물 90:** 화합물 **89**(44 mg, 0.11 mmol)를 THF(3 mL) 및 MeOH(1 mL)에 용해시키고 NaOMe(0.21 g, MeOH 중의 30 중량%)를 첨가하였다. 용액을 6 h 동안 실온에서 교반하고, 회전식 증발기를 통해 대부분의 용매를 제거하였다. 포화 aq. KH_2PO_4(20 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 44 mg의 연황색 포말을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, $CHCl_3$에 이어서 2% MeOH/$CHCl_3$)는 화합물 **90**(33 mg, 75% 수율)을 담황색 유리로서 제공하였다. *m/z* = 406 (M + 1).

[0366] **화합물 T16:** 화합물 **90**(33 mg, 0.081 mmol)을 DMF(2 mL)에 용해시키고 얼음 중탕으로 냉각시켰다. *N,N'*-디브로모디메틸하이단토인(11.6 mg, 0.041 mmol)을 첨가하고 용액을 1 h 동안 0 ℃에서 교반하였다. 피리딘(0.1 mL)을 첨가하고 용액을 60 ℃에서 4 h 동안 가열하였다. 냉각 후에, 포화 aq. $NaHCO_3$(20 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 농축하고, 진공 하에 건조시켜 27 mg의 갈색 오일을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 2% MeOH/$CHCl_3$)는 화합물 **T16**(12 mg, 37% 수율)을 연황색 포말로서 제공하였다. *m/z* = 404 (M + 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.42 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.60 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.31 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz).

[0367] **화합물 91**: 화합물 **71**(380 mg, 1.14 mmol)을 EtOH(10 mL)에 용해시켰다. 벤즈알데히드(250 mg, 2.3 mmol) 및 암모늄 아세테이트(0.9 g, 11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 h 동안 실온에서 교반한 후에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, aq. $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 25 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **91**(420 mg, 88% 수율)을 고체로서 제공하였다. *m/z* = 419 (M+1).

[0368] **화합물 92**: 화합물 **91**(420 mg, 1 mmol)을 THF(5 mL)에 용해시키고 3N HCl(aq, 3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 농축하였다. 잔류물을 포화 aq. $NaHCO_3$로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 물로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **92**(385 mg, 정량적 수율)를 고체로서 제공하였다. *m/z* = 375 (M+1).

[0369] **화합물 93**: 화합물 **92**(385 mg, 1 mmol)를 에틸 포르메이트(15 mL, 187.5 mmol)에 용해시켰다. NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 0.75 g, 4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, aq. KH_2PO_4로 중화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **93**(410 mg, 정량적 수율)을 고체로서 제공하였다. *m/z* = 403 (M+1).

[0370] **화합물 94**: 화합물 **93**(410 mg, 1 mmol)을 EtOH에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드(140 mg, 2

mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, aq. $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **94**(400 mg, 정량적 수율)를 오일로서 제공하였다. *m/z* = 400 (M+1).

[0371] **화합물 95**: 화합물 **94**(400 mg, 1 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시키고 NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 0.75 g, 4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 포화 KH_2PO_4의 첨가에 의해 중화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **95**(400 mg, 정량적 수율)를 고체로서 제공하였다. *m/z* = 400 (M+1).

[0372] **화합물 T17**: 화합물 **95**(400 mg, 1 mmol)를 건조 DMF(4 mL)에 용해시키고 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. Br_2(1 mL의 디클로로메탄 중의 180 mg, 1.1 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0 ℃에서 2 h 동안 교반하였다. 피리딘(2 mL, 26 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후에 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 50 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **T17**(185 mg, **91**로부터의 46% 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 398 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 2.58 (qd, 1H, *J* = 6.85, 13.5 Hz), 2.51(m, 2H), 2.13 (dt, 1H, *J* = 2.2, 12.9 Hz), 2.09 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.31 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz).

