



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0016597
(43) 공개일자 2008년02월21일

(51) Int. Cl.

C07D 333/40 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7028215

(22) 출원일자 2007년12월03일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2007년12월03일

(86) 국제출원번호 PCT/CA2006/000786

국제출원일자 2006년05월15일

(87) 국제공개번호 WO 2006/119646

국제공개일자 2006년11월16일

(30) 우선권주장

60/680,482 2005년05월13일 미국(US)

(71) 출원인

바이로켄 파마 인코포레이티드

캐나다, 퀘벡 에이취7브이 4에이7, 라발, 275 아르망-프라피에르 블루마르

(72) 발명자

데니스, 리얼

캐나다, 퀘벡 에이치 7브이 4에이7, 라발, 알맹드-프래피어 275

포이즌, 칼

캐나다, 퀘벡 에이치 7브이 4에이7, 라발, 알맹드-프래피어 275

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이원희

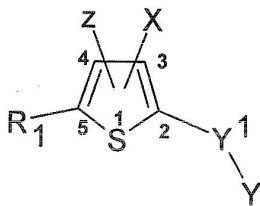
전체 청구항 수 : 총 60 항

(54) 플라비바이러스 감염의 예방 또는 치료용 화합물 및 그의 예방 또는 치료 방법

(57) 요약

하기 식 I 을 갖는 화합물, 약학적으로 허용가능한 그의 염, 약학적으로 허용가능한 그의 용매화물은 플라비바이러스 감염의 치료에 유용하다:

[화학식 I]



(식 중, R₁, X, Y, Y₁ 및 Z 는 상기에서 정의된 바와 같음).

(72) 발명자

다스, 산조이, 쿠마

캐나다, 퀘벡 에이치 7브이 4에이7, 라발, 알멘드
-프래피어 275

모토리나, 아이리나

캐나다, 퀘벡 에이치 7브이 4에이7, 라발, 알멘드
-프래피어 275

알이제이, 라빈드라

캐나다, 퀘벡 에이치 7브이 4에이7, 라발, 알멘드
-프래피어 275

야노포울로스, 콘스탄틴, 지.

캐나다, 퀘벡 에이치 7브이 4에이7, 라발, 알멘드
-프래피어 275

찬 천 콩, 라발

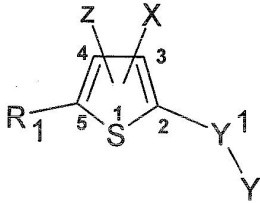
캐나다, 퀘벡 에이치 7브이 4에이7, 라발, 알멘드
-프래피어 275

특허청구의 범위

청구항 1

하기 식 I 을 갖는 화합물, 약학적으로 허용가능한 그의 염, 약학적으로 허용가능한 그의 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용매화물:

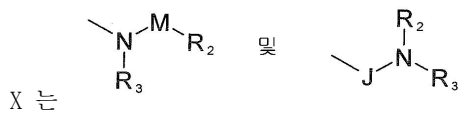
[화학식 I]



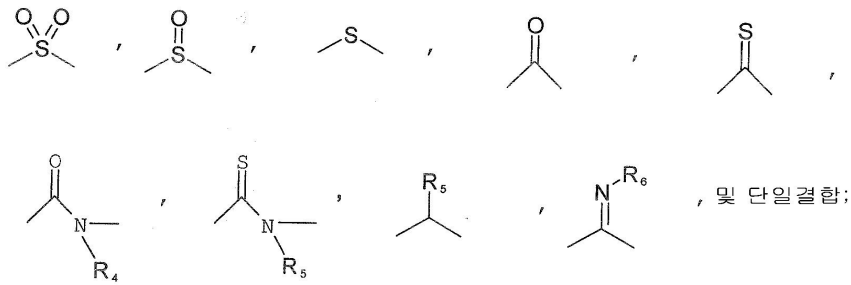
(식 중,

R_1 는 임의 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의 치환된 C_{4-12} 시클로알케닐, 임의 치환된 $-C(O)-C_{3-12}$ 시클로알킬, 임의 치환된 $-C(O)-C_{4-12}$ 시클로알케닐, 임의 치환된 5 ~ 12원 스피로헤테로시클로알킬 및 임의 치환된 8 ~ 12원 스피로헤테로시클로알케닐로부터 선택되고;

Z 는 H, 할로겐, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐로부터 선택되고;



로부터 선택되고;

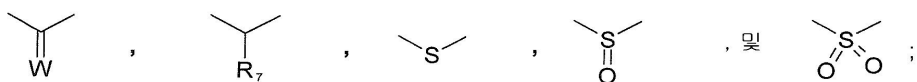


으로부터 선택되고;

R_2 , R_3 및 R_6 는 각각 독립적으로 H, 임의 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의 치환된 C_{7-16} 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 및 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬로부터 선택되고;

R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 H, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐로부터 선택되고;

J 는



로부터 선택되고;

W 는 O, S 및 NR_8 로부터 선택되고;

R_7 는 H, 임의 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의 치환된 C_{6-14} 아릴 및 임의 치환된 C_{7-16} 아르알킬로부터 선택되고;

R_8 는 H, 임의 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의 치환된 C_{7-16} 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 및 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬로부터 선택되고;

Y^1 는 단일결합, 임의 치환된 C_{6-6} 알킬, 임의 치환된 C_{6-6} 알케닐, 및 임의 치환된 C_{6-6} 알키닐로부터 선택되고;

Y 는 $COOR_9$, $COCOOR_9$, $P(O)OR_aOR_b$, $S(O)OR_9$, $S(O)_2OR_9$, 테트라졸, $CON(R_9)CH(R_9)COOR_9$, $CONR_{10}R_{11}$, $CON(R_9)-SO_2-R_9$, $CONR_9OH$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

R_9 , R_{10} 및 R_{11} 는 각각 독립적으로 H, 임의 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의 치환된 C_{7-16} 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 및 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬로부터 선택되고, 또는

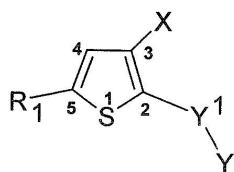
R_{10} 및 R_{11} 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성하고;

R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 H, 임의 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의 치환된 C_{7-16} 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 및 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬로부터 선택되고, 또는 R_a 및 R_b 는 산소 원자와 함께 임의 치환된 5 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성함).

청구항 2

청구항 1 에 있어서, 상기 화합물은 하기 식 IA 로 표시되는 화합물, 약학적으로 허용가능한 그의 염, 약학적으로 허용가능한 그의 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용매화물:

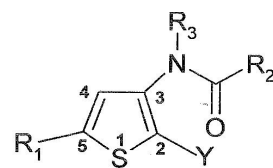
[식 IA]



청구항 3

청구항 1 에 있어서, 상기 화합물은 하기 식 IB 로 표시되는 화합물, 약학적으로 허용가능한 그의 염, 약학적으로 허용가능한 그의 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용매화물:

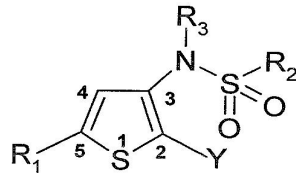
[식 IB]



청구항 4

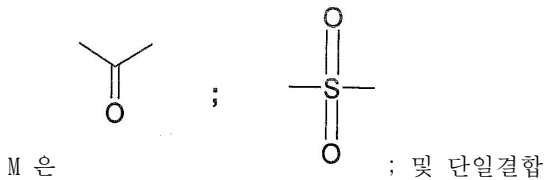
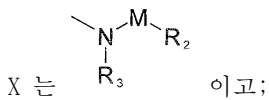
청구항 1 에 있어서, 상기 화합물은 하기 식 IC 로 표시되는 화합물, 약학적으로 허용가능한 그의 염, 약학적으로 허용가능한 그의 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용매화물:

[식 IC]



청구항 5

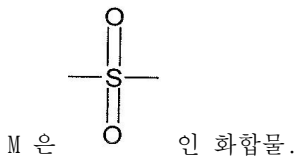
청구항 1 내지 4 중의 어느 한 항에 있어서,



으로부터 선택되는 화합물.

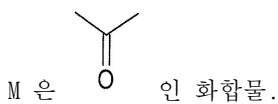
청구항 6

청구항 5 에 있어서,



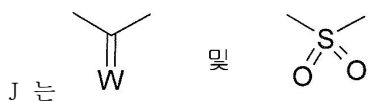
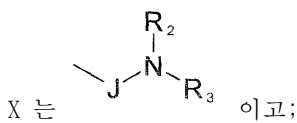
청구항 7

청구항 5 에 있어서,



청구항 8

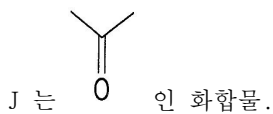
청구항 1 내지 4 중의 어느 한 항에 있어서,



로부터 선택되는 화합물.

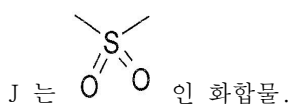
청구항 9

청구항 8 에 있어서,



청구항 10

청구항 8 에 있어서,



청구항 11

청구항 1 내지 10 중의 어느 한 항에 있어서,

Y^1 는 CH_2 , $C=CH$, CH_2-CH_2 또는 단일결합인 화합물.

청구항 12

청구항 1 내지 10 중의 어느 한 항에 있어서,

Y^1 는 단일결합인 화합물.

청구항 13

청구항 1 내지 12 중의 어느 한 항에 있어서,

Y 는 $COOR_9$, $CONR_{10}R_{11}$ 또는 $CON(R_9)CH(R_9)-COOR_9$ 인 화합물.

청구항 14

청구항 13 에 있어서,

Y 는 $COOR_9$, $CONR_{10}R_{11}$ 또는 $CONR_9CH_2COOR_9$ 인 화합물

청구항 15

청구항 13 에 있어서,

Y 는 $COOH$, $CONH_2$, $CONHCH_2COOH$, 또는 $COOCH_3$ 인 화합물

청구항 16

청구항 1 내지 10 중의 어느 한 항에 있어서,

Y^1-Y 는 $COOH$ 인 화합물.

청구항 17

청구항 1 내지 16 중의 어느 한 항에 있어서,

R_a , R_b , R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 는 각각 독립적으로 H 또는 임의 치환된 C_{6-6} 알킬인 화합물.

청구항 18

청구항 17 에 있어서,

R_a , R_b , R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 는 각각 독립적으로 H 또는 메틸인 화합물.

청구항 19

청구항 18 에 있어서,

R_a , R_b , R_9 , R_{10} , R_{11} 및 $R_{9'}$ 는 각각 H 인 화합물.

청구항 20

청구항 1 내지 19 중의 어느 한 항에 있어서,

R_4 는 H, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_6 알킬닐이고;

R_{17} 는 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCOH$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COH, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COC $_{1-4}$ 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2C_{1-4}$ 알킬, 또는 $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬인 화합물.

청구항 21

청구항 1 내지 20 중의 어느 한 항에 있어서,

R_6 는 H, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알킬닐, R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-14} 아릴, R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{7-16} 아르알킬, R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴, R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 6-18원 헤테로아르알킬, R_{20} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 3-12원 헤테로사이클, 또는 R_{20} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬이고;

R_{17} 는 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCOH$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COH, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COC $_{1-4}$ 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2C_{1-4}$ 알킬, 또는 $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬이고;

R_{18} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCOH$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COH, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COC $_{1-4}$ 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2C_{1-4}$ 알킬, $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬, R_{21} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴, R_{21} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 6-18원 헤테로아르알킬, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 3-12원 헤테로사이클, 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬이고;

R_{19} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCOH$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COH, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COC $_{1-4}$ 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2C_{1-4}$ 알킬, $-NHSO_2C_{1-4}$

알킬, R_{21} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴 옥시, 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴알킬이고;

R_{20} 는 할로젠, 옥소, C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COH, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COC $_{1-4}$ 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2C_{1-4}$ 알킬, $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴 옥시, 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴알킬이고;

R_{21} 는 할로젠, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COH, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COC $_{1-4}$ 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2C_{1-4}$ 알킬, 또는 $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬인 화합물.

청구항 22

청구항 1 내지 21 중의 어느 한 항에 있어서,

R_5 는 H, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-6} 알키닐이고;

R_{17} 는 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COH, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COC $_{1-4}$ 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2C_{1-4}$ 알킬, 또는 $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬인 화합물.

청구항 23

청구항 1 내지 22 중의 어느 한 항에 있어서,

R_8 는 H, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{1-12} 알킬, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-12} 알케닐, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-12} 알키닐, R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-14} 아릴, R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{7-16} 아르알킬, R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴, R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 6-18원 헤테로아르알킬, R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 3-12원 헤테로사이클, 또는 R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬이고;

R_{17} 는 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COH, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COC $_{1-4}$ 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2C_{1-4}$ 알킬, 또는 $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬이고;

R_{18} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COH, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COC $_{1-4}$ 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시,

$-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2H , $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2C_{1-4} 알킬, $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬, R_{21} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴, R_{21} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 6-18원 헤테로아르알킬, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 3-12원 헤테로사이클, 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬이고;

R_{19} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2H , $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2C_{1-4} 알킬, $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬, R_{21} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴 옥시, 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴알킬이고;

R_{20} 는 할로젠, 옥소, C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2H , $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2C_{1-4} 알킬, $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴 옥시, 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴알킬이고;

R_{21} 는 할로젠, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2H , $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2C_{1-4} 알킬, 또는 $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬인 화합물.

청구항 24

청구항 1 내지 23 중의 어느 한 항에 있어서,

R_7 는 H, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{1-12} 알킬, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-12} 알케닐, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-12} 알키닐, R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-14} 아릴, 또는 R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-16} 아르알킬이고;

R_{17} 는 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2H , $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2C_{1-4} 알킬, 또는 $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬이고;

R_{18} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2H , $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2C_{1-4} 알킬, $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬, R_{21} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴, R_{21} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 6-18원 헤테로아르알킬, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 3-12원 헤테로사이클, 또는 R_{17} 에 의해 1회

이상 치환 또는 비치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬이고;

R_{21} 는 할로젠, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4} \text{ 알킬})$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4} \text{ 알킬})$, $-CON(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-NHCOH$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})COH$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})COC_{1-4} \text{ 알킬}$, $-NHCOC_{1-4} \text{ 알킬}$, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4} \text{ 알킬}$, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4} \text{ 알킬}$, 히드록실, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4} \text{ 알킬}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4} \text{ 알킬})$, $-SO_2N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})SO_2H$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})SO_2C_{1-4} \text{ 알킬}$, 또는 $-NHSO_2C_{1-4} \text{ 알킬}$ 인 화합물.

청구항 25

청구항 1 내지 24 중의 어느 한 항에 있어서,

R_1 은 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{3-12} 시클로알킬, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{4-12} 시클로알케닐, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 $-C(O)-C_{3-12}$ 시클로알킬, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 $-C(O)-C_{4-12}$ 시클로알케닐, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5 ~ 12원 스피로헤테로시클로알킬, 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 8 ~ 12원 스피로헤테로시클로알케닐이고;

R_{17} 는 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4} \text{ 알킬})$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4} \text{ 알킬})$, $-CON(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-NHCOH$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})COH$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})COC_{1-4} \text{ 알킬}$, $-NHCOC_{1-4} \text{ 알킬}$, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4} \text{ 알킬}$, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4} \text{ 알킬}$, 히드록실, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4} \text{ 알킬}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4} \text{ 알킬})$, $-SO_2N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})SO_2H$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})SO_2C_{1-4} \text{ 알킬}$, 또는 $-NHSO_2C_{1-4} \text{ 알킬}$ 인 화합물.

청구항 26

청구항 1 내지 25 중의 어느 한 항에 있어서,

R_2 는 H, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{1-12} 알킬, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-12} 알케닐, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-12} 알키닐, R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-14} 아릴, 또는 R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{7-18} 아르알킬, R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴, R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 6-18원 헤테로아르알킬, R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 3-12원 헤테로사이클, 또는 R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬이고;

R_{17} 는 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4} \text{ 알킬})$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4} \text{ 알킬})$, $-CON(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-NHCOH$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})COH$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})COC_{1-4} \text{ 알킬}$, $-NHCOC_{1-4} \text{ 알킬}$, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4} \text{ 알킬}$, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4} \text{ 알킬}$, 히드록실, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4} \text{ 알킬}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4} \text{ 알킬})$, $-SO_2N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})SO_2H$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})SO_2C_{1-4} \text{ 알킬}$, 또는 $-NHSO_2C_{1-4} \text{ 알킬}$ 인 화합물;

R_{18} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4} \text{ 알킬})$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4} \text{ 알킬})$, $-CON(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-NHCOH$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})COH$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})COC_{1-4} \text{ 알킬}$, $-NHCOC_{1-4} \text{ 알킬}$, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4} \text{ 알킬}$, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4} \text{ 알킬}$, 히드록실, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4} \text{ 알킬}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4} \text{ 알킬})$, $-SO_2N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})SO_2H$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})SO_2C_{1-4} \text{ 알킬}$, $-NHSO_2C_{1-4} \text{ 알킬}$, R_{21} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴, R_{21} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 6-18원 헤테로아르알킬, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 3-12원 헤테로사이클, 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬이고;

R_{19} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4} \text{ 알킬})$, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4} \text{ 알킬})$, $-CON(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$,

-NHCOH, -N(C₁₋₄ 알킬)COH, -N(C₁₋₄ 알킬)COC₁₋₄ 알킬, -NHCOC₁₋₄ 알킬, -C(O)H, -C(O)C₁₋₄ 알킬, 카르복시, -C(O)OC₁₋₄ 알킬, 히드록실, C₁₋₆ 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, -S(O)₀₋₂H, -S(O)₀₋₂C₁₋₄ 알킬, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ 알킬), -SO₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHSO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂C₁₋₄ 알킬, -NHSO₂C₁₋₄ 알킬, R₂₁ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₆₋₁₀ 아릴, R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₆₋₁₀ 아릴 옥시, 또는 R₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₁₀ 아릴알킬이고;

R_{20} 는 할로젠, 옥소, C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHC(O)H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬) COH , $-N(C_{1-4}$ 알킬) COC_{1-4} 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2H , $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2C_{1-4} 알킬, $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴옥시, 또는 R_7 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{10} 아릴알킬이고;

R₂₁ 는 할로젠, -NH₂, -NH(C₁₋₄ 알킬), -N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHCOH, -N(C₁₋₄ 알킬)COH, -N(C₁₋₄ 알킬)COC(C₁₋₄ 알킬), -NHCOC(C₁₋₄ 알킬), -C(O)H, -C(O)(C₁₋₄ 알킬), 카르복시, -C(O)OC(C₁₋₄ 알킬), 히드록실, C₁₋₄ 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, -S(O)₀₋₂H, -S(O)₀₋₂C₁₋₄ 알킬, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ 알킬), -SO₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHSO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂C₁₋₄ 알킬, 또는 -NHSO₂C₁₋₄ 알킬인 화합물.