[0373] **화합물 T18**: 화합물 **T15**(75 mg, 0.18 mmol)를 0 ℃에서 디클로로메탄(5 mL)에 용해시켰다. 옥살릴 클로라이드(120 mg, 0.94 mmol) 및 DMF(1 방울)을 첨가하고, 용액을 1 h 동안 교반하였다. 용매의 증발 후에, 미정제 카보닐 클로라이드가 얻어졌다. 디클로로메탄(2 mL) 중의 미정제 카보닐 클로라이드를 0 ℃에서 THF(5 mL) 중의 $MeNH_2$(물 중의 30 중량%, 0.3 g, 2.8 mmol)의 용액에 첨가한 후, 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 포화 $NaHCO_3$로 희석하고, EtOAc(2 × 65 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 $MgSO_4$로 건조시켜 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc 중의 0 내지 10% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **T18**(25 mg, 32% 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 417 (M+H); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 7.41 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.30 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.34 (br s, 1H), 3.04 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.79 (d, 3H, *J* = 4.9 Hz), 2.49 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.47 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (dt, 1H, *J* = 2.3, 12.3 Hz), 2.02 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz).

[0374] **화합물 T19**: 화합물 **T15**(100 mg, 0.24 mmol)를 0 ℃에서 디클로로메탄(5 mL)에 용해시켰다. 옥살릴 클로라이드(150 mg, 1.18 mmol) 및 DMF(1 방울)를 첨가하고 용액을 1 h 동안 교반하였다. 용매의 증발 후에, 미정제 카보닐 클로라이드가 얻어졌다. 디클로로메탄(2 mL) 중의 미정제 카보닐 클로라이드를 0 ℃에서 디클로로메탄(5 mL) 중의 Me_2NH(2M, 1 mL, 2 mmol)의 용액에 첨가한 후, 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 포화 $NaHCO_3$로 희석하고, EtOAc(2 × 65 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 $MgSO_4$로 건조시켜 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc 중의 0 내지 10% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **T19**(40 mg, 38% 수율)를 포말로서 제공하였다. *m/z* = 431 (M+H); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 7.40 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.31 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.05 (m, 2H), 3.04 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.97 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.64 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.54 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.5 Hz), 2.40 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.09 (dt, 1H, *J* = 2.3, 13.0 Hz), 2.01 (m, 1H), 1.74 (ddd, 1H, *J* = 6.7, 12.9, 18.0 Hz), 1.44 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz).

[0375] **화합물 T20**: 화합물 **T15**(75 mg, 0.18 mmol)를 0 ℃에서 디클로로메탄(5 mL)에 용해시켰다. 옥살릴 클로라이드(120 mg, 5 eq) 및 DMF(1 방울)를 첨가하고 용액을 1 h 동안 교반하였다. 용매의 증발 후에, 미정제 카보닐 클로라이드가 얻어졌다. 디클로로메탄(2 mL) 중의 미정제 카보닐 클로라이드를 0 ℃에서 THF(5 mL) 중의 NH_4OH(30 중량%, 0.2 g, 3 mmol)의 용액에 첨가한 후, 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 포화 $NaHCO_3$로 희석하고, EtOAc(2 × 65 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 $MgSO_4$로 건조시켜 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc 중의 0 내지 10% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **T20**(10 mg, 10% 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 403 (M+H); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 7.42 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz),

7.31 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.06 (m, 2H), 5.29 (br s, 2H), 3.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.57 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.43 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

[0376] **화합물 96:** 화합물 **8**(1.0 g, 3.96 mmol)을 EtOH(15 mL) 중에 암모늄 아세테이트(3.0 g, 39 mmol) 및 아세트알데히드(350 mg, 7.95 mmol)와 함께 혼합하고, 혼합물을 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 포화 $NaHCO_3$로 켄칭하고, EtOAc(2 × 100 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하였다. 미정제 산물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 0-10% MeOH/EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **96**(0.85 g, 77% 수율)을 오일로서 제공하였다. m/z = 277 (M + 1).

[0377] **화합물 97:** 화합물 **96**(330 mg, 1.2 mmol)을 아세토니트릴(35 mL) 중의 세슘 카보네이트(1.5 g, 4.6 mmol)와 혼합하였다. 1-브로모-3-메톡시프로판(300 mg, 1.96 mmol)을 첨가하고 혼합물을 85 ℃에서 16 h 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 여과하였다. 여액을 농축하고 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 0-10% MeOH/EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **97**(385 mg, 92% 수율)을 오일로서 제공하였다. m/z = 349.21 (M + 1).

[0378] **화합물 98:** 화합물 **97**(385 mg, 1.10 mmol)을 THF(5 mL)에 용해시키고 3N HCl(5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 16 h 동안 교반한 후, 농축하여 포화 $NaHCO_3$(20 mL)로 희석하고, EtOAc(2 × 65 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 화합물 **98**(290 mg, 79% 수율)을 오일로서 제공하였다. m/z = 305 (M + 1).