청구항 27

청구항 1 내지 26 중의 어느 한 항에 있어서,

R₃ 는 R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₂ 알킬, R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₂₋₁₂ 알케닐, R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₂₋₁₂ 알키닐, R₁₈ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 또는 R₁₈ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₇₋₁₆ 아르알킬, R₁₉ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴, R₁₉ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 6-18원 헤테로아르알킬, R₁₉ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 3-12원 헤테로사이클, 또는 R₁₉ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬이고;

R₁₇ 는 할로젠, 옥소, -NH₂, -NH(C₁₋₄ 알킬), -N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHCOH, -N(C₁₋₄ 알킬)COH, -N(C₁₋₄ 알킬)COC(C₁₋₄ 알킬), -NHCOC(C₁₋₄ 알킬), -C(O)H, -C(O)C(C₁₋₄ 알킬), 카르복시, -C(O)OC(C₁₋₄ 알킬), 히드록실, C₁₋₄ 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, -S(O)₀₋₂H, -S(O)₀₋₂C(C₁₋₄ 알킬), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C(C₁₋₄ 알킬)), -SO₂N(C(C₁₋₄ 알킬))₂, -NHSO₂H, -N(C(C₁₋₄ 알킬))SO₂H, -N(C(C₁₋₄ 알킬))SO₂C(C₁₋₄ 알킬), 또는 -NHSO₂C(C₁₋₄ 알킬)이고;

R_{18} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCOH$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COH, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COC $_{1-4}$ 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2C_{1-4}$ 알킬, $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬, R_{21} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴, R_{21} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 6-18원 헤테로아르알킬, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 3-12원 헤테로사이클, 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬이고;

R₁₉ 는 할로젠, C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(C₁₋₄ 알킬), -N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHCOH, -N(C₁₋₄ 알킬)COH, -N(C₁₋₄ 알킬)COC₁₋₄ 알킬, -NHCOC₁₋₄ 알킬, -C(O)H, -C(O)C₁₋₄ 알킬, 카르복시,

$-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)₂, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2H , $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2C_{1-4} 알킬, $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬, R_{21} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴 옥시, 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴알킬이고;

R_{20} 는 할로젠, 옥소, C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬)₂, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬)₂, $-NHC(O)H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬) COH , $-N(C_{1-4}$ 알킬) COC_{1-4} 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)₂, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2H , $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2C_{1-4} 알킬, $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴 옥시, 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴알킬이고;

R_{21} 는 할로젠, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬)₂, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬)₂, $-NHC(O)H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬) COH , $-N(C_{1-4}$ 알킬) COC_{1-4} 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)₂, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2H , $-N(C_{1-4}$ 알킬) SO_2C_{1-4} 알킬, 또는 $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬인 화합물.

청구항 28

청구항 1 내지 19 중의 어느 한 항에 있어서,

R_3 는 할로젠, SO_2R_f , $CONR_gR_h$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $C(O)NHR_f$, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, 옥소, 옥심, NR_gR_h , $C(O)OR_f$ 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환 또는 비치환된 피페리디닐이고;

여기서, R_f , R_g 및 R_h 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐인 화합물.

청구항 29

청구항 1 내지 19 중의 어느 한 항에 있어서,

R_3 는 시클로헥실, N-메틸-4-피페리디닐, 히드록시시클로헥실, 4-히드록시시클로헥실, 메톡시시클로헥실, 4-메톡시시클로헥실, 디옥솔라닐, 이소프로필, 시클로펜틸, 페닐, H, 메틸, 벤질, 티오페닐메틸, 또는 푸라닐메틸인 화합물.

청구항 30

청구항 1 내지 19 중의 어느 한 항에 있어서,

R_2 는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥테닐 시클로헥실, 시클로헵틸, 2-(시클로펜틸)-에틸, 메틸, 에틸, 비닐, 프로필, 프로페닐, 이소프로필, 부틸, 부테닐 이소부틸, 펜틸, 네오펜틸 또는 t-부틸로부터 선택되고, 이들 중 어떤 것은 할로젠, 니트로, 니트로소, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, C_{6-12} 아릴옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $C(O)C_{2-6}$ 알케닐, $C(O)C_{2-6}$ 알키닐, $C(O)C_{6-12}$ 아릴, $C(O)C_{7-12}$ 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, 옥소, 옥심, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, 시아노, 아지도, 아미디노 및 구아니도로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환될 수 있고;

여기서, R_{12} , R_c , R_d , R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-14} 아릴, 3-12원 헤테로사이클, 3-18원 헤테로아르알킬, 및 C_{18} 아르알킬로부터 선택되고, 또는

R_c 및 R_d 는 산소 원자와 함께 임의 치환된 5 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성하고, 또는

R_{13} 및 R_{14} 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성하는 화합물.

청구항 31

청구항 1 내지 19 중의 어느 한 항에 있어서,

R_2 는 알킬, 할로젠, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, 및 C_{2-6} 알키닐옥시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 시클로헥실인 화합물.

청구항 32

청구항 1 내지 19 중의 어느 한 항에 있어서,

R_1 는 할로젠, 니트로, 니트로소, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, C_{6-12} 아릴옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $C(O)C_{2-6}$ 알케닐, $C(O)C_{2-6}$ 알키닐, $C(O)C_{6-12}$ 아릴, $C(O)C_{7-12}$ 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, 옥소, 옥심, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, 시아노, 아지도, 아미디노 및 구아니도로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환 또는 비치환된 C_{5-7} 시클로알킬 또는 C_{5-7} 시클로알케닐이고;

여기서, R_{12} , R_c , R_d , R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-14} 아릴, 3-12원 헤테로사이클, 6-18원 헤테로아르알킬, 및 C_{18} 아르알킬로부터 선택되고, 또는

R_c 및 R_d 는 산소 원자와 함께 임의 치환된 5 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성하고, 또는

R_{13} 및 R_{14} 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성하는 화합물.

청구항 33

청구항 1 내지 19 중의 어느 한 항에 있어서,

R_1 는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥타닐, 시클로시클로노나닐, 시클로데카닐, 시클로운데카닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 시클로시클로노네닐, 시클로데세닐, 시클로운데세닐, 시클로펜타디에닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵타디에닐, 시클로옥타디에닐, 시클로다디에닐, 시클로운데카디에닐, 비시클로헥실, 비시클로헵타닐, 비시클로옥타닐, 비시클로시클로노나닐, 비시클로데카닐, 비시클로운데카닐, 비시클로헥세닐, 비시클로헵테닐, 비시클로옥테닐, 비시클로시클로노네닐, 비시클로데세닐, 및 비시클로운데세닐로부터 선택되고;

이들 각각은 할로젠, 니트로, 니트로소, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, C_{6-12} 아릴옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $C(O)C_{2-6}$ 알케닐, $C(O)C_{2-6}$ 알키닐, $C(O)C_{6-12}$ 아릴, $C(O)C_{7-12}$ 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, 옥소, 옥심, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, 시아노, 아지도, 아미디노 및 구아니도로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환 또는 비치환되고;

여기서, R_{12} , R_c , R_d , R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-14} 아릴, 3-12원 헤테로사이클, 6-18원 헤테로아르알킬, 및 C_{6-18} 아르알킬로부터 선택되고,

R_c 및 R_d 는 산소 원자와 함께 임의 치환된 5 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성하고, 또는

R_{13} 및 R_{14} 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성하는 화합물.

청구항 34

청구항 1 내지 19 중의 어느 한 항에 있어서,

R_1 는 시클로알케닐이고, 여기서 시클로알케닐 고리는 1개의 이중결합을 갖는 화합물.

청구항 35

청구항 34 에 있어서,

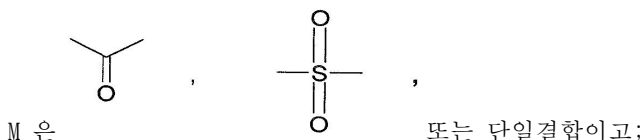
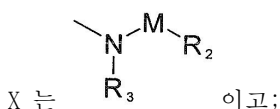
시클로알케닐 R_1 기의 이중결합은 고리의 위치 1 및 2 에서 탄소 사이에 위치하는 화합물.

청구항 36

청구항 25 에 있어서, R_1 는 각각 비치환 또는 치환된 시클로헥실 또는 시클로헥세닐인 화합물.

청구항 37

청구항 1 에 있어서,



R_1 는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 또는 R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{4-12} 시클로알케닐이고;

R_2 는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 또는 R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-14} 아릴이고;

R_3 는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{1-12} 알킬, 또는 R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-14} 아릴이고;

R_{17} 는 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCOH$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COH, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COC $_{1-4}$ 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2C_{1-4}$ 알킬, 또는 $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬이고;

R_{18} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCOH$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COH, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COC $_{1-4}$ 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시,

-C(O)OC₁₋₄ 알킬, 히드록실, C₁₋₆ 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, -S(O)₀₋₂H, -S(O)₀₋₂C₁₋₄ 알킬, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ 알킬), -SO₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHSO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂C₁₋₄ 알킬, -NHSO₂C₁₋₄ 알킬, R₂₁ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴, R₂₁ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 6-18원 헤테로아르알킬, R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 3-12원 헤테로사이클, 또는 R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬인 화합물.

청구항 38

청구항 1 에 있어서, 상기 화합물은,

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥실-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥트-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥트-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥틸-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[이소프로필-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-페닐-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[시클로헥실-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(예를 들어, 5-시클로헥스-1-에닐-3-[시클로헥실-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(예를 들어, 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);

5-(4-Tert-부틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(4-히드록시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(예를 들어, 5-(4-Tert-부틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);

5-(1,4-디옥사-스피로[4.5]덱트-7-엔-8-일)-3-[(4-히드록시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(예를 들어, 5-(1,4-디옥사-스피로[4.5]덱트-7-엔-8-일)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);

5-시클로헥트-1-에닐-3-[(2,4-디클로로-벤조일)-이소프로필-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥트-1-에닐-3-[(4-히드록시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(예를 들어, 5-시클로헥트-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(시스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오

펜-2-카르복실산;

모르폴린-4-카르복실산; 4-[(2-카르복시-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-일)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-시클로헥실 에스테르(예를 들어, 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-모르폴리노카르바모일옥시)-시클로헥실]-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);

5-시클로헥스-1-에닐-3-[[4-(1-메톡시-2-메틸-프로필카르바모일옥시)-시클로헥실]-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(예를 들어, 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-(1-메톡시카르보닐-2-메틸-프로필카르바모일옥시)-시클로헥실]-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);

5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(4-메톡시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(예를 들어, 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(4-메톡시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(예를 들어, 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-에톡시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(예를 들어, 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-에톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-4-메톡시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(예를 들어, 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-4-메톡시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-메톡시메톡시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(예를 들어, 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);

3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-옥소-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;

5-{4-벤질옥시이미노-시클로헥스-1-에닐}-3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-{4-에톡시이미노-시클로헥스-1-에닐}-3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-비시클로[2.2.1]헵트-2-엔-2-일-3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(테트라히드로-피란-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[[1,3]디옥산-5-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(2,4-디클로로-벤조일)-이소프로필-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]텍크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-페녹시-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;

RS-5-(4-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(2-메틸-[1,3]디옥산-5-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[메틸-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4,4-디메틸-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(3-메틸-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[비시클로[3.2.1]옥트-3-일-(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(테트라히드로티오피란-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[이소프로필-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(4-트랜스-tert-부틸-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(4-시스-tert-부틸-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[시클로헥실-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- RS-3-[시클로헥실-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산; 히드로클로라이드
- 3-[(시스-4-시아노시클로헥실)-(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(트랜스-4-시아노시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[시클로프로필-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-메틸-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-메틸-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-에톡시이미노-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-(3-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 4-[(2-카르복시-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-3-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-1-메틸-피페리딘;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

RS-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-5-(2-메틸-시클로헥스-2-에닐)-티오펜-2-카르복실산;

RS-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-5-(6-메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;

RS-3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(6-메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;

RS-3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(5-메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-(1h-테트라졸-5-일)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-옥소-헥사히드로-1-티오피란-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스/트랜스-데카히드로-나프탈렌-2-일)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

RS-5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

RS-5-시클로헥스-1-에닐-3-[(7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

3-[(3-트랜스-카르복시-4-트랜스-메틸카르바모일-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-옥소-헥사히드로-1-λ-4-티오피란-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

4-[(5-시클로헥스-1-에닐-2-메톡시카르보닐-티오펜-3-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-1-메틸-피페리딘; 클로라이드

RS-5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-(2-메틸-1,3-디옥소-옥타히드로-이소인돌-5-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-(1,3-디메틸-2-옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]텍크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-(1,3-디메틸-2-옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]텍크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]텍크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-(2,4-디메틸-벤젠술폰닐아미노)-티오펜-2-카르복실산;

3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(트랜스-4-메틸-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산;

3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(시스-4-메틸-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산;

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]텍크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시

클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-시스-(3-옥소-2-아자-스피로[4.5]덱크-8-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-트랜스-(3-옥소-2-아자-스피로[4.5]덱크-8-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-(3-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-시스-(2-메틸-3-옥소-2-아자-스피로[4.5]덱크-8-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-(4-시스/트랜스-히드록시-시클로헥실)-3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-옥소-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산;

RS-5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-(3-옥소-옥타히드로-인돌리진-7-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

4-[(2-카르복시-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-3-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-1,1-디메틸-피페리딘;

4-[[5-시클로헥스-1-에닐-2-(2,2-디메틸-프로피오닐옥시메톡시카르보닐)-티오펜-3-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-1-메틸-피페리딘; 클로라이드

4-[(5-시클로헥스-1-에닐-2-이소프로폭시카르보닐 옥시메톡시카르보닐-티오펜-3-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-1-메틸-피페리딘 클로라이드;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4,4-디플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[[1-(2,2-디플루오로-에틸)-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산; 히드로클로라이드

5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산; 히드로클로라이드

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-피리미딘-5-일-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[[1,3]디옥산-5-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1-포르밀-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

3-[(시스-4-시아노-4-메틸-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티

오펜-2-카르복실레이트(s)-5-아미노-1-카르복시-펜틸-암모늄;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1-메탄술폰닐-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

3-[(1-시아노-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-피리미딘-2-일-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

3-[(트랜스-4-시아노-4-메틸-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-트리플루오로메틸-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산;

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실레이트메틸-((2s,3r,4r,5r)-2,3,4,5,6-펜타히드록시-헥실)-암모늄;

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실레이트(2-히드록시-에틸)-트리메틸-암모늄;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(2-메톡시-1-메톡시메틸-에틸)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥실-3-[(4-트랜스-메톡시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

3-[(4-트랜스-메톡시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-옥소-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산;

5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(4-트랜스-메톡시메톡시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

RS-5-시클로헥스-1-에닐-3-[시클로헥스-3-에닐-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(4-트랜스-메톡시메톡시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산; 히드로클로라이드

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산; 히드로클로라이드

5-(2,6-디플루오로-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-(2,3-디플루오로-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

암모늄; 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-피리딘-3-일메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실레이트;

- 5-(4,4-디플루오로-시클로헥실)-3-[(4-트랜스-메톡시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- RS-5-(4-플루오로-시클로헥스-3-에닐)-3-[(4-트랜스-메톡시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-트리플루오로메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-시스/트랜스-메톡시메틸-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-페닐-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-트랜스(2-메틸-3-옥소-2-아자-스피로[4.5]덱크-8-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[트랜스(2-에틸-3-옥소-2-아자-스피로[4.5]덱크-8-일)-(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[시스(2-에틸-3-옥소-2-아자-스피로[4.5]덱크-8-일)-(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-시스-메톡시메틸-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-트랜스-메톡시메틸-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-4-이소부티릴아미노-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-이소부티릴아미노-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[벤조[1,3]디옥소1-5-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;
- 5-(4-시스/트랜스-플루오로-시클로헥실)-3-[(4-트랜스-메톡시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-(5,5-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(4-트랜스-메톡시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[[1-(2-플루오로-에틸)-피페리딘-4-일]-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(메틸-프로피오닐-아미노)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1-이소부티릴-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-메틸술파닐메톡시-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

- 3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-브로모-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-2-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-3-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥스-2-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥스-3-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-페닐-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-페녹시-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-페녹시-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타히드로-나프탈렌-2-일)-티오펜-2-카르복실산;
- 5-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산; 및
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[이소프로필-(4-메틸-벤조일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산

으로부터 선택되는 화합물, 약학적으로 허용가능한 그의 염, 약학적으로 허용가능한 그의 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용매화물.

청구항 39

청구항 1 에 있어서, 상기 화합물은,

- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥실-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헵트-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헵트-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

- 5-시클로헵탈-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[이소프로필-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-페닐-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[시클로헥실-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(예를 들어, 5-시클로헥스-1-에닐-3-[시클로헥실-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);
- 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(예를 들어, 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);
- 5-(4-Tert-부틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(4-히드록시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(예를 들어, 5-(4-Tert-부틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);
- 5-(1,4-디옥사-스피로[4.5]텍크-7-엔-8-일)-3-[(4-히드록시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(예를 들어, 5-(1,4-디옥사-스피로[4.5]텍크-7-엔-8-일)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);
- 5-시클로헵트-1-에닐-3-[(2,4-디클로로-벤조일)-이소프로필-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헵트-1-에닐-3-[(4-히드록시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(예를 들어, 5-시클로헵트-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);
- 5-시클로헥스-2-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 5-시클로헥스-3-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥스-2-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥스-3-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-옥소-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
- 5-{4-[(Z)-에톡시이미노]-시클로헥스-1-에닐}-3-[(트랜스-4-히드록시클로헥실)(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-페닐-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-페녹시-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
- 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-페녹시-시클로헥실)-티

오픈-2-카르복실산;

3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타히드로-나프탈렌-2-일)-티오펜-2-카르복실산;

5-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[[1,3]디옥산-5-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]덱크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산

모르폴린-4-카르복실산 4-[(2-카르복시-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-3-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-시클로헥실 에스테르;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(2,4-디클로로-벤조일)-이소프로필-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

5-시클로헥스-1-에닐-3-[이소프로필-(4-메틸-벤조일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산; 및

5-시클로헥스-1-에닐-3-(2,4-디메틸-벤젠술포닐아미노)-티오펜-2-카르복실산

으로부터 선택되는 화합물, 약학적으로 허용가능한 그의 염, 약학적으로 허용가능한 그의 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용매화물.

청구항 40

청구항 1 내지 39 중의 어느 한 항에 따른 1종 이상의 화합물 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 41

청구항 1 내지 39 중의 어느 한 항에 따른 1종 이상의 화합물 및 1종 이상의 추가 제제를 포함하는 약학 조합물.

청구항 42

청구항 41 에 있어서, 상기 1종 이상의 추가 제제는 바이러스 세린 프로테아제 억제제, 바이러스 중합효소 억제제, 바이러스 헬리카제 억제제, 면역조절제, 산화방지제, 항균제, 치료 백신, 간장 보호제, 안티센스제 (antisense agent), HCV NS2/3 프로테아제의 억제제 및 내부 리보솜 부착부(IRES)의 억제제로부터 선택되는 약학 조합물.

청구항 43

청구항 42 에 있어서, 상기 1종 이상의 다른 항바이러스제는 인터페론 α, 리바비린(ribavirin), 실리븀 마리아넘(silybum marianum), 인터루킨-12(interlukine-12), 아만타딘(amantadine), 리보짐(ribozyme), 티모신(thymosin), N-아세틸 시스테인 또는 시클로스포린인 약학 조합물.

청구항 44

청구항 1 내지 39 중 어느 한 항에 따른 치료적 유효량의 1종 이상의 화합물을 환자에 투여함을 포함하는 환자의 플라비바이러스 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 45

청구항 44 에 있어서, 상기 바이러스 감염은 C형 간염 바이러스(HCV), 소 설사성 바이러스(BVDV), 돼지 콜레라

바이러스, 땀기열병 바이러스, 일본 뇌염 바이러스 또는 황열 바이러스인 방법.

청구항 46

청구항 44 에 있어서, 상기 바이러스 감염은 C형 간염 바이러스 감염인 방법.

청구항 47

청구항 44 에 있어서, 1종 이상의 추가 제제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 48

청구항 47 에 있어서, 상기 1종 이상의 추가 제제는 바이러스 세린 프로테아제 억제제, 바이러스 중합효소 억제제, 바이러스 헬리카제 억제제, 면역조절제, 산화방지제, 항균제, 치료 백신, 간장 보호제, 안티센스제 (antisense agent), HCV NS2/3 프로테아제의 억제제 및 내부 리보솜 부착부(IRES)의 억제제로부터 선택되는 방법.

청구항 49

청구항 48 에 있어서, 상기 1종 이상의 다른 항바이러스제는 인터페론 α , 리바비린(ribavirin), 실리븀 마리아넘(silybum marianum), 인터루킨-12(interlukine-12), 아만타딘(amantadine), 리보짐(ribozyme), 티모신(thymosin), N-아세틸 시스테인 또는 시클로스포린인 방법.