[0379] **화합물 99:** 화합물 **98**(290 mg, 0.95 mmol)을 에틸 포르메이트(15 mL)에 용해시키고 NaOMe(MeOH 중의 30 중량%, 685 mg, 3.80 mmol)를 적가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하고, 포화 aq. KH_2PO_4로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 화합물 **99**(250 mg, 79% 수율)를 오일로서 제공하였다. m/z = 333 (M + 1).

[0380] **화합물 100:** 화합물 **99**(250 mg, 0.75 mmol)를 EtOH(50 mL)에 용해시켰다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드(110 mg, 1.58 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50 ℃에서 16 h 동안 가열하였다. 용액을 냉각시키고 농축하였다. 포화 $NaHCO_3$를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 65 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 화합물 **100**(215 mg, 87% 수율)을 포말로서 제공하였다. m/z = 330 (M + 1).

[0381] **화합물 101:** 화합물 **100**(215 mg, 0.65 mmol)을 THF(2 mL)에 용해시키고 NaOMe(470 mg, MeOH 중의 30 중량%)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 16 h 동안 교반한 후에 농축하였다. 포화 aq. KH_2PO_4를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 × 65 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 화합물 **101**(200 mg, 93% 수율)을 포말로서 제공하였다. m/z = 330 (M + 1).

[0382] **화합물 T21:** 화합물 **101**(200 mg, 0.61 mmol)을 DMF(4 mL)에 용해시키고 얼음 중탕으로 냉각시켰다. 디클로로메탄(1 mL) 중의 브롬(110 mg, 0.69 mmol)의 용액을 첨가하고 용액을 2 h 동안 0 ℃에서 교반하였다. 피리딘(2 mL)을 첨가하고 용액을 50 ℃에서 12 h 동안 가열하였다. 용액을 냉각시키고 농축하였다. 디클로로메탄(2 mL)에 이어서 포화 aq. $NaHCO_3$(0.5 mL)를 첨가하고 혼합물을 30 min 동안 교반하였다. 미정제 산물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 0 내지 2.5 내지 5% MeOH/EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **T21**(30 mg, 15% 수율)을 연주황색 검으로서 제공하였다. m/z = 328 (M + 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 2.57 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

[0383] **화합물 102:** 벤젠(16 mL) 중의 화합물 **8**(336 mg, 1.33 mmol)의 용액에 3-피리미딘-5-일아닐린(250 mg, 1.47 mmol)에 이어서 p-톨루엔설폰산 1수화물(51 mg, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 3 일 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 디클로로메탄(100 mL)에 용해시킨 후, 포화 $NaHCO_3$ 용액(2 × 25 mL)으로 세척하였다. 유기 추출액을 염수(25 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 농축하여 잔류물을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄 중의 1 내지 1.25% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **102**(419 mg, 78% 수율)를 황색 포말성 고체로서 수득하였다. m/z = 406 (M+1).

[0384] **화합물 103:** 에탄올(3 mL) 및 테트라하이드로푸란(4 mL)의 혼합물 중의 **102**(412 mg, 1.02 mmol)의 용액에 암모

늄 아세테이트(786 mg, 10.20 mmol)에 이어서 아세트알데히드(180 mg, 4.08 mmol)를 첨가하였다. 뚜껑을 닫은 바이알 내에서 반응 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반하였다. 필요에 따라 부가적인 아세트알데히드를 첨가하여 반응의 완결을 유도하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액(50 mL)으로 희석한 후, 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과한 후에 농축하여 적색 오일을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄 중의 1 내지 5% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **103**(249 mg, 57% 수율)을 연황색 점착성 고체로서 수득하였다. *m/z* = 431 (M+1).

[0385] **화합물 104:** 테트라하이드로푸란(5 mL) 중의 화합물 **103**(249 mg, 0.578 mmol)의 용액에 3 M aq. HCl(1.0 mL, 3.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액(25 mL)으로 희석한 후, 에틸 아세테이트(4 × 100 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 농축하여 화합물 **104**(222 mg, 99% 수율)를 황색 고체로서 제공하였으며, 이는 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. *m/z* = 387 (M+1, 100%).

[0386] **화합물 105:** 에틸 포르메이트(5 mL) 및 테트라하이드로푸란(2 mL)의 혼합물 중의 화합물 **104**(222 mg, 0.574 mmol)의 차가운(5 ℃) 용액에 소듐 메톡사이드(MeOH 중의 5.4 M 용액, 1.06 mL, 5.74 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3일 동안 N_2 하에 실온에서 교반한 후, 포화 KH_2PO_4(10 mL)로 켄칭하고, 물(25 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 농축하여 화합물 **105**(234 mg, 98% 수율)을 황색 포말성 고체로서 제공하였으며, 이는 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. *m/z* = 415 (M+1).

[0387] **화합물 106:** 에탄올(6 mL) 중의 화합물 **105**(234 mg, 0.565 mmol)의 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(78 mg, 1.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 N_2 하에 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액(25 mL)으로 희석한 후, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과한 후에 농축하여 잔류물을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄 중의 2 내지 3% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **106**(152 mg, 65% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. *m/z* = 412 (M+1).

[0388] **화합물 107:** 테트라하이드로푸란(6 mL) 및 메탄올(1.2 mL)의 혼합물 중의 화합물 **106**(152 mg, 0.369 mmol)의 용액에 소듐 메톡사이드(MeOH 중의 5.4 M 용액, 0.68 mL, 3.69 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 N_2 하에 18 h 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하고, 포화 KH_2PO_4 용액(20 mL)으로 희석한 후, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 농축하여 화합물 **107**(152 mg, 정량적 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. *m/z* = 412 (M+1).

[0389] **화합물 T22:** 무수 N,N-디메틸포름아미드(4 mL) 중의 화합물 **107**(150 mg, 0.36 mmol)의 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인(63 mg, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1 h 동안 교반하였다. 피리딘(0.40 mL)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 60 ℃에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(20 mL)로 희석한 후, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄 중의 1 내지 2% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **T22**(79 mg, 54% 수율)를 미색 고체로서 수득하였다. *m/z* = 410 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 2.49 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz).

[0390] **화합물 108:** 화합물 **9**(3.7 g, 11.3 mmol)를 EtOH(20 mL)에 용해시켰다. 포름알데히드(물 중의 37 중량%, 1.5 g, 16.8 mmol) 및 암모늄 아세테이트(9 g, 116 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 h 동안 실온에서 교반하였다. 포름알데히드(1.5 g)를 첨가하고 추가로 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, aq. $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc 중의 0 내지 10% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **108**(3.7 g, 96% 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 339 (M+1).

[0391] **화합물 109**: 화합물 **108**(430 mg, 1.27 mmol)을 건조 아세토니트릴(10 mL)에 용해시키고 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. NBS(265 mg, 1.5 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 0 ℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고 16 h 동안 교반하였다. 농축 후에, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0 내지 35% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **109**(510 mg, 96% 수율)를 미색 고체로서 제공하였다. *m/z* = 417, 419 (1:1, M+1).

[0392] **화합물 110**: 화합물 **109**(160 mg, 0.38 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시키고 3N aq. HCl(3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 농축하였다. 잔류물을 포화 aq. $NaHCO_3$로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 물로 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **110**(140 mg, 정량적 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 373, 375 (M+1).

[0393] **화합물 111**: 화합물 **110**(140 mg, 0.38 mmol)을 에틸 포르메이트(10 mL, 125 mmol)에 용해시키고 NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 0.25 g, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, aq. KH_2PO_4로 중화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **111**(100 mg, 66% 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 401, 403 (M+1).

[0394] **화합물 112**: 화합물 **111**(100 mg, 0.25 mmol)을 EtOH(15 mL)에 용해시키고 하이드록실아민 하이드로클로라이드(35 mg, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 밤새 교반한 후, 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, aq. $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **112**(100 mg)를 포말로서 제공하였다. *m/z* = 398, 400 (M+1).

[0395] **화합물 113**: 화합물 **112**(100 mg, 0.25 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시키고 NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 0.18 g, 1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 포화 KH_2PO_4의 첨가에 의해 중화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **113**(100 mg)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 398, 400 (M+1).

[0396] **화합물 T23**: 화합물 **113**(100 mg, 0.25 mmol)을 건조 DMF(2 mL)에 용해시키고 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 브롬(1 mL의 디클로로메탄 중의 45 mg, 0.28 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0 ℃에서 2 h 동안 교반하였다. 피리딘(2 mL, 26 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 16 h 동안 교반하였다. 농축 후에, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 5 내지 35% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **T23**(33 mg, **111**로부터의 33% 수율)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 396, 398 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 2.55 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.5 Hz), 2.44 (m, 2H), 2.11 (dt, 1H, *J* = 2.3, 12.8 Hz), 2.03 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz).