청구항 50

청구항 47 내지 49 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 및 상기 1종 이상의 다른 항바이러스제는 순차적으로 투여되는 방법.

청구항 51

청구항 47 내지 49 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 및 상기 1종 이상의 다른 항바이러스제는 동시에 투여되는 방법.

청구항 52

청구항 1 내지 39 중의 어느 한 항에 따른 치료적 유효량의 화합물을 환자에 투여함을 포함하는, 환자의 바이러스 중합효소의 활성을 억제 또는 감소하는 방법.

청구항 53

청구항 52 에 있어서, 1종 이상의 바이러스 중합효소 억제제를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 54

청구항 52 에 있어서, 상기 바이러스 중합효소는 플라비바이러스 바이러스 중합효소인 방법.

청구항 55

청구항 52 에 있어서, 상기 바이러스 중합효소는 RNA 의존 RNA-중합효소인 방법.

청구항 56

청구항 52 에 있어서, 상기 바이러스 중합효소는 HCV 중합효소인 방법.

청구항 57

청구항 1 내지 39 중의 어느 한 항에 따른 치료적 유효량의 화합물을 환자에 투여함을 포함하는, 환자의 바이러스 헬리카제의 활성을 억제 또는 감소하는 방법.

청구항 58

환자의 플라비바이러스 바이러스 감염을 치료 또는 예방용 의약의 제조에서의, 청구항 1 내지 39 중의 어느 한

항에 기재된 식 I 을 갖는 화합물, 약학적으로 허용가능한 그의 염, 약학적으로 허용가능한 그의 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용매화물의 용도.

청구항 59

환자의 플라비바이러스 바이러스 감염을 치료 또는 예방에 사용되는, 청구항 1 내지 39 중의 어느 한 항에 기재된 식 I 을 갖는 화합물, 약학적으로 허용가능한 그의 염, 약학적으로 허용가능한 그의 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용매화물.

청구항 60

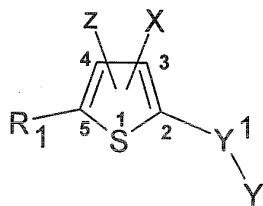
청구항 1 내지 39 중의 어느 한 항에 기재된 식 I 을 갖는 화합물, 약학적으로 허용가능한 그의 염, 약학적으로 허용가능한 그의 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용매화물을 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는, 환자의 플라비바이러스 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 약학 조성물.

명세서

기술 분야

- <1> 본 출원은 US 가출원 시리즈 No. 60/680,482(출원 2005년 5월 13일)의 이점을 청구한다.
- <2> 본 발명은 신규 화합물을 사용하는 플라비바이러스 감염의 예방 또는 치료용 화합물 및 그의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.
- <3> 간염은 전 세계적으로 퍼져있는 질병이다. 그의 본성은 일반적으로 바이러스지만, 알려진 다른 원인이 있다. 바이러스 간염은 간염의 가장 일반적인 형태이다. 거의 75만 명의 미국사람들이 매년 간염에 걸리고, 이들 중에서, 15만명 이상은 C형 간염 바이러스("HCV")에 감염된다.
- <4> HCV 는 플라비바이러스과(Flaviviridae family)에 속하는 양성 가닥 RNA 바이러스이고, 패지 콜레라 바이러스 및 소 설사성 바이러스(BVDV)를 포함하는 페스티바이러스(pestiviurs)와 밀접한 관련이 있다. HCV 는 상보성 음성 가닥 RNA 주형(템플레이트)의 생성을 통해 복제되는 것을 생각된다. 바이러스용 충분한 배양 복제 시스템의 부족으로 인해, HCV 입자는 풀(pooled) 인간 플라즈마로부터 분리되고, 전자 현미경에 의해 약 50-60 nm 의 직경을 갖는 것을 확인했다. HCV 게놈은 3009-3030 개의 아미노산의 폴리프로틴의 암호를 지정하는 약 9600 bp 의 단일 가닥, 양성센스 RNA 인데, 상기 아미노산은 성숙 바이러스 단백질(코아(core), E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B)로 공- 및 후번역적으로 분열된다. 구조 당단백질, 즉 E1 및 E2 는 바이러스 지질 외피에 끼워지고, 안정한 2분체(heterodimer)를 형성하는 것을 생각된다. 또한, 구조 코아 단백질은 바이러스성 RNA 게놈과 상호작용하여 뉴클레오캡시드를 형성하는 것으로 생각된다. NS2 - NS5 지정 비(非)구조 단백질은 바이러스 복제 및 중합효소, 프로테아제 및 헬리카제를 포함하는 단백질 가공과 관련된 효소 기능을 갖는 단백질을 포함한다.
- <5> HCV 에 의한 오염의 주된 원인은 혈액이다. 건강 문제로서의 HCV 감염의 중요성은 고위험군 중의 만연에 의해 설명된다. 예를 들어, 서구에서의 혈우병의 60% - 90% 및 정맥내 약물 남용자의 80% 초과는 만성적으로 HCV 에 감염되어 있다. 정맥내 약물 남용자에 대해, 만연은 연구 집단에 따라 약 28% - 70% 이다. 후수혈과 관련된 신규 HCV 감염의 부분은 혈액 공여자를 가려내기 위해 사용된 진단 도구의 발전으로 인해 최근에 현저히 감소되었다.
- <6> HCV 감염에 현재 이용할 수 있는 유일한 치료는 인터페론- α (IFN- α) 이다. 그러나, 상이한 임상 연구에 따라, 치료된 환자의 단지 70% 는 혈청 내의 알라닌 아미노트랜스페라제(ALT) 레벨을 정상화하고, IFN 의 중지 후에, 이들 반응자의 35% - 45% 는 재발한다. 일반적으로, 환자의 단지 20% - 25% 는 IFN 에 대해 장기간 반응한다. 임상 연구에 따르면, IFN 및 리보플라빈(RIBA)에 의한 결합 치료의 결과, IFN 만의 치료에 대한 임상 반응보다 탁월하다.
- <7> 따라서, 플라비바이러스 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 항바이러스제의 개발에 대한 필요성이 크다.
- <8> 하나의 측면에서, 본 발명은 하기 식 I 을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

<9> [화학식 I]

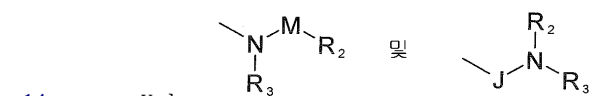


<10>

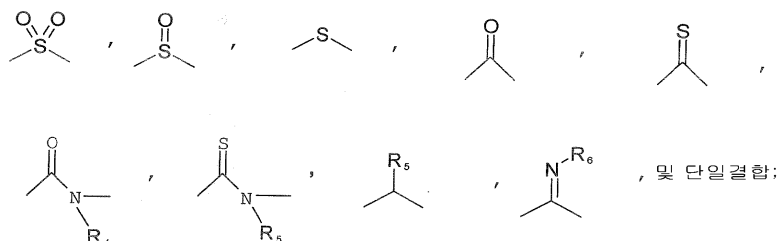
<11> (식 중,

<12> R_1 는 임의 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의 치환된 C_{4-12} 시클로알케닐, 임의 치환된 $-C(O)-C_{3-12}$ 시클로알킬, 임의 치환된 $-C(O)-C_{4-12}$ 시클로알케닐, 임의 치환된 5 ~ 12원 스피로헤테로시클로알킬 및 임의 치환된 8 ~ 12원 스피로헤테로시클로알케닐로부터 선택되고;

<13> Z 는 H, 할로겐, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐로부터 선택되고;



<15> 로부터 선택되고;



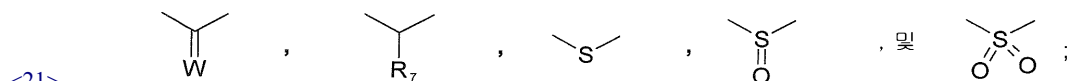
<16> M 는

<17> 으로부터 선택되고;

<18> R_2 , R_3 및 R_6 는 각각 독립적으로 H, 임의 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의 치환된 C_{7-16} 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 및 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬로부터 선택되고;

<19> R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 H, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐로부터 선택되고;

<20> J 는



<22> 로부터 선택되고;

<23> W 는 O, S 및 NR_8 로부터 선택되고;

<24> R_7 는 H, 임의 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의 치환된 C_{6-14} 아릴 및 임의 치환된 C_{7-16} 아르알킬로부터 선택되고;

<25> R_8 는 H, 임의 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의 치환된 C_{7-16} 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된

3-12원 헤테로사이클, 및 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬로부터 선택되고;

<26> Y^1 는 단일결합, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐, 및 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐로부터 선택되고;

<27> Y 는 $COOR_9$, $COCOR_9$, $P(O)OR_9OR_{10}$, $S(O)OR_9$, $S(O)_2OR_9$, 테트라졸, $CON(R_9)CH(R_9)COOR_9$, $CONR_{10}R_{11}$, $CON(R_9)-SO_2-R_9$, $CONR_9OH$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

<28> R_9 , R_{10} 및 R_{11} 는 각각 독립적으로 H, 임의 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의 치환된 C_{7-16} 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 및 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬로부터 선택되고, 또는

<29> R_{10} 및 R_{11} 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성하고;

<30> R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 H, 임의 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의 치환된 C_{7-16} 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 및 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬로부터 선택되고, 또는

<31> R_a 및 R_b 는 산소 원자와 함께 임의 치환된 5 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성함).

<32> 다른 측면에서, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 조성물 또는 결합물을 환자에 투여함을 포함하는 환자의 플라비바이러스 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

<33> 다른 측면에서, 본 발명의 1종 이상의 화합물 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

<34> 다른 측면에서, 본 발명의 화합물 및 바이러스 세린 프로테아제 억제제, 바이러스 중합효소 억제제, 바이러스 헬리카제 억제제, 면역조절제, 산화방지제, 항균제, 및 안티센스제(antisense agent)로부터 선택된 1종 이상의 추가 제제를 포함하는 결합물을 제공한다.

<35> 추가 측면에서, 환자의 플라비바이러스 바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한, 본 발명의 화합물, 조성물 또는 결합물의 용도를 제공한다.

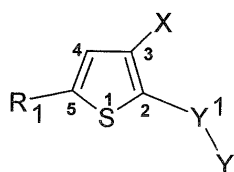
<36> 다른 측면에서, 환자의 바이러스 중합효소의 활성을 억제 또는 감소하기 위한, 본 발명의 화합물, 조성물 또는 결합물의 용도를 제공한다.

<37> 다른 측면에서, 환자의 바이러스 플라비바이러스 감염의 치료 또는 예방용 의약을 제조하기 위한 본 발명의 화합물, 조성물 또는 결합물의 용도를 제공한다.

<38> 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 구현예가 독립적으로 또는 결합하여 존재하는 것을 포함한다.

<39> 화합물 또는 방법 측면에 따라, 본 발명의 화합물은 식 IA 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 표시된다:

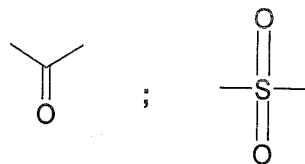
<40> [화학식 IA]



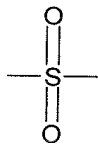
<41>

<42> (식 중,

<43> X, Y^1 , Y 및 R_1 은 각각 상기의 정의와 같고, 상기의 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클-알킬, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기는 각각 임의 치환됨).



<44> 하나의 구현예에서, M 는 ; 및 단일결합으로부터 선택된다.



<45> 추가 구현예에서, M 은 이다.



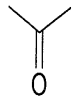
<46> 대안적인 구현예에서, M 은 이다.



<47> 하나의 구현예에서, J 는 W 및 로부터 선택된다.



<48> (식 중, W 는 상기에서 정의한 바와 같음).



<49> 대안적인 구현예에서, J 는 이다.



<50> 추가 구현예에서, J 는 이다.

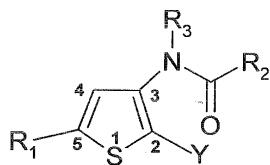
<51> 추가 구현예에서, Y¹ 는 CH₂, C=CH, CH₂-CH₂ 및 단일결합으로부터 선택된다.

<52> 추가 구현예에서, Y¹ 는 단일결합이다.

<53> 추가 구현예에서, Y-Y 는 COOH 이다.

<54> 추가 화합물 또는 방법 측면에 따라, 본 발명의 화합물은 하기 식 IB 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 표시된다:

<55> [화학식 IB]



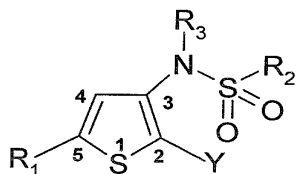
<56>

<57> (식 중,

<58> X, Y¹, Y 및 R₁ 는 각각 상기에서 정의한 바와 같고, 상기의 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클-알킬, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기는 각각 임의 치환됨).

<59> 화합물 또는 방법 측면에 따라, 본 발명의 화합물은 하기 식 IC 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 표시된다:

<60> [화학식 IC]



<61>

<62> (식 중, X, Y, R₁, R₂ 및 R₃ 은 각각 상기에서 정의한 바와 같고, 상기의 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로사이클-알킬, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기는 각각 임의 치환됨).

<63> 본 발명의 추가 측면에 따라, R₁ 은 R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬(예를 들어, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸), R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₄₋₁₂ 시클로알케닐(예를 들어, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐), R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 -C(O)-C₃₋₁₂ 시클로알킬, R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 -C(O)-C₄₋₁₂ 시클로알케닐, R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5 ~ 12원 스피로헤테로시클로알킬(예를 들어, 2,4-디옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]텍크-8-일), 또는 R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 8 ~ 12원 스피로헤테로시클로알케닐(예를 들어, 1,4-디옥사-스피로[4.5]텍크-7-엔-8-일)이다.

<64> R₁₇ 는 할로젠, 옥소, -NH₂, -NH(C₁₋₄ 알킬), -N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHC(O)H, -N(C₁₋₄ 알킬)COH, -N(C₁₋₄ 알킬)COC₁₋₄ 알킬, -NHCOC₁₋₄ 알킬, -C(O)H, -C(O)C₁₋₄ 알킬, 카르복시, -C(O)OC₁₋₄ 알킬, 히드록실, C₁₋₄ 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, -S(O)₀₋₂H, -S(O)₀₋₂C₁₋₄ 알킬, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ 알킬), -SO₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHSO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂C₁₋₄ 알킬, 또는 -NHSO₂C₁₋₄ 알킬이다.

<65> 본 발명의 다른 측면에 따라, R₂ 는 H, R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₂ 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸), R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₂₋₁₂ 알케닐(예를 들어, 에테닐 또는 프로페닐), R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₂₋₁₂ 알키닐(예를 들어, 에티닐 또는 프로피닐), R₁₈ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₆₋₁₄ 아릴(예를 들어, 페닐 또는 나프틸), 또는 R₁₈ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₇₋₁₈ 아르알킬(예를 들어, 벤질, 페네틸, 펜프로필), R₁₉ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴, R₁₉ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 6-18원 헤테로아르알킬, R₂₀ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 3-12원 헤테로사이클, 또는 R₂₀ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬이다.

<66> R₁₈ 는 할로젠, C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(C₁₋₄ 알킬), -N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHC(O)H, -N(C₁₋₄ 알킬)COH, -N(C₁₋₄ 알킬)COC₁₋₄ 알킬, -NHCOC₁₋₄ 알킬, -C(O)H, -C(O)C₁₋₄ 알킬, 카르복시, -C(O)OC₁₋₄ 알킬, 히드록실, C₁₋₆ 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, -S(O)₀₋₂H, -S(O)₀₋₂C₁₋₄ 알킬, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ 알킬), -SO₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHSO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂C₁₋₄ 알킬, -NHSO₂C₁₋₄ 알킬, R₂₁ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴, R₂₁ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 6-18원 헤테로아르알킬, R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 3-12원 헤테로사이클, 또는 R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬이다.

<67> R₁₉ 는 할로젠, C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(C₁₋₄ 알킬), -N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHC(O)H, -N(C₁₋₄ 알킬)COH, -N(C₁₋₄ 알킬)COC₁₋₄ 알킬, -NHCOC₁₋₄ 알킬, -C(O)H, -C(O)C₁₋₄ 알킬, 카르복시, -C(O)OC₁₋₄ 알킬, 히드록실, C₁₋₆ 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, -S(O)₀₋₂H, -S(O)₀₋₂C₁₋₄ 알킬, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ 알킬), -SO₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHSO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂C₁₋₄ 알킬, -NHSO₂C₁₋₄ 알킬, R₂₁ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₆₋₁₀ 아릴, R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₆₋₁₀ 아릴

옥시, 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴알킬이다.

<68> R_{20} 는 할로젠, 옥소, C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCOH$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COH, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COC $_{1-4}$ 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2C_{1-4}$ 알킬, $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴 옥시, 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴알킬이다.

<69> R_{21} 는 할로젠, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCOH$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COH, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COC $_{1-4}$ 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2C_{1-4}$ 알킬, 또는 $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬이다.

<70> 본 발명의 다른 측면에 따라, R_3 는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{1-12} 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸), R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-12} 알케닐(예를 들어, 에테닐 또는 프로페닐), R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-12} 알키닐(예를 들어, 에티닐 또는 프로피닐), R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-14} 아릴(예를 들어, 페닐 또는 나프틸), 또는 R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{7-16} 아르알킬(예를 들어, 벤질, 펜에틸, 펜프로필), R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴, R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 6-18원 헤테로아르알킬, R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 3-12원 헤테로사이클, 또는 R_9 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬이다.

<71> 본 발명의 다른 측면에 따라, Z 는 H, 할로젠, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸), R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐(예를 들어, 에테닐 또는 프로페닐), 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-6} 알키닐(예를 들어, 에티닐 또는 프로피닐) 이다.

<72> 본 발명의 다른 측면에 따라, R_4 는 H, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸), R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐(예를 들어, 에테닐 또는 프로페닐), 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-6} 알키닐(예를 들어, 에티닐 또는 프로피닐) 이다.

<73> 본 발명의 다른 측면에 따라, R_5 는 H, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸), R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐(예를 들어, 에테닐 또는 프로페닐), 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-6} 알키닐(예를 들어, 에티닐 또는 프로피닐) 이다.

<74> 본 발명의 다른 측면에 따라, R_6 는 H, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{1-12} 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸), R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-12} 알케닐(예를 들어, 에테닐 또는 프로페닐), 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-12} 알키닐(예를 들어, 에티닐 또는 프로피닐), R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-14} 아릴(예를 들어, 페닐 또는 나프틸), R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{7-16} 아르알킬(예를 들어, 벤질, 펜에틸, 펜프로필), R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴, R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 6-18원 헤테로아르알킬, R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 3-12원 헤테로사이클, 또는 R_9 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬이다.

<75> 본 발명의 다른 측면에 따라, R_7 는 H, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{1-12} 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸), R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-12} 알케닐(예를 들어, 에테닐 또는 프로페닐), R_{17} 에 의

해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-12} 알킬닐(예를 들어, 에틸닐 또는 프로피닐), R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-14} 아릴(예를 들어, 페닐 또는 나프틸), 또는 R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{7-16} 아르알킬(예를 들어, 벤질, 펜에틸, 펜프로필)이다.

<76> 본 발명의 다른 측면에 따라, R_8 는 H, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{1-12} 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸), R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-12} 알케닐(예를 들어, 에테닐 또는 프로페닐), R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-12} 알킬닐(예를 들어, 에틸닐 또는 프로피닐), R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-14} 아릴(예를 들어, 페닐 또는 나프틸), R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{7-16} 아르알킬(예를 들어, 벤질, 펜에틸, 펜프로필), R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴, R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 6-18원 헤테로아르알킬, R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 3-12원 헤테로사이클, 또는 R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬이다.