[0397] **화합물 114**: 화합물 **109**(350 mg, 0.81 mmol)를 디옥산/DMF(4:1, 10 mL)에 용해시켰다. K_2CO_3(370 mg, 2.53 mmol), Pd(dppf)Cl_2(60 mg, 0.08 mmol), 및 피리딘-4-일보론산(200 mg, 1.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2로 10 min 동안 버블링하였다. 100 ℃에서 16 h 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc 중의 0 내지 10% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **114**(320 mg, 98% 수율)를 고체로서 제공하였다. *m/z* = 416 (M+1).

[0398] **화합물 115**: 화합물 **114**(320 mg, 0.8 mmol)를 THF(7 mL)에 용해시키고 3N HCl(aq, 3 mL)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후에 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 포화 aq. $NaHCO_3$로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 물로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **115**(200 mg, 70% 수율)를 포말로서 제공하였다. *m/z* = 372 (M+1).

[0399] **화합물 116**: 화합물 **115**(200 mg, 0.54 mmol)를 에틸 포르메이트(15 mL, 187.5 mmol)에 용해시키고 NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 0.4 g, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, aq. KH_2PO_4로 중화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **116**(205 mg, 94% 수율)을 고체로서 제공하였다. *m/z* = 400 (M+1).

[0400] **화합물 117**: 화합물 **116**(205 mg, 0.5 mmol)을 EtOH(15 mL)에 용해시키고 하이드록실아민 하이드로클로라이드(70 mg, 1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, aq. $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **117**(200 mg)을 포말로서 제공하였다. *m/z* = 397 (M+1).

[0401] **화합물 118**: 화합물 **117**(200 mg, 0.5 mmol)을 THF(5 mL)에 용해시키고 NaOMe(메탄올 중의 30 중량%, 0.36 g, 2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 포화 KH_2PO_4의 첨가에 의해 중화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 농축하여 화합물 **118**(200 mg)을 오일로서 제공하였다. *m/z* = 397 (M+1).

[0402] **화합물 T24**: 화합물 **118**(200 mg, 0.5 mmol)을 건조 DMF(4 mL)에 용해시키고 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 브롬(1 mL의 디클로로메탄 중의 90 mg, 0.56 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 0 ℃에서 2 h 동안 교반하였다. 피리딘(2 mL, 26 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 16 h 동안 교반하였다. 농축 후에, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc 중의 0 내지 10% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **T24**(85 mg, **116**으로부터의 43% 수율)를 미색 고체로서 제공하였다. *m/z* = 395 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 2.59 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.5 Hz), 2.50 (dd, 2H, *J* = 4.0, 8.7 Hz), 2.15 (dt, 1H, *J* = 2.3, 12.7 Hz), 2.09 (m, 1H), 1.82 (tt, 1H, *J* = 8.9, 13.4 Hz), 1.55 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz).

[0403] **화합물 119:** 테트라하이드로푸란(3 mL) 및 에탄올(4 mL)의 혼합물 중의 화합물 **48**(350 mg, 1.05 mmol)의 용액에 암모늄 아세테이트(809 mg, 10.50 mmol)에 이어서 *o*-톨루알데히드(1.010 g, 8.40 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 포화 aq. $NaHCO_3$ 용액(25 mL)으로 희석한 후, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 농축하여 적색 오일을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄 중의 2 내지 17% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **119**(377 mg, 83% 수율)을 황색 점착성 고체로서 수득하였다. *m/z* = 435 (M+1).

[0404] **화합물 120:** 테트라하이드로푸란(5 mL) 중의 화합물 **119**(255 mg, 0.587 mmol)의 용액에 3M aq. HCl(1.0 mL, 3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3.5 h 동안 N_2 하에 교반한 후, 포화 aq. $NaHCO_3$ 용액(25 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 농축하여 화합물 **120**(250 mg, 정량적)을 황색-녹색 점착성 고체로서 제공하였으며, 이는 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. *m/z* = 391 (M+1).