<77> 하나의 구현예에서, Y 는 $COOR_9$, $COCOR_9$, $CON(R_9)SO_2R_9$, $P(O)OR_9OR_9$, $S(O)_2OR_9$, 테트라졸, $CON(R_9)CH(R_9)COOR_9$, $CONR_{10}R_{11}$, 및 $CONR_9OH$ 로부터 선택된다.

<78> 추가 구현예에서, R_a , R_b , R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 중 어느 하나는 각각 독립적으로 H, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} 알킬닐로부터 선택된다.

<79> 본 발명의 다른 측면에 따라, R_9 , R_{10} 및 R_{11} 는 각각 독립적으로 H, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{1-12} 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸), R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-12} 알케닐(예를 들어, 에테닐 또는 프로페닐), R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-12} 알킬닐(예를 들어, 에틸닐 또는 프로피닐), R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-14} 아릴(예를 들어, 페닐 또는 나프틸), 또는 R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{7-16} 아르알킬(예를 들어, 벤질, 펜에틸, 펜프로필), R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴, R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 6-18원 헤테로아르알킬, R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 3-12원 헤테로사이클, 또는 R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬이고; 대안적으로,

<80> R_{10} 및 R_{11} 는 질소 원자와 함께 R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 3-10원 헤테로사이클 또는 R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성한다.

<81> 본 발명의 다른 측면에 따라, R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{1-12} 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸), R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-12} 알케닐(예를 들어, 에테닐 또는 프로페닐), R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-12} 알킬닐(예를 들어, 에틸닐 또는 프로피닐), R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-14} 아릴(예를 들어, 페닐 또는 나프틸), 또는 R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{7-16} 아르알킬(예를 들어, 벤질, 펜에틸, 펜프로필), R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴, R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 6-18원 헤테로아르알킬, R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 3-12원 헤테로사이클, 또는 R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬이고; 또는

<82> R_a 및 R_b 는 산소 원자와 함께 R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5 ~ 10원 헤테로사이클 또는 R_{19} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성한다.

<83> 추가 구현예에서, R_a , R_b , R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 는 각각 독립적으로 H 및 임의 치환된 C_6 알킬로부터 선택된다.

<84> 추가 구현예에서, R_a , R_b , R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 는 각각 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.

<85> 추가 구현예에서, R_a , R_b , R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 는 각각 H 이다.

- <86> 하나의 구현예에서, Y 는 COOR_9 , $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ 및 $\text{CON}(\text{R}_9)\text{CH}(\text{R}_9)-\text{COOR}_9$ 로부터 선택된다.
- <87> 추가 구현예에서, Y 는 COOR_9 , $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ 및 $\text{CON R}_9\text{CH}_2\text{COOR}_9$ 로부터 선택된다.
- <88> 추가 구현예에서, Y 는 COOH 이다.
- <89> 추가 구현예에서, Y 는 CONH_2 이다.
- <90> 추가 구현예에서, Y 는 $\text{CONHCH}_2\text{COOH}$ 이다.
- <91> 추가 구현예에서, Y 는 COOCH_3 이다.
- <92> 본 발명의 다른 측면에 따라, Y^1 는 단일결합, R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸), R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐(예를 들어, 에테닐 또는 프로페닐), 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-6} 알키닐(예를 들어, 에티닐 또는 프로피닐) 이다.
- <93> 추가 구현예에서:
- <94> R_3 는 H, 임의 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의 치환된 C_{7-16} 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 및 임의 치환된 5-18원 헤테로사이클-알킬로부터 선택되고;
- <95> R_3 는 C_{1-12} 알킬이고;
- <96> R_3 는 C_{3-12} 시클로알킬이고;
- <97> R_3 는 C_{7-16} 아르알킬이고;
- <98> R_3 는 3-12원 헤테로사이클이고;
- <99> R_3 is 5-12원 헤테로아릴;
- <100> R_3 는 임의 치환된 5-7원 헤테로사이클, 5-7원 헤테로아릴 또는 C_7 시클로알킬이고; 또는
- <101> R_3 는 임의 치환된 6-7원 헤테로사이클, 5-7 헤테로아릴 또는 C_7 시클로알킬이다.
- <102> 추가 구현예에서, R_3 는 H, 메틸, 에틸, i-프로필, 시클로프로필, 시클로헥실, 피페리디닐, $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 알킬)-피페리디닐(예를 들어, N-메틸-피페리디닐), 피페라지닐, 피롤리디닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 피페리디닐메틸, 디옥사닐, 헥사히드로티오피라닐, 메틸아제파닐, $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 알킬)-피페리디닐메틸 디옥솔라닐, 테트라히드로티오피라닐, 디옥솔라닐메틸, 디옥사닐메틸, 및 아제파닐로부터 선택되고; 이들 중 어떤 것은 하기로부터로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의 치환될 수 있다: 할로젠, 니트로, 니트로소, SO_3R_{12} , PO_3R_d , $\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, C_{6-12} 아릴옥시, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-6}$ 알케닐, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-6}$ 알키닐, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6-12}$ 아릴, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{7-12}$ 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, 옥소, 옥심, NR_3R_{14} , $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$, 시아노, 아지도, 아미디노 및 구아니노;
- <103> 여기서, R_{12} , R_c , R_d , R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-14} 아릴, 3-12원 헤테로사이클, 6-18원 헤테로아르알킬, 및 C_{6-18} 아르알킬로부터 선택되고, 또는
- <104> R_c 및 R_d 는 산소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성하고, 또는
- <105> R_{13} 및 R_{14} 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성한다.

- <106> 추가 구현예에서, R_3 는 알릴, 피리디닐, 피리디닐메틸, 페닐 및 벤질로부터 선택되고; 이들 중 어떤 것은 하기로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환될 수 있고: 할로젠, 니트로, 니트로소, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬닐, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알킬옥시, C_{6-12} 아릴옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $C(O)C_{2-6}$ 알케닐, $C(O)C_{2-6}$ 알킬닐, $C(O)C_{6-12}$ 아릴, $C(O)C_{7-12}$ 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 및 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, NR_6R_{14} , $C(O)OR_{12}$, 시아노, 아지도, 아미디노 및 구아니도;
- <107> 여기서, R_{12} , R_c , R_d , R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알킬닐, C_{6-14} 아릴, 3-12원 헤테로사이클, 6-18원 헤테로아르알킬, 및 C_{6-18} 아르알킬로부터 선택되고, 또는
- <108> R_c 및 R_d 는 산소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성하고, 또는
- <109> R_{13} 및 R_{14} 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성한다.
- <110> 하나의 구현예에서, R_3 는 하기로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환 또는 비치환된 시클로헥실이다: 할로젠, SO_2R_f , $CONR_gR_h$, C_{1-6} 알킬, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알킬옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, 옥소, 옥심, NR_h , $C(O)OR_f$ 및 시아노;
- <111> 여기서, R_f , R_g 및 R_h 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알킬닐이다.
- <112> 하나의 구현예에서, R_3 는 하기로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환 또는 비치환된 피페리디닐이다: 할로젠, SO_2R_f , $CONR_gR_h$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬닐, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알킬닐옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $C(O)NHR_f$, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, 옥소, 옥심, NR_gR_h , $C(O)OR_f$ 및 시아노;
- <113> 여기서, R_f , R_g 및 R_h 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알킬닐이다.
- <114> 하나의 구현예에서, R_3 는 하기로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환 또는 비치환된 $N(C_{1-6}알킬)$ -피페리디닐이다: 할로젠, SO_2R_f , $CONR_gR_h$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬닐, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알킬닐옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $C(O)NHR_f$, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, 옥소, 옥심, NR_gR_h , $C(O)OR_f$ 및 시아노;
- <115> 여기서, R_f , R_g 및 R_h 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.
- <116> 본 발명의 다른 측면에 따라, R_3 는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{1-12} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, i-프로필, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 또는 시클로헵틸, 특히 시클로헥실), 또는 R_{18} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-14} 아릴(예를 들어, 페닐 또는 나프틸, 특히 페닐)이다.
- <117> 하나의 구현예에서, R_3 는 시클로헥실, N-메틸-피페리디닐, N-에틸-피페리디닐, N-프로필-피페리디닐, 헥사히드로티오피라닐, 아제파닐, 메틸아제파닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐메틸, 피리디닐, 피리디닐메틸, 테트라히드로티오피라닐, 디옥솔라닐메틸, 디옥사닐메틸, N-이소프로필-피페리디닐, N-부틸-피페리디닐, N-펜틸-피페리디닐, N-헥실피페리디닐, N-시클로헥실-피페리디닐, N-아세틸-피페리디닐, N-벤질-피페리디닐, 히드록시클로헥실, 옥소시클로헥실, 히드록시이미노시클로헥실, 아미노시클로헥실 또는 메톡시시클로헥실이다.
- <118> 추가 구현예에서:

- <119> R_3 는 H, 메틸, 이소프로필, 피페리디닐, 피페리디닐메틸, 디옥솔라닐 및 시클로헥실로부터 선택되고;
- <120> R_3 는 시클로헥실;
- <121> R_3 는 N-메틸-4-피페리디닐;
- <122> R_3 는 히드록시시클로헥실;
- <123> R_3 는 4-히드록시시클로헥실;
- <124> R_3 는 메톡시시클로헥실;
- <125> R_3 는 4-메톡시시클로헥실;
- <126> R_3 는 디옥솔라닐;
- <127> R_3 는 이소프로필;
- <128> R_3 는 시클로펜틸;
- <129> R_3 는 페닐;
- <130> R_3 는 H 또는 메틸;
- <131> R_3 는 H;
- <132> R_3 는 메틸; 또는
- <133> R_3 는 벤질, 티오펜메틸, 또는 푸라닐메틸이다.
- <134> 추가 구현예에서:
- <135> R_2 는 임의 치환된 3-6원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-7원 헤테로아릴이다.
- <136> 추가 구현예에서, R_2 는 티에닐, 푸라닐, 피리디닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피롤릴, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤족사졸릴, 벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 및 퀴놀리닐로부터 선택되고, 이들 중 어떤 것은 하기로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환될 수 있다: 할로젠, 니트로, 니트로소, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬닐, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알킬닐옥시, C_{6-12} 아릴옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $C(O)C_{2-6}$ 알케닐, $C(O)C_{2-6}$ 알킬닐, $C(O)C_{6-12}$ 아릴, $C(O)C_{7-12}$ 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, NR_3R_{14} , $C(O)OR_{12}$, 시아노, 아지도, 아미디노 및 구아니도;
- <137> 여기서, R_{12} , R_c , R_d , R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알킬닐, C_{6-14} 아릴, 3-12원 헤테로사이클, 6-18원 헤테로아르알킬, 및 C_{6-18} 아르알킬로부터 선택되고, 또는
- <138> R_c 및 R_d 는 산소 원자와 함께 임의 치환된 5 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성하고, 또는
- <139> R_{13} 및 R_{14} 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성한다.
- <140> 추가 구현예에서, R_2 는 피페라지닐 및 피롤리디닐로부터 선택되고, 이들 중 어떤 것은 하기로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환될 수 있다: 할로젠, 니트로, 니트로소, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬닐, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알킬닐옥시, C_{6-12} 아릴옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $C(O)C_{2-6}$ 알케닐, $C(O)C_{2-6}$ 알킬닐, $C(O)C_{6-12}$ 아릴, $C(O)C_{7-12}$ 아르알킬, 임의 치환된 5-12원

헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, 옥소, 옥심, NR_3R_{14} , $C(O)OR_{12}$, 시아노, 아지도, 아미디노 및 구아니도;

- <141> 여기서, R_{12} , R_c , R_d , R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-14} 아릴, 3-12원 헤테로사이클, 6-18원 헤테로아르알킬, 및 C_{6-18} 아르알킬로부터 선택되고, 또는
- <142> R_c 및 R_d 는 산소 원자와 함께 임의 치환된 5 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성하고,
- <143> R_{13} 및 R_{14} 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성한다.
- <144> 추가 구현예에서, R_b 는 티에닐, 푸라닐, 피리디닐, 피롤릴, 인돌릴, 피페라지닐 및 벤조티에닐로부터 선택된다.
- <145> 추가 구현예에서, R_b 는 임의 치환된 C_{1-12} 알킬이다.
- <146> 추가 구현예에서, R_b 는 임의 치환된 C_{8-12} 시클로알이다
- <147> 추가 구현예에서, R_b 는 임의 치환된 C_{6-12} 시클로알킬이다.
- <148> 추가 구현예에서, R_b 는 임의 치환된 C_{6-7} 시클로알킬이다.
- <149> 하나의 구현예에서, R_b 는 임의 치환된 C_{6-7} 시클로알킬이다.
- <150> 하나의 구현예에서, R_b 는 임의 치환된 C_6 시클로알킬이다.
- <151> 추가 구현예에서, R_2 는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥테닐 시클로헥실, 시클로헵틸, 2-(시클로펜틸)-에틸, 메틸, 에틸, 비닐, 프로필, 프로페닐, 이소프로필, 부틸, 부테닐 이소부틸, 펜틸, 네오펜틸 또는 t-부틸로부터 선택되고, 이들 중 어떤 것은 하기로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환될 수 있다: 할로젠, 니트로, 니트로소, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, C_{6-12} 아릴옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $C(O)C_{2-6}$ 알케닐, $C(O)C_{2-6}$ 알키닐, $C(O)C_{6-12}$ 아릴, $C(O)C_{7-12}$ 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, 옥소, 옥심, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, 시아노, 아지도, 아미디노 및 구아니도;
- <152> 여기서, R_{12} , R_c , R_d , R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-14} 아릴, 3-12원 헤테로사이클, 3-18원 헤테로아르알킬, 및 C_{6-18} 아르알킬로부터 선택되고, 또는
- <153> R_c 및 R_d 는 산소원자와 함께 임의 치환된 5 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성하고, 또는
- <154> R_{13} 및 R_{14} 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성한다.
- <155> 추가 구현예에서, R_2 는 하기로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환 또는 비치환된 시클로헥실이다: 할로젠, 니트로, 니트로소, SO_3R_f , SO_2R_f , $PO_3R_cR_d$, $CONR_gR_h$, C_{1-6} 알킬, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{6-12} 아릴옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $C(O)C_{6-12}$ 아릴, $C(O)C_{7-12}$ 아르알킬, $C(O)NHR_f$, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, 옥소, 옥심, NR_gR_h , $C(O)OR_f$, 시아노, 아지도, 아미디노 및 구아니도;
- <156> 여기서, R_f , R_c , R_d , R_g 및 R_h 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-

18원 헤테로사이클-알킬 또는 C_{6-10} 아르알킬이다.

<157> 추가 구현예에서, R_2 는 하기로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환 또는 비치환된 시클로헥실이다: 할로젠, SO_2R_f , $CONR_gR_h$, C_{1-6} 알킬, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, C_{6-12} 아릴옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $C(O)C_{6-12}$ 아릴, $C(O)C_{7-12}$ 아르알킬, $C(O)NHR_f$, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, 옥소, 옥심, NR_gR_h , $C(O)OR_f$, 시아노 및 아지도;

<158> 여기서, R_f , R_g 및 R_h 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, C_{7-12} 아르알킬 또는 C_{6-10} 아르알킬이다.

<159> 하나의 구현예에서, R_2 는 C_{1-6} 알킬, 할로젠, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, 및 C_{2-6} 알키닐옥시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 시클로헥실이다.

<160> 본 발명의 추가 측면에 따라, R_2 는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{3-12} 시클로알킬(예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 또는 시클로헵틸, 특히 시클로헥실), 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{6-14} 아릴(예를 들어, 페닐 또는 나프틸, 특히 페닐)이다.

<161> 추가 구현예에서:

<162> R_2 는 C_{1-6} 알킬에 의해 치환된 시클로헥실;

<163> R_2 는 C_{1-3} 알킬에 의해 시클로헥실;

<164> R_2 는 4-메틸-시클로헥실 또는 2-히드록시-4-메틸-시클로헥실; 또는

<165> R_2 는 4-메틸시클로헥실이다.

<166> 하나의 구현예에서, R_2 는 임의 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 및 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 및 C_{7-12} 아르알킬로부터 선택된다.

<167> 추가 구현예에서, R_2 는 각 경우에 임의 치환된 C_{6-12} 아릴, 3-10원 헤테로사이클 및 5-10원 헤테로아릴로부터 선택된다.

<168> 추가 구현예에서, R_2 는 각 경우에 임의 치환된 C_6 아릴, 3-6원 헤테로사이클 또는 5-7원 헤테로아릴이다.

<169> 추가 구현예에서, R_2 는 임의 치환된 C_{6-12} 아릴이다.

<170> 추가 구현예에서, R_2 는 각 경우에 임의 치환된 인데닐, 나프틸 및 비페닐로부터 선택된 아릴이다.

<171> 추가 구현예에서, R_2 는 하기로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 페닐이다: 할로젠, 니트로, 니트로소, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, C_{6-12} 아릴옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $C(O)C_{2-6}$ 알케닐, $C(O)C_{2-6}$ 알키닐, $C(O)C_{6-12}$ 아릴, $C(O)C_{7-12}$ 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, 시아노, 아지도, 아미디노 및 구아니도;

<172> 여기서, R_{12} , R_c , R_d , R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-14} 아릴, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 및 C_{6-18} 아르알킬로부터 선택되고, 또는

- <173> R_c 및 R_d 는 산소 원자와 함께 임의 치환된 5 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성하고, 또는
- <174> R_{13} 및 R_{14} 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성한다.
- <175> 추가 구현예에서, R_2 는 하기로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 페닐이다: 할로젠, 니트로, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알킬닐옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, C_{6-12} 아릴, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, NR_3R_{14} , $C(O)OR_{12}$, 시아노, 및 아지도;
- <176> 여기서, R_{12} , R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알킬닐, C_{6-14} 아릴, 3-12원 헤테로사이클, 6-18원 헤테로아르알킬, 및 G_{-18} 아르알킬로부터 선택되고, 또는
- <177> R_{13} 및 R_{14} 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성한다.
- <178> 추가 구현예에서, R_2 는 하기로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 페닐이다: 할로젠, C_{1-6} 알킬, $NR_{13}R_{14}$, 니트로, $CONR_{13}R_{14}$, $C(O)OC_{1-6}$ 알킬, $COOH$ 또는 C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알킬닐옥시, $C(O)OR_{12}$, 시아노, 및 아지도;
- <179> 여기서, R_{12} , R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알킬닐, C_{6-14} 아릴 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 및 G_{-18} 아르알킬로부터 선택되고; 또는
- <180> R_{13} 및 R_{14} 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성한다.
- <181> 추가 구현예에서, R_2 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알킬닐옥시, CF_3 , $COOH$, $COOC_{1-6}$ 알킬, 시아노, NH_2 , 니트로, $NH(C_{1-6}$ 알킬), $N(C_{1-6}$ 알킬)₂ 및 C_{3-8} 헤테로사이클로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 페닐, 피리디닐, 티오펜, 벤조푸란, 티아졸, 및 피라졸이다.
- <182> 추가 구현예에서, R_2 는 티에닐, 푸라닐, 피리딜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피롤릴, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤조사졸릴, 벤조티에닐, 벤조티아졸릴 및 퀴놀리닐로부터 선택되고, 이들 중 어떤 것은 C_{1-6} 알킬, 아미노, 할로젠, 니트로, 아미도, CN , $COOC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, 및 C_{2-6} 알킬닐옥시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다.
- <183> 추가 구현예에서, R_2 는 메틸페닐이다.
- <184> 추가 구현예에서, R_2 는 디클로로페닐이다.
- <185> 추가 구현예에서, R_1 는 임의 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의 치환된 C_{4-12} 시클로알케닐, 임의 치환된 $-C(O)-C_{3-12}$ 시클로알킬, 임의 치환된 $-C(O)-C_{4-12}$ 시클로알케닐, 임의 치환된 5 ~ 12원 스피로헤테로시클로알킬, 및 임의 치환된 8 ~ 12원 스피로헤테로시클로알케닐로부터 선택되고; 단, 스피로헤테로시클로알킬 또는 스피로헤테로시클로알케닐 부분은 식 I 의 화합물의 5 위치에 직접 부착된 시클로알킬 또는 시클로알케닐 부분을 포함한다.
- <186> 하나의 구현예에서, R_1 는 임의 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의 치환된 C_{4-12} 시클로알케닐, 및 임의 치환된 5 ~ 12원 스피로헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 단, 스피로헤테로시클로알킬 부분은 식 I 의 화합물의 5 위치에 직접 부착된 시클로알킬 부분을 포함한다.
- <187> 하나의 구현예에서, R_1 는 임의 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의 치환된 C_{4-12} 시클로알케닐, 및 임의 치환된 9 ~ 12원 스피로헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 단, 스피로헤테로시클로알킬 부분은 식 I 의 화합물의 5 위치에

직접 부착된 시클로알킬 부분을 포함한다.

- <188> 하나의 구현예에서, R_1 는 임의 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의 치환된 C_{4-12} 시클로알케닐, 및 임의 치환된 9-11원 스피로헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 단, 스피로헤테로시클로알킬 부분은 식 I 의 화합물의 5 위치에 직접 부착된 시클로알킬 부분을 포함한다.
- <189> 하나의 구현예에서, R 는 임의 치환된 G_{8-12} 시클로알킬, 및 임의 치환된 G_{12} 시클로알케닐로부터 선택된다.
- <190> 본 발명의 추가 측면에 따라, R_1 는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{3-12} 시클로알킬(예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 또는 시클로헵틸, 특히 시클로헥실), 또는 R_{17} 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C_{4-12} 시클로알케닐(예를 들어, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 특히 시클로헥세닐) 이다.
- <191> 추가 구현예에서, R 는 임의 치환된 G_{8-10} 시클로알킬 또는 임의 치환된 G_{10} 시클로알케닐로부터 선택된다.
- <192> 추가 구현예에서, R 는 임의 치환된 G_{8-7} 시클로알킬 또는 임의 치환된 G_{7-7} 시클로알케닐로부터 선택된다.
- <193> 추가 구현예에서, R_1 는 하기로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환 또는 비치환된 C_{5-7} 시클로알킬 또는 C_{5-7} 시클로알케닐이다: 할로젠, 니트로, 니트로소, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, C_{6-12} 아릴옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $C(O)C_{2-6}$ 알케닐, $C(O)C_{2-6}$ 알키닐, $C(O)C_{6-12}$ 아릴, $C(O)C_{7-12}$ 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, 옥소, 옥심, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, 시아노, 아지도, 아미디노 및 구아니도;
- <194> 여기서, R_{12} , R_c , R_d , R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-14} 아릴, 3-12원 헤테로사이클, 6-18원 헤테로아르알킬, 및 G_{18} 아르알킬로부터 선택되고, 또는
- <195> R_c 및 R_d 는 산소 원자와 함께 임의 치환된 5 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성하고, 또는
- <196> R_{13} 및 R_{14} 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성한다.
- <197> 추가 구현예에서, R_1 는 하기로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환 또는 비치환된 C_{5-7} 시클로알킬 또는 C_{5-7} 시클로알케닐이다: 할로젠, 니트로, 니트로소, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $C(O)C_{2-6}$ 알케닐, 히드록실, 옥소, 옥심, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, 시아노, 아지도, 아미디노 및 구아니도;
- <198> 여기서, R_{12} , R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 H, G_{12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, 및 C_{2-12} 알키닐로부터 선택된다.
- <199> 추가 구현예에서, R_1 는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥타닐, 시클로시클로노나닐, 시클로데카닐, 시클로운데카닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 시클로시클로노네닐, 시클로데세닐, 시클로운데세닐, 시클로펜타디에닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵타디에닐, 시클로옥타디에닐, 시클로다디에닐, 시클로운데카디에닐, 비시클로헥실, 비시클로헵타닐, 비시클로옥타닐, 비시클로시클로노나닐, 비시클로데카닐, 비시클로운데카닐, 비시클로헥세닐, 비시클로헵테닐, 비시클로옥테닐, 비시클로시클로노네닐, 비시클로데세닐, 및 비시클로운데세닐로부터 선택되고;
- <200> 이들 각각은 하기로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환 또는 비치환된다: 할로젠, 니트로, 니트로소, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, C_{6-12} 아릴옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $C(O)C_{2-6}$ 알케닐, $C(O)C_{2-6}$ 알키닐, $C(O)C_{6-12}$ 아릴, $C(O)C_{7-12}$ 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, 옥소, 옥심, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, 시아노, 아지

도, 아미디노 및 구아니도;

- <201> 여기서, R_{12} , R_c , R_d , R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-14} 아릴, 3-12원 헤테로사이클, 6-18원 헤테로아르알킬, 및 C_{6-18} 아르알킬로부터 선택되고,
- <202> R_c 및 R_d 는 산소 원자와 함께 임의 치환된 5 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성하고, 또는
- <203> R_{13} 및 R_{14} 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성한다.
- <204> 추가 구현예에서, R_1 는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥타닐, 시클로시클로노나닐, 시클로데카닐, 시클로운데카닐, 시클로펜타데닐, 시클로헥사데닐, 시클로헵타데닐, 시클로옥타데닐, 시클로노나데닐, 시클로데세닐, 시클로운데세닐, 시클로펜타디에닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵타디에닐, 시클로옥타디에닐, 시클로다디에닐, 시클로운데카디에닐, 비시클로헥실, 비시클로헵타닐, 비시클로옥타닐, 비시클로시클로노나닐, 비시클로데카닐, 비시클로운데카닐, 비시클로헥세닐, 비시클로헵테닐, 비시클로옥테닐, 비시클로시클로노네닐, 비시클로데세닐, 및 비시클로운데세닐로부터 선택되고; 각각 임의 치환된다.
- <205> 추가 구현예에서, R_1 는 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥타닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 시클로펜타디에닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵타디에닐, 시클로옥타디에닐, 비시클로헥실, 비시클로헵타닐, 비시클로옥타닐, 비시클로시클로노나닐, 비시클로데카닐, 비시클로운데카닐, 비시클로헥세닐, 비시클로헵테닐, 비시클로옥테닐, 비시클로시클로노네닐, 비시클로데세닐, 및 비시클로운데세닐로부터 선택되고;
- <206> 이들 각각은 하기로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환 또는 비치환된다: 할로젠, 니트로, 니트로소, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, C_{6-12} 아릴옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $C(O)C_{2-6}$ 알케닐, $C(O)C_{2-6}$ 알키닐, $C(O)C_{6-12}$ 아릴, $C(O)C_{7-12}$ 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, 옥소, 옥심, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, 시아노, 아지도, 아미디노 및 구아니도;
- <207> 여기서, R_{12} , R_c , R_d , R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-14} 아릴, 3-12원 헤테로사이클, 6-18원 헤테로아르알킬, 및 C_{6-18} 아르알킬로부터 선택되고, 또는
- <208> R_c 및 R_d 는 산소 원자와 함께 임의 치환된 5 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성하고, 또는
- <209> R_{13} 및 R_{14} 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성한다.
- <210> 추가 구현예에서, R_1 는 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥타닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 시클로펜타디에닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵타디에닐, 시클로옥타디에닐, 비시클로헥실, 비시클로헵타닐, 비시클로옥타닐, 비시클로시클로노나닐, 비시클로데카닐, 비시클로운데카닐, 비시클로헥세닐, 비시클로헵테닐, 비시클로옥테닐, 비시클로시클로노네닐, 비시클로데세닐, 및 비시클로운데세닐로부터 선택되고; 이들 각각은 임의 치환된다.
- <211> 추가 구현예에서, R_1 는 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥타닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 비시클로헥실, 비시클로헵타닐, 비시클로옥타닐, 비시클로시클로노나닐, 비시클로데카닐, 및 비시클로운데카닐로부터 선택되고;
- <212> 이들 각각은 하기로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환 또는 비치환된다: 할로젠, 니트로, 니트로소, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, C_{6-12} 아릴옥시, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $C(O)C_{2-6}$ 알케닐, $C(O)C_{2-6}$ 알키닐, $C(O)C_{6-12}$ 아릴,

C(0)C₇₋₁₂ 아르알킬, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, 히드록실, 옥소, 옥심, NR₁₃R₁₄, C(O)OR₁₂, 시아노, 아지도, 아미디노 및 구아니도;

<213> 여기서, R₁₂, R_c, R_d, R₁₃ 및 R₁₄ 는 각각 독립적으로 H, C₁₋₁₂ 알킬, C₂₋₁₂ 알케닐, C₂₋₁₂ 알키닐, C₆₋₁₄ 아릴, 3-12원 헤테로사이클, 6-18원 헤테로아르알킬, 및 C₆₋₁₈ 아르알킬로부터 선택되고, 또는

<214> R_c 및 R_d 는 산소 원자와 함께 임의 치환된 5 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성하고, 또는

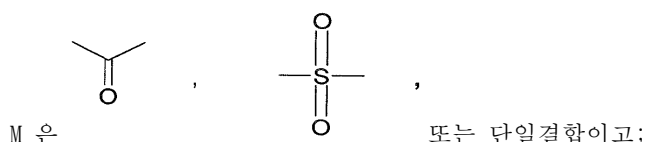
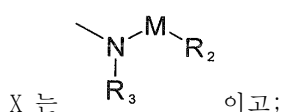
<215> R₁₃ 및 R₁₄ 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 3 ~ 10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성한다.

<216> 추가 구현예에서, R₁ 는 시클로펜틸, 시클로헥실 시클로헵틸, 시클로옥타닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 비시클로헥실, 비시클로헵타닐, 비시클로옥타닐, 비시클로시클로노나닐, 비시클로데카닐, 비시클로운데카닐로부터 선택되고; 이들 각각은 임의 치환된다.

<217> 추가 구현예에서, R₁ 는 임의 치환된 시클로헥실(예를 들어, R₁₇ 에 의해 치환됨) 및 임의 치환된 시클로헥세닐(예를 들어, R₁₇ 에 의해 치환됨)로부터 선택된다.

<218> 본 발명의 추가 측면에 따라, R₁ 이 시클로알케닐일 때, 시클로알케닐 고리는 바람직하게는 1개의 이중결합을 갖는다. 또한, R₁ 이 시클로알케닐일 때, 시클로알케닐 고리는 바람직하게는 고리의 1 및 2 위치에 있는 탄소들 사이에 1개의 이중결합을 갖는다.

<219> 본 발명의 추가 측면에 따라,



<222> R₃ 는 R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₂ 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, i-프로필, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 또는 시클로헵틸, 특히 시클로헥실), 또는 R₁₈ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₆₋₁₄ 아릴(예를 들어, 페닐 또는 나프틸, 특히 페닐) 이고;

<223> R₂ 는 R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬(예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 또는 시클로헵틸, 특히 시클로헥실), 또는 R₁₈ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₆₋₁₄ 아릴(예를 들어, 페닐 또는 나프틸, 특히 페닐) 이고;

<224> R₁ 는 R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬(예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 또는 시클로헵틸, 특히 시클로헥실), 또는 R₁₇ 에 의해 1회 이상 치환 또는 비치환된 C₄₋₁₂ 시클로알케닐(예를 들어, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 특히 시클로헥세닐) 이다.

<225> 본 발명의 측면에 따라, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택된다.

화합물 #	화합물명
1	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

2	5-시클로헥실-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
3	5-시클로헥트-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
4	3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
5	5-시클로헥트-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
6	5-시클로헥틸-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
7	5-시클로헥스-1-에닐-3-[이소프로필-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
8	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
9	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
10	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-페닐-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

<227>

11	5-시클로헥스-1-에닐-3-[시클로헥실-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 (예를 들어, 5-시클로헥스-1-에닐-3-[시클로헥실-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산)
12	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 (예를 들어, 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);
13	5-(4-Tert-부틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(4-히드록시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 (예를 들어, 5-(4-Tert-부틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);
14	5-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-7-엔-8-일)-3-[(4-히드록시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 (예를 들어, 5-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-7-엔-8-일)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);
15	5-시클로헥트-1-에닐-3-[(2,4-디클로로-벤조일)-이소프로필-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
16	5-시클로헥트-1-에닐-3-[(4-히드록시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 (예를 들어, 5-시클로헥트-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산)
17	5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(시스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
18	모르폴린-4-카르복실산; 4-[(2-카르복시-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-일)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-시클로헥실 ester; (예를 들어, 5-시클로헥스-1-에닐-3-[[트랜스-4-모르폴리노카르바모일옥시)-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);
19	5-시클로헥스-1-에닐-3-[[4-(1-메톡시-2-메틸-프로필카르바모일옥시)-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 (예를 들어, 5-시클로헥스-1-에닐-3-[[트랜스-4-(1-메톡시카르보닐-2-메틸-프로필카르바모일옥시)-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);
20	5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(4-메톡시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산; (예를 들어, 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);
21	5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(4-메톡시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 (예를 들어, 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);
22	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-에톡시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 (예를 들어, 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-에톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);
23	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-4-메톡시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 (예를 들어, 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-4-메톡시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);
24	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-메톡시-메톡시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 (예를 들어, 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산);

25	3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-옥소-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
----	--

<228>

26	5-{4-벤질옥시이미노-시클로헥스-1-에닐}-3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
27	5-{4-에톡시이미노-시클로헥스-1-에닐}-3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
28	5-비시클로[2.2.1]헵트-2-엔-2-일-3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
29	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(테트라히드로-피란-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
30	5-시클로헥스-1-에닐-3-[[1,3]디옥산-5-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
31	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(2,4-디클로로-벤조일)-이소프로필-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
32	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
33	3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-페녹시-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
34	RS-5-(4-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
35	5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
36	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(2-메틸-[1,3]디옥산-5-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
37	5-시클로헥스-1-에닐-3-[메틸-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
38	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4,4-디메틸-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
39	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(3-메틸-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
40	3-[비시클로[3.2.1]옥트-3-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;
41	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스 4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
42	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(테트라히드로티오피란-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
43	3-[이소프로필-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
44	3-[(4-트랜스-tert-부틸-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;
45	3-[(4-시스-tert-부틸-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;

<229>

46	5-시클로헵트-1-에닐-3-[시클로헥실-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
47	RS-3-[시클로헥실-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
48	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산; 히드로클로라이드
49	3-[(시스-4-시아노시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;
50	3-[(트랜스-4-시아노시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;
51	5-시클로헥스-1-에닐-3-[시클로프로필-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

52	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-메틸-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
53	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-메틸-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
54	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-에톡시이미노-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
55	5-(3-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
56	4-[(2-카르복시-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-3-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-1-메틸-피페리딘;
57	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
58	RS-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-5-(2-메틸-시클로헥스-2-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
59	RS-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-5-(6-메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
60	RS-3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(6-메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
61	RS-3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(5-메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
62	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-(1h-테트라졸-5-일)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
63	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-옥소-헥사히드로-1-티오피란-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
64	5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
65	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스/트랜스-데카히드로-나프탈렌-2-일)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

<230>

66	RS-5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
67	RS-5-시클로헥스-1-에닐-3-[(7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
68	3-[(3-트랜스-카르복시-4-트랜스-메틸카르바모일-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;
69	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-옥소-헥사히드로-1-λ-4-티오피란-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
70	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
71	4-[(5-시클로헥스-1-에닐-2-메톡시카르보닐-티오펜-3-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-1-메틸-피페리딘; 클로라이드
72	RS-5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-(2-메틸-1,3-디옥소-옥타히드로-이소인돌-5-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
73	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-(1,3-디메틸-2-옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노)-티오펜-2-카르복실산;
74	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-(1,3-디메틸-2-옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노)-티오펜-2-카르복실산;
75	5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
76	5-시클로헥스-1-에닐-3-(2,4-디메틸-벤젠술포닐아미노)-티오펜-2-카르복실산
77	3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(트랜스-4-메틸-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산;
78	3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(시스-4-메틸-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산;
79	5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
80	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-시스-(3-옥소-2-아자-스피로[4.5]데크-8-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

81	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-트랜스-(3-옥소-2-아자-스피로[4.5]데크-8-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
82	5-(3-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
83	5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
84	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-시스-(2-메틸-3-옥소-2-아자-스피로[4.5]데크-8-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
85	5-(4-시스/트랜스-히드록시-시클로헥실)-3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

<231>

86	3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-옥소-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산;
87	RS-5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-(3-옥소-옥타히드로-인돌리진-7-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
88	4-[(2-카르복시-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-3-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-1,1-디메틸-피페리딘
89	4-[[5-시클로헥스-1-에닐-2-(2,2-디메틸-프로피오닐옥시메톡시카르보닐)-티오펜-3-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-1-메틸-피페리딘; 클로라이드
90	4-[(5-시클로헥스-1-에닐-2-이소프로폭시카르보닐-옥시메톡시카르보닐-티오펜-3-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-1-메틸-피페리딘 클로라이드
91	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4,4-디플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
92	5-시클로헥스-1-에닐-3-[[1-(2,2-디플루오로-에틸)-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
93	5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
94	5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산; 히드로클로라이드
95	5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산; 히드로클로라이드
96	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-피리미딘-5-일-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
97	5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[[1,3]디옥산-5-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
98	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1-포르밀-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
99	3-[(시스-4-시아노-4-메틸-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;
100	5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실레이트(s)-5-아미노-1-카르복시-펜틸-암모늄;
101	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
102	3-[(1-시아노-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;
103	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-피리미딘-2-일-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
104	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
105	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

<232>

106	3-[(트랜스-4-시아노-4-메틸-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;
107	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
108	3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-트리플루오로메틸-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산;

109	5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실레이트메틸-((2s,3r,4r,5r)-2,3,4,5,6-펜타히드록시-헥실)-암모늄;
110	5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실레이트(2-히드록시-에틸)-트리메틸-암모늄;
111	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(2-메톡시-1-메톡시메틸-에틸)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
112	5-시클로헥실-3-[(4-트랜스-메톡시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
113	3-[(4-트랜스-메톡시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-옥소-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산;
114	5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(4-트랜스-메톡시메톡시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
115	RS-5-시클로헥스-1-에닐-3-[시클로헥스-3-에닐-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
116	5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(4-트랜스-메톡시메톡시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
117	5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산; 히드로클로라이드
118	5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산; 히드로클로라이드
119	5-(2,6-디플루오로-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
120	5-(2,3-디플루오로-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
121	암모늄; 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-피리딘-3-일메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실레이트
122	5-(4,4-디플루오로-시클로헥실)-3-[(4-트랜스-메톡시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
123	RS-5-(4-플루오로-시클로헥스-3-에닐)-3-[(4-트랜스-메톡시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
124	3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-트리플루오로메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
125	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

<233>

126	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-시스/트랜스-메톡시메틸-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
127	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-페닐-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
128	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-트랜스(2-메틸-3-옥소-2-아자-스피로[4.5]데크-8-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
129	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스(2-메틸-3-옥소-2-아자-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
130	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스(2-메틸-3-옥소-2-아자-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
131	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-시스-메톡시메틸-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
132	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-트랜스-메톡시메틸-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
133	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-4-이소부티릴아미노-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
134	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-이소부티릴아미노-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
135	5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
136	3-[벤조[1,3]디옥소1-5-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산;

137	5-(4-시스/트랜스-플루오로-시클로헥실)-3-[(4-트랜스-메톡시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
138	5-(5,5-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(4-트랜스-메톡시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
139	5-시클로헥스-1-에닐-3-[[1-(2-플루오로-에틸)-피페리딘-4-일]-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
140	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(메틸-프로피오닐-아미노)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
141	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1-이소부틸릴-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
142	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-메틸술파닐메톡시-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
143	3-[(4-트랜스-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
144	5-브로모-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
145	3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

<234>

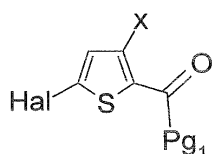
146	5-시클로헥스-2-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
147	5-시클로헥스-3-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
148	3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산;
149	3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥스-2-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
150	3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥스-3-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
151	3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-페닐-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
152	3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-페녹시-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산;
153	3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-페녹시-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산;
154	3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타히드로-나프탈렌-2-일)-티오펜-2-카르복실산;
155	5-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
156	5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;
157	5-시클로헥스-1-에닐-3-[이소프로필-(4-메틸-벤조일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산; 및
그의 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.	