[0405] **화합물 121:** 에틸 포르메이트(5 mL) 및 테트라하이드로푸란(2 mL)의 혼합물 중의 화합물 **120**(250 mg, 0.640 mmol)의 0 ℃ 용액에 소듐 메톡사이드(메탄올 중의 5.4 M 용액, 1.19 mL, 6.40 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18 h 동안 N_2 하에 실온에서 교반한 후, 포화 KH_2PO_4(25 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 농축하여 화합물 **121**(252 mg, 94% 수율)을 황색-주황색 포말성 고체로서 제공하였으며, 이는 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. *m/z* = 419 (M+1).

[0406] **화합물 122**: 에탄올(6 mL) 중의 화합물 **121**(252 mg, 0.602 mmol)의 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(84 mg, 1.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 N_2 하에 18 h 동안 교반한 후, 농축하고 포화 aq. $NaHCO_3$ 용액(25 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 농축하여 잔류물을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 9 내지 50% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **122**(105 mg, 42% 수율)를 미색 점착성 고체로서 수득하였다. *m/z* = 416 (M+1).

[0407] **화합물 123**: 테트라하이드로푸란(5 mL) 및 메탄올(1 mL)의 혼합물 중의 화합물 **122**(103 mg, 0.248 mmol)의 용액에 소듐 메톡사이드(메탄올 중의 5.4 M 용액, 0.46 mL, 2.48 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N_2 하에 18 h 동안 교반한 후에 농축하였다. 잔류물을 포화 KH_2PO_4 용액(20 mL)으로 희석하고 에틸 아세테이트(3 ×

50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 농축하여 화합물 **123**(115 mg)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이는 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. *m/z* = 416 (M+1).

[0408] **화합물 T25**: 무수 N,N-디메틸포름아미드(4 mL) 중의 화합물 **123**(115 mg, 0.28 mmol)의 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인(48 mg, 0.17 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1 h 동안 교반하였다. 피리딘(0.40 mL)을 첨가한 후에 반응 혼합물을 60 ℃에서 2.5 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 aq. $NaHCO_3$(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄 중의 1 내지 25% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **T25**(48 mg, **122**로부터의 42% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. *m/z* = 414 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 2.59 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.5 Hz), 2.50 (dd, 2H, *J* = 4.0, 8.7 Hz), 2.15 (dt, 1H, *J* = 2.3, 12.7 Hz), 2.09 (m, 1H), 1.82 (tt, 1H, *J* = 8.9, 13.4 Hz), 1.55 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz).

[0409] **화합물 124**: DMF(3 mL) 중의 화합물 **109**(0.50 g, 1.26 mmol), 시안화아연(0.15 g, 1.28 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.060 g, 0.066 mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(0.040 g, 0.072 mmol)의 혼합물을 탈기시킨 후에 180 ℃에서 5 min 동안 마이크로파로 처리하였다. 샘플을 냉각시키고, 에틸 아세테이트(3 mL)로 희석하고, 여과하여 농축하고, 크로마토그래피를 실행하여(실리카 겔, 헥산 중의 0 내지 35% EtOAc) 화합물 **124**(0.380 g, 88% 수율)를 미색 고체로서 제공하였다. *m/z* = 364 (M+1).

[0410] **화합물 125**: 메탄올:THF(1:1, 30 mL) 중의 화합물 **124**(0.55 g, 1.51 mmol) 및 1N aq. HCl(15 mL, 15 mmol)의 용액을 실온에서 N_2 하에 밤새 교반하였다. 샘플을 농축하여 냉각시키고, 10% NH_4OH 용액으로 pH ~ 9-10까지 염기성화한 후, $CHCl_3$(50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 농축하여 화합물 **125**(0.66 g)를 황색 오일로서 제공하였으며, 이는 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. *m/z* = 320 (M+1).

[0411] **화합물 126**: 실온에서 N_2 하에 THF(20 mL) 중의 화합물 **125**(상기로부터의 전체 양, ≤ 1.51 mmol) 및 에틸 포르메이트(13 mL, 161 mmol)의 교반되는 용액에 소듐 메톡사이드(메탄올 중의 30 중량% 용액, 1.42 mL, 7.57 mmol)를 적가하였다. 샘플을 실온에서 밤새 교반한 후에 농축하였다. 포화 aq. KH_2PO_4 용액(50 mL)을 첨가하고 혼합물을 $CHCl_3$(50 mL)로 추출하였다. 유기 추출액을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 농축하여 미정제 화합물 **126**(0.59 g)을 황색 포말성 고체로서 제공하였으며, 이는 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. *m/z* = 348 (M+1).

[0412] **화합물 127 및 128**: N_2 하에 에탄올(25 mL) 중의 미정제 화합물 **126**(상기로부터의 전체 양, ≤ 1.51 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.16 g, 2.30 mmol)를 60 ℃에서 2 h 동안 가열한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 샘플을 농축한 후에 포화 aq. $NaHCO_3$ 용액(50 mL)과 $CHCl_3$(50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 추출액을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 농축하여 화합물 **127** 및 **128**(0.63 g)의 혼합물을 황갈색 포말성 고체로서 제공하였으며, 이는 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. *m/z* = 345 (**127**에 대한 M+1) 및 363 (**128**에 대한 M+1).

[0413] **화합물 129 및 130**: 실온에서 N_2 하에 메탄올(30 mL) 중의 화합물 **127** 및 **128**(상기로부터의 전체 양, ≤ 1.51 mmol)의 교반되는 용액에 소듐 메톡사이드(메탄올 중의 30 중량% 용액, 1.7 mL, 9.1 mmol)를 적가하였다. 샘플을 실온에서 밤새 교반하고 농축한 후, 포화 aq. KH_2PO_4 용액(50 mL)과 $CHCl_3$(50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 추출액을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 농축하여 화합물 **129** 및 **130**(0.57 g)의 혼합물을 황갈색 포말성 고체로서 제공하였으며, 이는 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. *m/z* = 345 (**129**에 대한 M+1) 및 363 (**130**에 대한 M+1).

[0414] **화합물 T26 및 T27**: ~ 0 ℃에서 N_2 하에 DMF(6 mL) 중의 화합물 **127** 및 **128**(상기로부터의 전체 양, ≤ 1.51 mmol)의 교반되는 용액에 DMF(4 mL) 중의 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인(0.26 g, 0.91 mmol)의 용액을 적가하였다. 30 min 동안 교반한 후, 피리딘(1.5 mL, 18.5 mmol)을 첨가하고, 얼음 중탕을 제거하고, 샘플을 60

℃에서 N_2 하에 4 h 동안 가열하였다. 샘플을 냉각시키고 농축한 후, 포화 aq. KH_2PO_4 용액(50 mL)과 $CHCl_3$(50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 추출액을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 50% EtOAc)에 의해 정제하여 연황색 포말성 고체로서의 화합물 **T26**(84 mg, **124**로부터의 16% 수율) 및 연황색 포말성 고체로서의 화합물 **T27**(69 mg, **124**로부터의 13% 수율)을 제공하였다. **T26**: *m/z* = 343 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 2.60 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.31 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz). **T27**: m/z = 361 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (br s, 1H), 5.28 (br s, 1H), 2.57 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.5 Hz), 2.42 (m, 2H), 2.12 (dt, 1H, *J* = 2.3, 12.7 Hz), 2.07 (m, 1H), 1.77 (tdd, 1H, *J* = 7.4, 10.2, 13.3 Hz), 1.46 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz).

[0415] **화합물 T28**: 에탄올/물(4:1, 1 mL) 중의 화합물 **T3**(35.8 mg, 0.108 mmol) 및 하이드리도(디메틸아포스핀산-kP)[수소 비스(디메틸포스피니토-kP)]백금(II)(12.5 mg, 0.0291 mmol)의 용액을 2 h 동안 90 ℃로 가열하였다. 미정제 혼합물을 고체로 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 0 내지 100% 아세톤)에 의해 정제하여 화합물 **T28**(19 mg, 50% 수율)을 고체로서 제공하였다: *m/z* 350 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.20 (dd, 2H, *J* = 1.8, 6.9 Hz), 5.55 (br s, 1H), 2.57 (qd, 1H, *J* = 6.8, 13.6 Hz), 2.44 (ddd, 1H, *J* = 6.4, 11.1, 17.2 Hz), 2.35 (dd, 1H, *J* = 5.5, 16.7 Hz), 2.27 (s, 3H), 2.08 (dt, 1H, *J* = 2.2, 12.8 Hz), 1.99 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz).