<235>

식(I)의 화합물은 종래의 스즈키 커플링 조건 하에서 식(II)의 화합물을 식 $R_1-B(OH)_2$ 또는 R_1-B_1 , 과 반응시켜서 제조될 수 있다:

<236>

[식 II]



<237>

<238>

(식 중,

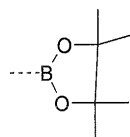
<239>

X 는 상기에서 정의한 것, 예를 들어, $-NR-CO-R_2$ 이고,

<240> R_1 , R_2 및 R_3 는 상기에서 정의한 바와 같고,

<241> Pg_1 은 OH 또는 카르복실 보호기이고,

<242> Hal 는 Cl, Br, 또는 I(예를 들어, Br) 이고,



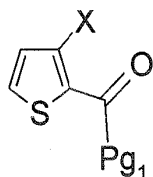
<243> B_1 는 와 같은 보로네이트임). 추가 구현예에서, Pg 는 메톡시이다.

<244> 오르가노보론산과 할라이드 사이의 팔라듐 촉매의 교차 커플링인 스즈끼(Suzuki) 커플링은 선행기술에 공지되어 있다. 그와 같은 커플링의 조건은 본 출원의 실시예 및 Chem. Rev.(Suzuki 등, 1995, 95, 2457-2483)에 기재되어 있다.

<245> 용어 "카르복실 보호기" 는 유기 화학 분야에 공지되어 있다. 그와 같은 보호기는 "Protective Groups in Organic Synthesis"(제4판, Wiley-Interscience publication, T.W. Greene and P.G.M. Wuts)에 발견될 수 있다. 카르복실 보호기의 예는 에스테르, 에컨대 메틸 에스테르, 아마이드, 에컨대 *N,N*-디메틸 및 히드라지드, 에컨대 *N*-페닐을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

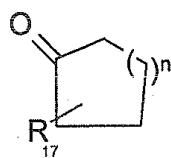
<246> 대안적으로, 식(I)의 화합물은 카르보음이온을 산출하기 위해 강염기, 예컨대 리튬 디소프로필아미드(LDA)의 존재에서 식(IIa)의 화합물을 반응시킨 다음, 종래의 커플링 조건 하에서 수득한 혼합물을 식(IIIa)의 케톤 중간체($R_1=O$)와 반응시켜서 제조될 수 있다:

<247> [IIa]



<248>

<249> [IIIa]



<250>

<251> (식 중,

<252> X 는 상기에서 정의된 것, 예를 들어, $-NR_3-CO-R_2$ 이고,

<253> R_1 , R_2 및 R_3 는 상기에서 정의한 바와 같고,

<254> Pg_1 는 OH 또는 카르복실 보호기이고,

<255> n 는 정수 0 및 2 로부터 선택되고,

<256> 식(IIIa)의 화합물은 1개 이상의 R_7 에 의해 임의 치환됨).

<257> 추가 구현예에서, Pg 는 메톡시, n 는 1, R_7 는 H 이다.

<258> 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

<259> 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물을 포함하고, 바이러스 세린 프로테아제 억제제, 바이러스 중합효소 억제제, 바이러스 헬리카제 억제제, 면역조절제, 산화방지제, 항균제, 치료 백신, 간장

보호제, 안티센스제(antisense agent), HCV NS2/3 프로테아제의 억제제 및 내부 리보솜 부착부(IRES)의 억제제로부터 선택된 1종 이상의 제제를 투여함을 추가로 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

- <260> 다른 구현예에서, 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물 및 바이러스 세린 프로테아제 억제제, 바이러스 중합효소 억제제, 바이러스 헬리카제 억제제, 면역조절제, 산화방지제, 항균제, 치료 백신, 간장 보호제, 안티센스제(antisense agent), HCV NS2/3 프로테아제의 억제제 및 내부 리보솜 부착부(IRES)의 억제제로부터 선택된 1종 이상의 추가 제제를 포함하는 결합물을 제공한다.
- <261> 하나의 결합 구현예에서, 화합물 및 추가 제제는 순차적으로 투여된다.
- <262> 다른 결합 구현예에서, 화합물 및 추가 제제는 동시에 투여된다.
- <263> 상기에서 언급한 결합물은 약학 제형 형태로 사용하기 위해 편리하게 제공될 수 있고, 따라서 상기 결합물을 포함하는 약학 제형은 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 본 발명의 추가 측면을 포함한다.
- <264> 조성물 및 결합물용 추가 제제는 예를 들어, 비라비린(리바비린), 아만타딘(amantadine), 메리메포디브(merimepodib), 레보비린(Levovirin), 비르아미딘(Viramidine), 및 맥사민(maxamine)을 포함한다.
- <265> 본 명세서에서의 "면역조절제"는 포유동물의 면역계 반응을 강화 또는 증강시키는데 효과적인 제제를 의미한다. 면역조절제는 예를 들어, 클래스 I 인터페론(예컨대, α -, β -, δ - 및 ω -인터페론, τ -인터페론, 컨센서스 인터페론(consensus interferon) 및 아시알로-인터페론), 클래스 II 인터페론(예컨대, γ -인터페론) 및 페그인 인터페론(pegylated 인터페론)을 포함한다.
- <266> 본 명세서에서의 용어 "클래스 I 인터페론"은 수용체 타입 I 에 결합하는 인터페론 군으로부터 선택된 인터페론을 의미한다. 이는 천연 및 합성 클래스 I 인터페론 모두를 포함한다. 클래스 I 인터페론의 예는 인터페론, 인터페론, 컨센서스 인터페론 및 아시알로(asialo)-인터페론을 포함한다. 본 명세서에서의 용어 "클래스 II 인터페론"은 수용체 타입 II 에 결합하는 인터페론 군으로부터 선택된 인터페론을 의미한다. 클래스 II 인터페론의 예는 γ -인터페론을 의미한다.
- <267> 본 명세서에서의 용어 "바이러스 세린 프로테아제 억제제"는 포유동물의 HCV 세린 프로테아제를 포함하는 바이러스 세린 프로테아제의 기능을 억제하는데 효과적인 제제를 의미한다. HCV 세린 프로테아제의 억제제는 예를 들어 하기에 기재된 화합물을 포함한다: WO 99/07733(Boehringer Ingelheim), WO 99/07734(Boehringer Ingelheim), WO 00/09558(Boehringer Ingelheim), WO 00/09543(Boehringer Ingelheim), WO 00/59929(Boehringer Ingelheim), WO 02/060926(BMS), WO 2006039488(Vertex), WO 2005077969(Vertex), WO 2005035525(Vertex), WO 2005028502(vertex) WO 2005007681(Vertex), WO 2004092162(Vertex), WO 2004092161(Vertex), WO 2003035060(Vertex), of WO 03/087092(Vertex), WO 02/18369(Vertex), 또는 WO98/17679(Vertex).
- <268> HCV NS3 프로테아제의 억제제의 구체적인 예는 BILN-2061(Boehringer Ingelheim) SCH-6 및 SCH-503034(Schering-Plough), telaprevir(Vertex) 및 ITMN-B(InterMune) 및 GS9132(Gilead)을 포함한다.
- <269> 본 명세서에서의 용어 "바이러스 중합효소 억제제"는 포유동물의 HCV 중합효소를 포함하는 바이러스 중합효소의 기능을 억제하는데 효과적인 제제를 의미한다. HCV 중합효소의 억제제는 비(非)뉴클레오시드, 예를 들어 하기에 기재된 것을 포함한다: WO 03/010140(Boehringer Ingelheim), WO 03/026587(Bristol Myers Squibb); WO 02/100846 A1, WO 02/100851 A2, WO 01/85172 A1(GSK), WO 02/098424 A1(GSK), WO 00/06529(Merck), WO 02/06246 A1(Merck), WO 01/47883(Japan Tobacco), WO 03/000254(Japan Tobacco) 및 EP 1 256 628 A2(Agouron).
- <270> 또한, HCV 중합효소의 다른 억제제는 뉴클레오시드 유사물, 예를 들어 하기에 기재되어 있는 것을 포함한다: WO 01/90121 A2(Idenix), WO 02/069903 A2(Biocryst Pharmaceuticals Inc.), 및 WO 02/057287 A2(Merck/Isis) 및 WO 02/057425 A2(Merck/Isis).
- <271> HCV 중합효소의 억제제의 구체적인 예는 JTK-002/003 및 JTK-109(Japan Tobacco), HCV-796(Viropharma) R1626/R1479(Roche), R1656, (Roche-Pharmasset) 및 Valopicitabine(Idenix)을 포함한다.
- <272> 억제제 내부 리보솜 부착부(IRES)는 ISIS-14803(ISIS Pharmaceuticals) 및 WO 2006019831(PTC therapeutics)에 기재되어 있는 화합물을 포함한다.
- <273> 하나의 구현예에서, 추가 제제는 인터페론 α , 리바비린(ribavirin), 실리븀 마리아눔(silybum marianum), 인터

루킨-12(interlukine-12), 아만타딘(amantadine), 리보짐(ribozyme), 티모신(thymosin), N-아세틸 시스테인 또는 시클로스포린이다.

- <274> 하나의 구현예에서, 추가 제제는 인터페론 α 1A, 인터페론 α 1B, 인터페론 α 2A, 또는 인터페론 α 2B 이다.
- <275> 하나의 구현예에서, 바이러스 세린 프로테아제 억제제는 플라비바이러스 세린 프로테아제 억제제이다.
- <276> 하나의 구현예에서, 바이러스 중합효소 억제제는 플라비바이러스 중합효소 억제제이다.
- <277> 하나의 구현예에서, 바이러스 헬리카제 억제제는 플라비바이러스 헬리카제 억제제이다.
- <278> 추가 구현예에서,
- <279> 바이러스 세린 프로테아제 억제제는 HCV 세린 프로테아제 억제제;
- <280> 바이러스 중합효소 억제제는 HCV 중합효소 억제제;
- <281> 바이러스 헬리카제 억제제는 HCV 헬리카제 억제제이다.
- <282> 하나의 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 1종 이상의 식 I 의 화합물을 환자에 투여함을 포함하는, 환자의 플라비바이러스 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- <283> 하나의 구현예에서, 바이러스 감염은 플라비바이러스 감염으로부터 선택된다.
- <284> 하나의 구현예에서, 플라비바이러스 감염은 C형 간염 바이러스(HCV), 소 설사성 바이러스(BVDV), 돼지 콜레라 바이러스, 뎅기열 바이러스, 일본 뇌염 바이러스 또는 황열 바이러스이다.
- <285> 하나의 구현예에서, 플라비바이러스 바이러스 감염은 C형 간염 바이러스 감염(HCV) 이다.
- <286> 하나의 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물을 환자에 투여하고, 바이러스 세린 프로테아제 억제제, 바이러스 중합효소 억제제, 바이러스 헬리카제 억제제, 면역조절제, 산화방지제, 항균제, 치료 백신, 간장 보호제, 안티센스제(antisense agent), HCV NS2/3 프로테아제의 억제제 및 내부 리보솜 부착부(IRES)의 억제제로부터 선택된 1종 이상의 추가 제제를 추가로 투여함을 포함하는, 플라비바이러스 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- <287> 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 치료적 유효량의 화합물을 투여함을 포함하는, 환자의 바이러스 중합효소의 활성을 억제 또는 감소하는 방법을 제공한다.
- <288> 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 치료적 유효량의 화합물을 투여하고, 1종 이상의 바이러스 중합효소 억제제를 추가로 투여함을 포함하는, 환자의 바이러스 중합효소의 활성을 억제 또는 감소하는 방법을 제공한다.
- <289> 하나의 구현예에서, 바이러스 중합효소는 플라비바이러스 바이러스 중합효소이다.
- <290> 하나의 구현예에서, 바이러스 중합효소는 RNA 의존 RNA 중합효소이다.
- <291> 하나의 구현예에서, 바이러스 중합효소는 HCV 중합효소이다.
- <292> 상기에서 언급한 결합물은 약학 제형 형태로 사용하기 위해 편리하게 제공될 수 있고, 따라서 상기 결합물을 포함하는 약학 제형은 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 본 발명의 추가 측면을 포함한다.
- <293> 본 발명의 방법 또는 본 발명의 결합물에 사용하기 위한 개별 성분은 별도의 또는 결합의 약학 제형 내에 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.
- <294> 하나의 구현예에서, 본 발명은 환자의 플라비바이러스 바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한, 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다.
- <295> 하나의 구현예에서, 본 발명은 환자의 플라비바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의, 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다.
- <296> 하나의 구현예에서, 본 발명은 환자의 바이러스 중합효소의 활성을 억제 또는 감소하기 위한, 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다.
- <297> 본 발명에 따른 화합물은 입체이성질체(예를 들어, 광학(+ 및 -), 기하(시스 및 트랜스) 및 형태 이성질체(수직 방향 및 수평방향) 으로서 존재할 수 있다는 것을 당업자는 인정할 것이다. 모든 그와 같은 이성질체는 본 발

명의 범위에 포함된다.

- <298> 본 발명에 따른 화합물은 키랄 중심을 함유할 수 있다는 것을 당업자는 인정할 것이다. 화합물은 2개의 상이한 광학 이성질체(즉, (+) 또는 (-) 거울상이성질체)의 형태로 존재할 수 있다. 모든 그와 같은 거울상이성질체, 및 라세미체 혼합물을 포함하는 그의 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다. 단일 광학 이성질체 또는 거울상이성질체는 종래기술에 공지된 방법, 예컨대 키랄 HPLC, 효소 분해 및 키랄 보조로 얻을 수 있다.
- <299> 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대응하는 거울상이성질체가 없는 단일 거울상이성질체 95% 이상, 97% 이상 및 99% 이상의 형태로 제공된다.
- <300> 추가 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대응하는(-) 거울상이성질체가 없는(+) 거울상이성질체 95% 이상의 형태이다.
- <301> 추가 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대응하는(-) 거울상이성질체가 없는(+) 거울상이성질체 97% 이상의 형태이다.
- <302> 추가 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대응하는(-) 거울상이성질체가 없는(+) 거울상이성질체 99% 이상의 형태이다.
- <303> 추가 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대응하는(+) 거울상이성질체가 없는(-) 거울상이성질체 95% 이상의 형태이다.
- <304> 추가 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대응하는(+) 거울상이성질체가 없는(-) 거울상이성질체 97% 이상의 형태이다.
- <305> 추가 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대응하는(+) 거울상이성질체가 없는(-) 거울상이성질체 99% 이상의 형태이다.
- <306> 또한, 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 용어 "화합물의 약학적으로 허용가능한 염"은 약학적으로 허용가능한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것을 의미한다. 적합한 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-술폰산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 메탄 술폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-술폰산 및 벤젠술폰산을 포함한다. 다른 산, 예컨대 옥살산은 약학적으로 허용가능하지 않지만, 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 산 부가 염을 얻을 때 중간체로서 수용할 수 있다.
- <307> 아미노산 유래의 염이 또한 포함될 수 있다(예를 들어, L-아르기닌, L-리신).
- <308> 적당한 염기 유래의 염은 include 알칼리 금속(예를 들어, 칼슘, 소듐, 리튬, 칼륨), 알칼리 토금속(예를 들어, 마그네슘), 암모늄, NR₄⁺(여기서, R 는 C₁₋₄ 알킬임) 염, 콜린 및 트로메타민을 포함한다.
- <309> 이하, 본 발명에 따른 화합물에 대한 참조는 그 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- <310> 본 발명의 하나의 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 소듐 염이다.
- <311> 본 발명의 하나의 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 리튬 염이다.
- <312> 본 발명의 하나의 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 칼륨 염이다.
- <313> 본 발명에 따른 화합물은 상이한 다형으로 존재할 수 있다는 것을 당업자는 인식할 것이다. 선행기술에 공지된 바와 같이, 다형성은 하나 초과와 "결정" 또는 "다형"종으로 결정화하는 화합물의 능력이다. 다형은 고체 상태의 화합물 분자의 2이상의 상이한 배열 또는 다형을 갖는 화합물의 고형 결정상이다. 어떤 소정의 화합물의 다형은 동일한 화학식 또는 조성물로 정의되고 2개의 상이한 화합물의 결정 구조로서 화학 구조가 뚜렷이 다르다.
- <314> 본 발명에 따른 화합물은 상이한 용매화물 형태, 예를 들어 히드레이트 형태로 존재할 수 있다는 것을 당업자는 추가로 인식할 것이다. 본 발명의 화합물의 용매화물은 또한, 용매 분자가 결정화 과정 중 화합물의 분자의 결정 격자 구조로 혼입될 때, 형성할 수 있다.
- <315> 달리 정의하지 않으면, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 통상 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 모든 공보, 특허 출원, 특허 및 본 명세서의 다른 참조문헌은 그의 전체가 참고로 본 명세

서에 포함되어 있다.

<316> 상충(conflict)의 경우에, 정의를 포함하는 본 명세서는 조절될 것이다. 또한, 물질, 방법 및 예는 단지 설명하기 위한 것이고, 제한하기 위한 것은 아니다.

<317> 용어 "알킬"은 선형, 분지형 또는 고리형 탄화수소 부분을 의미한다. 용어 "알케닐" 및 "알키닐"은 사슬 내에 1개 이상의 이중결합 또는 삼중결합을 갖는 선형, 분지형 또는 고리형 탄화수소 부분을 의미한다. 알킬, 알케닐, 및 알키닐 기의 예는 하기를 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, tert-펜틸, 헥실, 이소헥실, 네오헥실, 알릴, 비닐, 아세틸에닐, 에틸에닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, 이소부테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜테닐, 펜타디에닐, 헥세닐, 헥사디에닐, 헥사트리에닐, 헵테닐, 헵타디에닐, 헵타트리에닐, 옥테닐, 옥타디에닐, 옥타트리에닐, 옥타테트라에닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥세닐, 시클로헥스디에닐 및 시클로헥실. 지적되는 경우, "알킬", "알케닐", 및 "알키닐"은 1개 이상의 수소 원자가 할로젠에 의해 대체되는 할로알킬의 경우, 예를 들어 알킬할라이드의 경우와 같이 임의 치환될 수 있다. 할로알킬의 예는 하기를 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다. 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸, 클로로메틸, 트리플루오로에틸, 디플루오로에틸, 플루오로에틸, 트리클로로에틸, 디클로로에틸, 클로로플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 디클로로플루오로에틸. 할로젠을 제외하고, 지적되는 경우, 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 또한 예를 들어 하기에 의해 임의 치환될 수 있다: 옥소, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $=NO-R_e$, NR_dCOR_e , 카르복시, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, 아지도, 시아노, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, $-N(R_d)C(=NR_e)-NR_fR_g$, 히드록실, 니트로, 니트로소, $-N(R_h)CONR_iR_j$, $S(O)_{0-2}R_a$, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$, 및/또는 NR_aCOOR_b , 여기서, R_a-R_j 는 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 알키닐이다.

<318> 용어 "시클로알킬", 및 "시클로알케닐"은 각각 고리형 탄화수소 알킬 또는 알케닐을 나타내고, 단일고리형(예를 들어, 시클로헥실), 스피로(예를 들어, 스피로 [2.3]헥사닐), 용융(예를 들어, 비시클로[4.4.0]데카닐), 및 다리결친(예를 들어, 비시클로[2.2.1]헵타닐) 탄화수소 부분을 포함하는 것을 의미한다.

<319> 용어 "알콕시", "알케닐옥시", 및 "알키닐옥시"는 각각 알킬, 알케닐 또는 알키닐 부분을 나타내고, 이는 산소 원자를 통해 인접 원자에 공유결합된다. 알킬, 알케닐 및 알키닐 기와 마찬가지로, 지적될 때, 알콕시, 알케닐옥시 및 알키닐옥시 기는 또한 임의 치환될 수 있다. 예를 하기를 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다: 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 네오펜틸옥시, tert-펜틸옥시, 헥실옥시, 이소헥실옥시, 트리플루오로메톡시 및 네오헥실옥시. 알콕시, 알케닐옥시, 및 알키닐옥시 기는 예를 들어 하기에 의해 임의 치환될 수 있다: 할로젠, 옥소, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $-NR_dCOR_e$, 카르복시, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, 아지도, 시아노, $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, 히드록실, 니트로, 니트로소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-N(R_h)CONR_iR_j$, $S(O)_{0-2}R_a$, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $=NO-R_e$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$, 및/또는 NR_aCOOR_b , 여기서, R_a-R_j 는 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 알키닐이다.

<320> 용어 "아릴"은 1개 이상의 벤젠형 고리(즉, 단일고리형 또는 다고리형일 수 있음)를 함유하는 카르보고리형 부분을 나타내고, 지적될 경우, 1개 이상의 치환기로 임의 치환될 수 있다. 예는 하기를 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다: 페닐, 톨릴, 디메틸페닐, 아미노페닐, 아닐리닐, 나프틸, 안트릴, 펜안트릴 또는 비페닐. 아릴 기는 예를 들어 하기에 의해 임의 치환될 수 있다: 할로젠, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $-NR_dCOR_e$, 카르복시, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, 아지도, 시아노, $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, 히드록실, 니트로, 니트로소, $-N(R_h)CONR_iR_j$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, $S(O)_{0-2}R_a$, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$, 및/또는 NR_aCOOR_b , 여기서, R_a-R_j 는 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 알키닐이다.

<321>

<322> 용어 "아르알킬"은 알킬, 알케닐 또는 알키닐에 의해 인접 원자에 부착된 아릴 기를 나타낸다. 아릴 기와 마

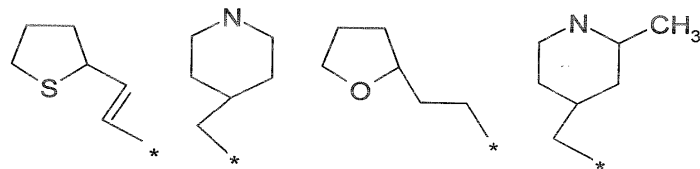
참가지로, 지적될 경우에, 아르알킬 기는 또한 임의 치환될 수 있다. 예는 하기를 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다: 벤질, 벤즈히드릴, 트리틸, 펜에틸, 3-페닐프로필, 2-페닐프로필, 4-페닐부틸 및 나프틸메틸. 지적될 경우, 아르알킬 기는 예를 들어 하기에 의해 임의 치환될 수 있다: 할로젠, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $-NR_dCOR_e$, 카르복시, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, 아지도, 시아노, $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, 히드록실, 니트로, 니트로소, $-N(R_h)CONR_iR_j$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, $S(O)_{0-2}R_a$, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$, 및/또는 NR_aCOOR_b , 여기서, R_a-R_j 는 각각 독립적으로 H, G_{-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 알키닐이다

<323>

용어 "헤테로사이클"은 임의 치환된, 비(非)방향족, 포화 또는 부분 포화를 나타내고, 여기서, 상기 고리형 부분이 산소(O), 황(S) 또는 질소(N)로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자에 의해 방해된다. 헤테로사이클은 단일고리형 또는 다고리형 고리일 수 있다. 예는 하기를 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다: 아제티딘, 디옥솔라닐, 모르폴리닐, 모르폴리노, 옥세타닐, 피페라지닐, 피페리딜, 피페리디노, 시클로펜타피라졸릴, 시클로펜타옥사지닐, 시클로펜타푸라닐. 지적될 경우, 헤테로고리형 기는 예를 들어 하기에 의해 임의 치환될 수 있다: 할로젠, 옥소, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $=NO-R_e$, $-NR_dCOR_e$, 카르복시, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, 아지도, 시아노, $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, 히드록실, 니트로, 니트로소, $-N(R_h)CONR_iR_j$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{7-12} 아르알킬, C_{6-12} 아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, $S(O)_{0-2}R_a$, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{7-10} 아릴알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-10} 알킬옥시, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$, 및/또는 NR_aCOOR_b , 여기서, R_a-R_j 는 각각 독립적으로 H, G_{-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 알키닐이다.

<324>

용어 "헤테로사이클-알킬"은 알킬, 알케닐 또는 알키닐에 의해 인접 원자에 부착된 임의 치환된 헤테로사이클 기를 나타낸다. 5-18원 헤테로사이클-알킬 부분에서, 5-18원은 헤테로사이클 부분 및 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기 모두에 존재하는 원자를 나타낸다는 것으로 이해된다. 예를 들어, 하기 기는 7원 헤테로사이클-알킬에 의해 둘러싸인다(* 는 부착점을 나타냄):



<325>

<326>

지적될 경우, 헤테로사이클-알킬 기는 예를 들어 하기에 의해 임의 치환될 수 있다: 할로젠, 옥소, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $-NR_dCOR_e$, 카르복시, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, 아지도, 시아노, $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, 히드록실, 니트로, 니트로소, $-N(R_h)CONR_iR_j$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, $S(O)_{0-2}R_a$, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{7-10} 아릴알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-10} 알킬옥시, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $=NO-R_e$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$, 및/또는 NR_aCOOR_b , 여기서, R_a-R_j 는 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 알키닐이다.

<327>

용어 "헤테로아릴"은 임의 치환된 방향족 고리형 부분을 나타내고, 여기서, 상기 고리형 부분은 산소(O), 황(S) 또는 질소(N)로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자에 의해 방해된다. 헤테로아릴은 단일고리형 또는 다고리형 고리일 수 있다. 예는 하기를 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다: 아제피닐, 아지리디닐, 아제틸, 디아제피닐, 디티아디아지닐, 디옥사제피닐, 디티아졸릴, 푸라닐, 이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 옥시라닐, 옥사지닐, 옥사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피리딜, 피라닐, 피라졸릴, 피롤릴, 피롤리디닐, 티아트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 테트라지닐, 티아디아지닐, 트리아지닐, 티아지닐, 티오피라닐, 푸로이소옥사졸릴, 이미다조티아졸릴, 티에노이소티아졸릴, 티에노티아졸릴, 이미다조피라졸릴, 피롤로피롤릴, 티에노티에닐, 티아디아졸로피리미디닐, 티아졸로티아지닐, 티아졸로피리미디닐, 티아졸로피리디닐, 옥사졸로피리미디닐, 옥사졸로피리딜, 벤족사졸릴, 벤즈가스티아졸릴, 벤조티아졸릴, 이미다조피라지닐, 푸리닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리디닐, 벤즈가미다졸릴, 인다졸릴, 벤족사티올릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디티올릴, 인돌리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 푸로피리미디닐, 푸로피리딜, 벤조푸

라닐, 이소벤조푸라닐, 티에노피리미디닐, 티에노피리딜, 벤조티에닐, 벤족사지닐, 벤조티아지닐, 퀴나졸리닐, 나프티리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조피라닐, 피리도피리다지닐 및 피리도피리미디닐. 지적될 경우, 헤테로아릴 기는 예를 들어 하기에 의해 임의 치환될 수 있다: 할로젠, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $-NR_dCOR_e$, 카르복시, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, 아지도, 시아노, $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, 히드록실, 니트로, 니트로소, $-N(R_h)CONR_iR_j$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, $S(O)_{0-2}R_a$, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{7-10} 아릴알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-10} 알킬옥시, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$, 및/또는 NR_aCOOR_b , 여기서, R_d-R_j 는 각각 독립적으로 H, G_{4-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 알키닐이다.

<328> 용어 "헤테로아르알킬"은 알킬, 알케닐 또는 알키닐에 의해 인접 원자에 n부착된 임의 치환된 헤테로아릴 기를 나타낸다. 지적될 경우, 헤테로아르알킬 기는 예를 들어 하기에 의해 임의 치환될 수 있다: 할로젠, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $-NR_dCOR_e$, 카르복시, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, 아지도, 시아노, $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, 히드록실, 니트로, 니트로소, $-N(R_h)CONR_iR_j$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, $S(O)_{0-2}R_a$, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{7-10} 아릴알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-10} 알킬옥시, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$, 및/또는 NR_aCOOR_b , 여기서, R_a-R_j 는 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 알키닐이다. 6-18원 헤테로아르알킬 부분에서, 6-18원은 헤테로사이클 부분 및 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기 모두에 존재하는 원자를 나타낸다. 예를 들어, 하기 기는 7원 헤테로아르알킬에 의해 둘러싸인다(*는 부착점을 나타낸다):

<329> "할로젠 원자"는 구체적으로 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이다.

<330> 용어 "아미디노"는 $-C(=NR_d)NR_eR_f$ (여기서, R_d , R_e 및 R_f 는 각각 독립적으로 H, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{6-12} 아릴 및 C_{7-12} 아르알킬로부터 선택되고, 또는 R_e 및 R_f 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 4-10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성함)을 나타낸다.

<331> "구아니디노"는 $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$ (여기서, R_d , R_e , R_f 및 R_g 는 각각 독립적으로 H, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{6-12} 아릴 및 C_{7-12} 아르알킬로부터 선택되고, 또는 R_f 및 R_g 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 4-10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성함)을 나타낸다.

<332> 용어 "아미도"는 $-CONR_dR_e$ 및 $-NR_dCOR_e$ (여기서, R_d 및 R_e 는 각각 독립적으로 H, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{6-12} 아릴 및 C_{7-12} 아르알킬로부터 선택되고, 또는 R_d 및 R_e 는 질소 원자(또는 질소 원자 및 $-NR_dCOR_e$ 경우의 CO 기)와 함께 임의 치환된 4-10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성함)를 나타낸다.

<333> 용어 "아미노"는 1개 이상의 수소 원자를 치환하여 수득한 암모니아의 유도체를 나타내고, $-NR_dR_e$ (여기서, R_d 및 R_e 는 각각 독립적으로 H, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{6-12} 아릴 및 C_{7-12} 아르알킬로부터 선택되고, 또는 R_d 및 R_e 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 4-10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성함)을 포함한다.

<334> 용어 "술폰아미도"는 $SO_2NR_dR_e$, 및 $-NR_dSO_2R_e$ (여기서, R_d 및 R_e 는 각각 독립적으로 H, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{6-12} 아릴 및 C_{7-12} 아르알킬로부터 선택되고, 또는 R_d 및 R_e 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 4-10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성함)을 나타낸다.

<335> 황 원자가 존재할 때, 황 원자는 상이한 산화 레벨, 즉, S, SO, 또는 SO_2 일 수 있다. 모든 그와 같은 산화 레벨은 본 발명의 범위 내이다.

<336> 용어 "독립적으로"는 치환기가 각 항목에 대해 동일 또는 상이한 정의일 수 있다는 것을 의미한다.

<337> 치료에 사용하기에 필요한 본 발명의 화합물의 양은 선택된 특정 화합물에 따라 변할 뿐만 아니라 투여 경로, 치료가 필요한 상태의 본성, 및 환자의 연령 및 상태에 따라 변할 것이고, 담당 의사 또는 수의사의 자유재량에 달려있다는 것을 인정할 것이다. 그러나, 일반적으로 복용량은 약 0.1 ~ 약 750 mg/kg/day 의 범위, 예를 들

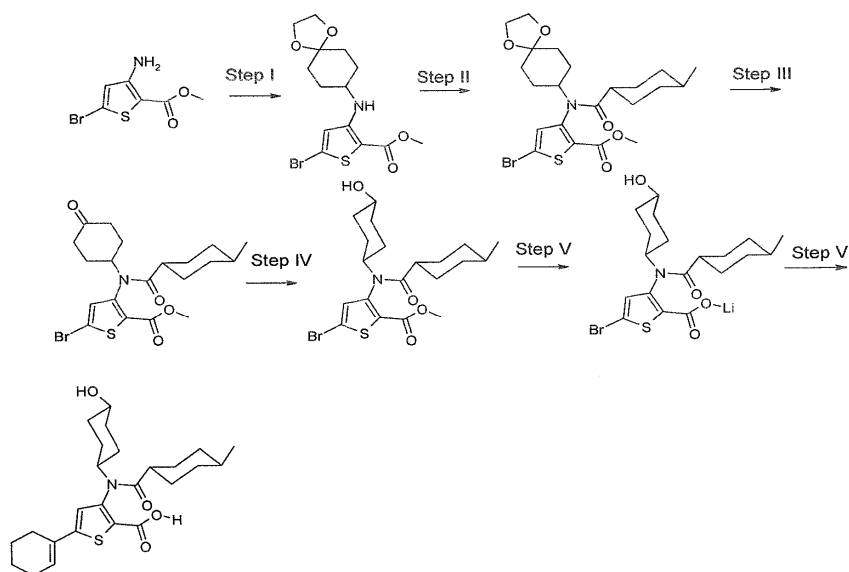
어, 0.5 ~ 60 mg/kg/day 의 범위, 또는, 예를 들어, 1 ~ 20 mg/kg/day 의 범위일 것이다.

- <338> 원하는 복용량은 편리하게는 단일 복용, 또는 적당한 간격으로 나누어서, 예를 들어, 1일에 2회, 3회, 4회 또는 그 이상으로 제공될 수 있다.
- <339> 화합물은 편리하게는 단위 복용 형태로 투여된다: 예를 들어 단위 복용 형태에 대해 10 ~ 1500 mg, 편리하게는 20 ~ 1000 mg, 가장 편리하게는 50 ~ 700 mg 의 활성 성분을 함유한다.
- <340> 이상적으로 활성 성분은 약 1 ~ 약 75 μ M, 약 2 ~ 50 μ M, 약 3 ~ 약 30 μ M 의 화합물의 피이크 플라즈마 농도를 달성하기 투여되어야 한다. 이는 임의의 염수 내의 활성 성분 0.1 ~ 5% 의 정맥 주사, 또는 활성 성분 약 1 ~ 약 500 mg 을 함유하는 볼러스(bolus)로서 구강 투여에 의해 달성될 수 있다. 바람직한 혈액 레벨은 약 0.01 ~ 약 5.0 mg/kg/hour 을 제공하기 위해 연속 주입 또는 약 0.4 to 약 15 mg/kg 의 활성 성분을 함유하는 간헐 주입에 의해 유지될 수 있다.
- <341> 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 동일한 바이러스에 대해 활성인 제2 치료제와 결합하여 사용될 때, 각 화합물의 복용량은 화합물이 단독으로 사용될 때와 동일하거나 상이할 수 있다. 적당한 복용량은 당업자가 쉽게 인식할 것이다.
- <342> 치료에 사용하기 위해 본 발명의 화합물은 원료로서 투여될 수 있지만, 약학 조성물로서 활성 성분을 제공하는 것이 바람직하다. 따라서 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 및 임의의 다른 치료 및/또는 예방 성분과 함께 포함하는 약학 조성물을 추가로 제공한다. 담체(들)은 제형의 다른 성분과 상용성이 있고 수용자에 유해하지 않다는 의미에서 "허용가능한" 것 이어야 한다.
- <343> 약학 조성물은 구강, 직장, 비강, 국소(뺨 안쪽 및 혀 아래 포함), 경피투과, 질내 또는 비경구(육내, 피하내 및 정맥내 포함) 투여에 적합하거나 흡입 또는 주입에 의한 투여에 적합한 것을 포함한다. 제형은, 필요에 따라 편리하게는 별개의 복용 단위로 제공될 수 있고 제약 기술에 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 화합물을 액체 담체 또는 미세 고형 담체 또는 이들 모두와 혼합한 다음, 필요에 따라 원하는 생성물을 원하는 제형으로 형상화하는 단계를 포함한다.
- <344> 구강 투여에 적합한 약학 조성물은 편리하게는 하기로써 제공될 수 있다: 별개의 단위, 예컨대 캡슐, 캐세이(cachet) 또는 정제, 각각은 소정량의 활성 성분을 함유하고 있음; 분말 또는 과립; 용액, 서스펜션 또는 에멀전. 활성 성분은 또한 볼러스(bolus), 연약(煉藥) 또는 페이스트로서 제공될 수 있다. 구강 투여용 정제 및 캡슐은 종래의 부형제, 예컨대 결합제, 충전제, 윤활제, 붕해제, 또는 습윤제를 함유할 수 있다. 정제는 선행 기술에 공지된 방법으로 코팅될 수 있다. 구강 액형 제제는 예를 들어 수성, 또는 유성 서스펜션, 용액, 에멀전, 시럽 또는 엘릭시드(elixir) 형태일 수 있고, 또는 사용 전에 물 또는 다른 적당한 비클(vehicle)과 구성하기 위한 건조 생성물로서 제공될 수 있다. 그와 같은 액형 제제는 종래의 첨가제, 예컨대 현탁화제, 에멀전화제, 비(非)수성 비클(식용성 오일을 포함할 수 있음), 또는 보존제를 함유할 수 있다.
- <345> 본 발명에 따른 화합물은 또한 비경구 투여용(예를 들어, 주사, 예를 들어 볼러스(bolus) 주사 또는 연속 주입)으로 제형될 수 있고, 단위 복용 형태로, 앰플, 프리필드시린지(pre-filled syringes), 보존제가 첨가된 소량 주입 또는 다회 복용 용기 내에 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 우성 비클 내에 서스펜션, 용액 또는 에멀전과 같은 형태일 수 있고, 제형 제제, 예컨대 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 살균 고형물의 무균 분리 또는 적당한 비클, 예를 들어, 살균의 파이로겐프리(pyrogen-free) 물과의 구성을 위한, 용액으로부터의 냉동 건조로 수득한 분말 형태일 수 있다.
- <346> 표피에의 국소 투여를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 연고, 크림 또는 로션으로서, 또는 경피투과 패치로서 제형될 수 있다. 그와 같은 경피투과 패치는 투과 강화제, 예컨대, 리날룰(linalool), 카르바크롤(carvacrol), 티몰(thymol), 시트랄(citral), 멘톨(menthol) 및 t-아네톨(anethole)을 함유할 수 있다. 연고 및 크림은 예를 들어 적당한 증점제 및/또는 겔화제와 더불어 수성 또는 유성 기재(基材)와 함께 제형될 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 기재와 함께 제형될 수 있고, 통상 또한 1종 이상의 에멀전화제, 용해제, 분산제, 현탁제, 증점제 또는 착색제를 함유할 것이다.
- <347> 구강 내의 국소 투여에 적합한 조성물은 하기를 포함한다: 풍미 기재, 통상 수크로스, 및 아카시아 또는 트라카칸스 내에 활성 성분을 포함하는 정제(lozenge); 불활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아 내에 활성 성분을 포함하는 파스틸(pastille); 및 적당한 액형 담체 내에 활성 성분을 포함하는 구강세

정제.