[0416] * * * * * * * * * * * * * * * * *

[0417] 본 명세서에 개시되고 청구된 모든 화합물, 조성물, 및 방법은 본 개시에 비추어 과도한 실험 없이 제조되고 실행될 수 있다. 본 개시는 몇몇 실시양태에 집중되어 있을 수 있거나 바람직한 실시양태의 관점에서 기재되어 있을 수 있으나, 본 발명의 사상, 범위, 및 개념으로부터 이탈하지 않으면서 화합물, 조성물, 및 방법에 변동 및 개질이 적용될 수 있다는 것이 당업자에게 자명할 것이다. 당업자에게 자명한 모든 변동 및 개질은 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 바와 같이 본 발명의 사상, 범위, 및 개념 내에 있는 것으로 간주된다.

[0418] **참고문헌**

[0419] 하기 참고문헌은, 그들이 본 명세서에 기술된 것들에 대해 보충적인 예시적인 절차적 상세사항 또는 기타 상세사항을 제공하는 한, 원용에 의해 본 명세서에 구체적으로 포함된다.

[0420] 미국 특허 제7,915,402호

[0421] 미국 특허 제7,943,778호

[0422] 미국 특허 제8,124,799호

[0423] 미국 특허 제8,129,429호

[0424] PCT 출원 제WO 2008/064133호

[0425] PCT 출원 제WO 2012/083306호

[0426] PCT 출원 제WO 2013/163344호

[0427] PCT 출원 제WO 2015/027206호

[0428] Abraham and Kappas, *Free Radical Biol. Med.*, 39:1-25, 2005.

[0429] Ahmad *et al.*, *Cancer Res.*, 68:2920-2926, 2008.

[0430] Ahmad *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 281:35764-9, 2006.

[0431] Araujo *et al.*, *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.

[0432] Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006.

[0433] Chauhan and Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006.

[0434] Dickerson *et al.*, *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry,* March 6, 2007.

[0435] Dinkova-Kostova *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(12):4584-4589, 2005.

[0436] Dudhgaonkar *et al.*, *Eur. J. Pain,* 10(7):573-9, 2006.

[0437] Favaloro, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 45:4801-4805, 2002.

[0438] Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.

[0439] *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use,* Stahl and Wermuth Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

[0440] Hanson *et al.*, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.

[0441] Honda *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.

[0442] Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000a.

[0443] Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000b.

[0444] Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-1628, 1997.

[0445] Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-3434, 1999.

[0446] Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 8(19):2711-2714, 1998.

[0447] Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 16(24):6306-6309, 2006.

[0448] Honda *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 1:4384-4391, 2003.

[0449] Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 54(6):1762-1778, 2011.

[0450] Hong, *et al.*, 2012.

[0451] Ishikawa *et al.*, *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.

[0452] Kawakami *et al.*, *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.

[0453] Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse,* 8(2):117-126, 2007.

[0454] Kruger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.

[0455] Lee *et al.*, *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.

[0456] Lencz *et al.*, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.

[0457] Liby *et al.*, *Cancer Res.*, 65(11):4789-4798, 2005.

[0458] Liby *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-356, 2007a.

[0459] Liby *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2113-9, 2007b.

[0460] Liu *et al.*, *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.

[0461] Lu *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.

[0462] Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7th Ed., Wiley, 2013.

[0463] McIver *et al.*, *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.

[0464] Morris *et al.*, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.

[0465] Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005.

[0466] Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.

[0467] Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.

[0468] Pergola *et al.*, 2011.

[0469] Place *et al., Clin. Cancer Res.*, 9(7):2798-806, 2003.

[0470] Rajakariar *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.

[0471] Reagan-Shaw *et al., FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008

[0472] Reisman *et al., Arch. Dermatol. Res.*, 306(5):447-454, 2014.

[0473] Ross *et al., Am. J. Clin. Pathol.*, 120(Suppl):S53-71, 2003.

[0474] Ross *et al., Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-585, 2003.

[0475] Ruster *et al., Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.

[0476] Sacerdoti *et al., Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.

[0477] Salvemini *et al., J. Clin. Invest.*, 93(5):1940-1947, 1994.

[0478] Sarchielli *et al., Cephalalgia,* 26(9):1071-1079 , 2006.

[0479] Satoh *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.

[0480] Schulz *et al., Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.

[0481] Suh *et al., Cancer Res.*, 58:717-723, 1998.

[0482] Suh *et al., Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999.

[0483] Szabo *et al., Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.

[0484] Takahashi *et al., Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.

[0485] Tamir and Tannebaum, *Biochim. Biophys. Acta*, 1288:F31-F36, 1996.

[0486] Xie T *et al., J Biol Chem.* 270(12):6894-6900, 1995.

[0487] Zhou *et al., Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.