- <348> 담체가 고형인 직장 투여에 적합한 약학 조성물은 예를 들어 단위 복용 좌제로서 제공된다. 적당한 담체는 코코아 버터, 및 선행기술에 통상 사용된 다른 물질을 포함하고, 좌제는 활성 화합물과 연성 또는 용융 담체(들)과의 혼합, 그 다음 냉각 및 금형 내에서의 형상화에 의해 편리하게 형성될 수 있다.
- <349> 질내 투여에 적합한 조성물은 활성 성분에 추가하여 그와 같은 선행기술의 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이로서 제공될 수 있다.
- <350> 비강내 투여를 위해 본 발명의 화합물은 액형 스프레이 또는 분산성 분말로서 또는 드롭(drop) 형태로 사용될 수 있다. 드롭은 1종 이상의 분산제, 용해제 또는 현탁제를 함유하는 수성 또는 비수성 기재와 함께 제형될 수 있다. 액체 스프레이는 편리하게는 가압 팩으로부터 전달된다.
- <351> 흡입에 의한 투여를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 인서플레이터(insufflator), 노블라이저(nebulizer) 또는 가압 팩, 또는 에어로졸 스프레이를 전달하는 다른 종래의 수단으로부터 편리하게 전달된다. 가압 팩은 적당한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적당한 가스를 포함할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우에, 복용 단위는 밸브에 측정량을 전달함으로써 결정될 수 있다.
- <352> 대안적으로, 흡입 또는 주입에 의한 투여를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 건조 분말 조성물, 예를 들어 화합물과 적당한 분말 기재, 예컨대 락토스 또는 진분의 분말 혼합물 형태일 수 있다. 분말 조성물들을 단위 복용 형태, 예를 들어, 캡슐 또는 카트리지 또는 예를 들어, 젤라틴 또는 블리스터(blisters) 팩(분말이 흡입기 또는 주입기의 도움으로 투여될 수 있음)으로 제공될 수 있다.
- <353> 필요에 따라, 활성 성분의 지속 방출을 제공하기 위해 채택된 상기 제형을 적용할 수 있다.
- <354> 하기 일반 도식 및 실시예는 본 발명의 다양한 구현예를 설명하기 위해 제공한 것이지, 발명의 범위를 제한하는 것을 이해해서는 안 된다. 본 발명의 다른 화합물은 하기 실시예에 사용된, 일반적으로 또는 구체적으로 기재된 반응물 및/또는 조작 조건을 대용하여 얻을 수 있다는 것을 당업자는 인식할 것이다. 티오펜 화합물을 얻는 합성 방법은 또한 특허 출원 W002/100851, US 2004-0116509, W02004/052885, US 2005-0009804, W02004/052879 및 US 2004-0192707 에 기재되어 있고 그의 명세서는 참고로 본 명세서에 포함되어 있다.
- <355> 상기 및 하기 실시예에서, 모든 온도는 °C 로 보정되어 있지 않고, 달리 지시하지 않으면, 모든 부 및 % 는 중량에 의한다.
- <356> 하기 약어는 다음과 같이 사용될 수 있다:
- | | | |
|-------|-------|-------------------|
| <357> | DCC | 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 |
| <358> | DCE | 1,2-디클로로에탄 |
| <359> | DCM | 디클로로메탄 |
| <360> | DIPEA | N,N-디이소프로필에틸아민 |
| <361> | DMF | N,N-디메틸포름아미드 |
| <362> | HaI | 할로젠 |
| <363> | LAH | 리튬 알루미늄 하이드록사이드 |
| <364> | MeOH | 메탄올 |
| <365> | TFA | 트리플루오로아세트산 |
| <366> | THF | 테트라히드로푸란 |
| <367> | LDA | 리튬 디이소프로필아미드 |
- <368> HPLC 에 의한 정제 모두는, 5 μ m 입자로 채워진 역상 C18 칼럼을 사용하여 수행되었다. 칼럼 직경은 19 mm 및 길이는 100 mm 였다. 용출액은 3 mM HCl 농도를 갖는 아세토니트릴 및 물의 적당한 구배였다.
- <369> **실시예 1:**

<370> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #1)의 제조



<371>

<372> 단계 I

<373> 건조 THF(21 ml) 중 3-아미노-5-브로모-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(17.0 g, 72.0 mmol)의 서스펜션을 1,4-시클로헥산디온 모노에틸렌 케탈(11.3 mg, 72.0 mmol)로 처리한 다음, 디부틸 주석 디클로라이드(1.098 gr, 3.6 mmol)로 처리했다. 5분 후, 페닐 실란(9.74 ml, 79.2 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 농축 후, 잔류물을, NaHCO₃, 그 다음 염수로 세정한 EtOAc 에 용해시켰다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 미정제 물질을 헥산(500 ml) 에서 회석했다. 여과 후, 모액을 건조 증발시켜 5-브로모-3-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일아미노)-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(24.79 g, 92% 수율)을 얻었다.

<374> ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz):6.90(br s, 1H), 6.65(s, 1H), 3.95(s, 4H), 3.78(s, 3H), 3.35(m, 1H), 2.00(m, 2H), 1.80(m, 2H), 1.65(m, 4H).

<375> 단계 II

<376> A - 트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산 클로라이드의 제조

<377> 옥살릴 클로라이드(DCM 중 2M, 117 ml)을 DCM(33 ml) 및 DMF(0.1 ml) 중 트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산 (16.6 g, 117 mmol)의 서스펜션에 적가하고, 반응 혼합물을 3시간 실온에서 교반했다. DCM 을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 DCM 으로 공증발시켰다. 잔류물을 톨루엔에 용해시켜서 1M 용액을 만들었다.

<378> B - 목적 화합물의 제조

<379> 트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산 클로라이드의 1M 용액을 톨루엔(25 ml) 중 5-브로모-3-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(24.79 g, 65 mmol)의 용액을 첨가한 다음, 피리딘 (5.78 ml, 71.5 mmol)을 첨가했다. 그 다음, 수득한 혼합물을 16시간 동안 환류에서 교반했다. 반응 혼합물을 톨루엔(60 ml) 으로 회석하고, 5℃ 로 냉각했다. 피리딘(12 ml) 및 MeOH(5.6 ml)의 첨가 후, 혼합물을 2시간 동안 5℃ 에서 교반했다. 백색 서스펜션을 여과 제거하고, 톨루엔을 모액에 첨가했다. 유기 층을 10 % 시트르산, aq. 포화 NaHCO₃ 으로 세정하고, 건조하고(Na₂SO₄), 농축했다. 잔류물을 비등 헥산(1500 ml) 에서 분쇄했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각했다. 반응 플라스크를 빙욕에 함침시키고, 30분 동안 교반하고; 백색 고형물을 여과 제거하고, 차가운 헥산(225 ml) 으로 세정했다. 고형물을, 용출액으로서 20% EtOAc:헥산을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 화합물 5-브로모-3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(10.5g, 32%)을 얻었다.

<380> ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz):6.84(s, 1H), 4.62(m, 1H), 3.90-3.82(m, 4H), 3.80(s, 3H), 1.92-1.81(m, 2H), 1.77-

1.11(m, 14H), 1.79(d, 3H), 0.77-0.59(m, 2H).

<381> 단계 III

<382> 5-브로모-3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸시클로헥산-카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(8.6g, 17 mmol)을 테트라히드로푸란(100 ml)에 용해시키고, 3N HCl 용액(50 ml)로 처리했다. 반응물을 40℃ 에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc 에 용해시키고 aq. sat. NaHCO₃ 용액으로 세정했다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 5-브로모-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 고형물(7.4 g, 95%)로서 수득했다.

<383> 단계 IV

<384> 50 ml 의 MeOH 중 5-브로모-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(5.9 g, 12.9 mmol)의 차가운(00C) 용액에 포지티브 N₂ 하에서 NaBH₄(250mg, 6.4 mmol, 0.5 eq.)을 적가했다(약 30 분). 첨가가 완결된 후, TLC 헥산:EtOAc = 1:1)로 반응 완결을 체크했다. 10 ml 의 HCl 2% 을 첨가하고, 15분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 건조했다. 반응 혼합물을 물(25 ml)로 만회하고 EtOAc 로 추출했다. 유기상을 조합하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 농축 건조했다.

<385> 잔류물을, 용출액으로서 EtOAc:헥산을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산-카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(4.5 g, 77% 수율)을 고형물로서 얻었다.

<386> 단계 V

<387> 5-브로모-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산-카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(3.0g, 6.68 mmol)을 THF:메탄올:H₂O(50 ml)의 3:2:1 혼합물에 용해시키고 LiOH·H₂O(8.0 ml, 8.0 mmol)의 1 N 용액으로 처리했다. 60 °C 에서 2시간의 교반 후, 반응 혼합물을 증발 건조하고, 다음 단계를 위해 사용했다.

<388> 단계 VI

<389> DME(40.0 mL) 및 2M aqueous Na₂CO₃(20.0 mL)의 혼합물 중 5-브로모-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실레이트(2.8g, 6.3 mmol) 및 시클로헥-1-일보론산(1.18 g, 9.4 mmol)의 용액을 Pd(PPh₃)₄(145 mg, 0.126 mmol)로 처리했다. 반응물을 환류에서 0.25시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 수층을 분리하고, EtOAc 로 세정하고, 셀라이트 상에서 여과했다. 이 용액을 1 N HCl 수용액으로 pH 4 로 산성화했다. 백색 고형물을 여과했다. 이 잔류물을, 용출액으로서 CH₂Cl₂:MeOH 을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(2.3 g, 82%)을 얻었다.

<390> ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ [ppm] 6.8(s, 1H), 6.4-6.3(bs, 1H), 4.45-4.30(m, 1H), 3.35(m, 1H), 2.5-2.30(m, 2H), 2.30-2.15(m, 2H), 2.15-2.0(m, 1H), 1.98-1.42(m, 14H), 1.42-1.20(m, 5H), 1.1-0.9(m, 1H), 0.8(d, J=6.5 Hz, 3H), 0.65-0.48(m, 2H).

<391> 본질적으로 상기와 동일한 과정으로 화합물을 제조할 수 있다:

<392> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[이소프로필-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #7)

<393> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #8)

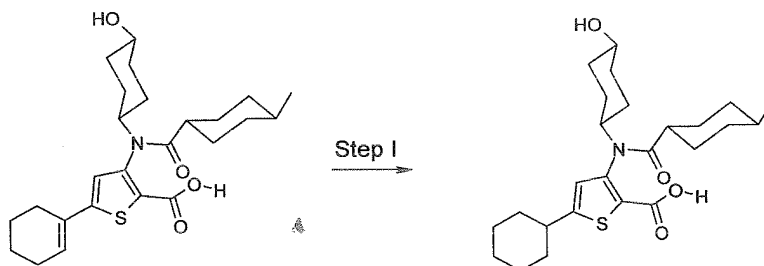
<394> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(2,4-디클로로-벤조일)-이소프로필-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #15)

<395> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-히드록시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #16)

- <396> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(2,4-디클로로벤조일)-이소프로필-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #31)
- <397> 5-브로모-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산-카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #144)
- <398> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[메틸-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #37)
- <399> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4,4-디메틸-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #38)
- <400> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(3-메틸-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #39)
- <401> 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #35)
- <402> 3-[이소프로필-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산(화합물 #43)

<403> **실시예 2 :**

<404> **5-시클로헥실-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #2)의 제조**



- <405>
- <406> 단계 I
- <407> 건조 MeOH(1 ml) 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(22 mg, 0.05mmol)의 용액에 목탄상 팔라듐 10%(3 mg)을 첨가했다. 수득한 반응 혼합물을 H₂ 분위기 하에 위치시키고, 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 셀라이드 상에서 여과하고, 증발 건조했다. 미정제 생성물을, 용출액으로서 CH₂Cl₂:MeOH hex산을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 5-시클로헥실-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(7 mg, 32%)을 얻었다.
- <408> 본질적으로 상기 과정으로 하기 화합물을 제조할 수 있다:
- <409> 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #93)
- <410> 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #116)
- <411> 5-(시스/트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #85)
- <412> 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-옥소-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산(화합물 #86)
- <413> 5-시클로헥틸-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #6)
- <414> 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #21)

<415> 5-시클로헥실-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #112)

<416> 5-(시스/트랜스-4-플루오로-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #137)

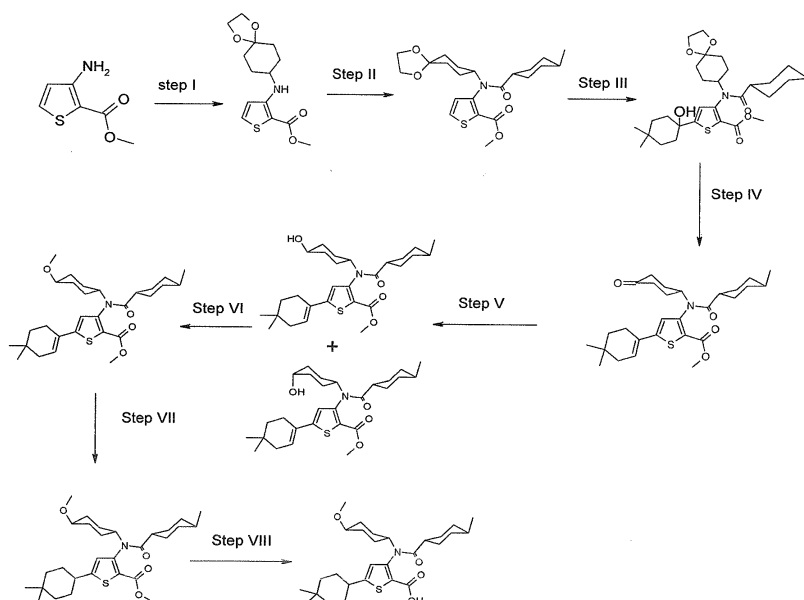
<417> 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #64)

<418> 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(트랜스-4-메틸-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산(화합물 #77)

<419> 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(시스-4-메틸-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산(화합물 #78)

<420> **실시예 3 :**

<421> **5-(4,4-디메틸시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]티오펜-2-카르복실산(화합물 #21)의 제조**



<422>

<423> 단계 I :

<424> 건조 THF(9 ml) 중 3-아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(5.0 g, 31.85 mmol)의 서스펜션을 1,4-시클로헥산디온 모노에틸렌 케탈(5.0 g, 32.05 mmol)로 처리한 다음, 디부틸주석 디클로라이드(482 mg, 1.59 mmol)로 처리했다. 5분 후, 페닐 실란(4.3 mL, 34.96 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 농축 후, 잔류물을 EtOAc 에 용해시키고, NaHCO₃, 그 다음 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축했다. 잔류물을, 용출액으로서 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(1,4-디옥사-스피로[4.5]덱크-8-일아미노)-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(4.5 g, 47% 수율)을 얻었다.

<425> 단계 II :

<426> A - 트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산 클로라이드의 제조 :

<427> 옥살릴 클로라이드(디클로로메탄 중 2M, 17 mL)을 디클로로메탄(5 mL) 및 DMF(0.1 mL) 중 트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산(2.3 g, 16.2 mmol)의 서스펜션에 적가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반했다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여 차후 반응에 직접 사용되는 미정제 염화산을 얻었다.

<428> B - 트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산 클로라이드를 톨루엔(18 mL) 중 3-(1,4-디옥사-스피로[4.5]덱크-8-일아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(2.4 g, 8.08 mmol)의 용액에 첨가한 다음, 피리딘(0.7 mL)에 첨가했

다. 그 다음, 수득한 혼합물을 16시간 동안 환류에서 교반했다. 반응 혼합물을 톨루엔(7 mL) 으로 희석하고 5 °C 로 냉각했다. 피리딘 1.5 mL) 및 MeOH(0.8 mL)의 첨가 후, 혼합물을 2시간 동안 5 °C 에서 교반했다. 백색 고형물을 여과하고, 톨루엔으로 세정했다. 여과물을 10 % 시트르산, aq. NaHCO₃, 으로 세정하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 농축했다. 고형물을, 용출액으로서 20% EtOAc:헥산 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]텍크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(2.3 g, 68%)을 얻었다.

<429> 단계 III:

<430> 디이소프로필아민(5.75 g, 56.8 mmol) 및 건조 THF(58 ml)을 건조 500 mL 3목 둥근바닥 플라스크에 질소 하에서 첨가했다. 용액을 -40 °C 로 냉각하고 nBuLi(39 mL, 47.4 mmol) 을, 내부 온도 - 40 °C 을 유지하면서 서서히 첨가했다. 15 분 후, THF(70 mL) 중 3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]텍크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(10.0 g, 23.7 mmol)의 서스펜션을, 내부 온도 -40 °C 을 유지하면서 적가했다. -40 °C 에서 30분 후, 4,4-디메틸-시클로헥사논(5.88 g, 47.7 mmol)을 한번에 첨가하고, -40 °C 에서 30분 동안 첨가했다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 로 급랭시키고, 분할하고, 수성상을 EtOAc 로 추출했다. 결합된 유기상을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 증발하여, 어떤 정제없이 차후 단계를 위해 사용되는 미정제 3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]텍크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(1-히드록시-4,4-디메틸-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(14.4 g)을 얻었다.

<431> 단계 IV:

<432> 건조 톨루엔(50 mL) 중 3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]텍크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(1-히드록시-4,4-디메틸-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(14.4 g, 이전 단계)의 용액에 실온에서 트리플루오로아세트산(50 mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 90분 동안 첨가했다. 물(1.28 g, 71.1 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 90분 동안 첨가했다. 반응 혼합물을 증발 건조하고, EtOAc 로 추출하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정했다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 증발하여, 어떤 정제없이 차후 단계에 사용되는 미정제 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(13.3 g)을 얻었다.

<433> 단계 V:

<434> 195 ml 의 MeOH 중 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(13.3 g, 이전 반응)의 용액에 0 °C 에서 NaBH₄(450 mg, 11.9 mmol)을 적가했다. 반응 혼합물을 1시간 동안 0 °C 에서 교반했다. 반응 완결 후, HCl(1N)을 서서히 첨가했다. 혼합물을 증발 건조하고, 잔류물을 EtOAc 및 물에서 분할했다. 수성상을 추출하고(3×), 결합된 유기상을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발 건조했다. 잔류물을, 용출액으로서(30:70) EtOAc:헥산을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(5155 mg)을 고형물로서 그리고 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(시스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(789 mg)을 고형물로서 얻었다. 단계 III, IV 및 V 의 총수율은 51% 였다.

<435> 단계 VI:

<436> 건조 DMF(20 mL) 중 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(2.0 g, 4.1 mmol) 및 메틸 이오다이드(7.6 mL, 123 mmol)의 용액에 0 °C 에서 NaH(오일 중 60% 서스펜션, 328 mg, 8.2 mmol)을 적가했다. 반응 혼합물을 90 분 동안 0 °C 에서 질소 하에서 교반했다. 반응 혼합물을 수성 HCl(2N)의 첨가로 급랭시켰다. EtOAc 에 의한 추출 후, 유기 분획을 물로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을, 용출액으로서 헥산-EtOAc(80:20)을 사용하는 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸

에스테르 950 mg(46%)을 고형물로서 얻었다.

<437> 단계 VII :

<438> 메탄올(25 mL) 중 5-(4,4-디메틸시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로-헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로 헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(950 mg, 1.89 mmol)의 용액에 목탄상 팔라듐 10%(100 mg)을 첨가했다. 수득한 반응 혼합물을 H₂ 분위기 하에 정치시키고, 실온에서 20시간 동안 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 여과물을 농축하고, 그 다음, 건조 증발시켜 어떤 정제없이 차후 단계에 사용되는 5-(4,4-디메틸시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(890 mg, 93%)를 얻었다.

<439> 단계 VIII:

<440> 5-(4,4-디메틸시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(890 mg, 1.76 mmol)을 THF:메탄올:H₂O(50 mL)의 3:2:1 혼합물에 용해시키고, LiOH·H₂O(5.29 mL, 5.29 mmol)의 1N 용액으로 처리했다. 2시간 동안 60°C 에서 교반한 후, 반응 혼합물을 증발 건조하고, 물에 현탁했다. 반응 혼합물을 pH 3 으로 산성화했다. EtOAc 에 의한 추출 후, 유기 분획을 물로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을, 용출액으로서 CH₂Cl₂:MeOH(90:10)을 사용하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸시클로헥산-카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(535 mg, 58%)을 고형물로서 얻었다.

<441> 본질적으로 상기 과정을 사용하고 상이한 케톤을 대용하여 하기 화합물을 제조할 수 있다:

<442> 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(시스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #17)

<443> RS-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-5-(2-메틸-시클로헥스-2-에닐)-티오펜-2-카르복실산(화합물 #58)

<444> RS-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-5-(6-메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산(화합물 #59)

<445> RS-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(6-메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산(화합물 #60)

<446> RS-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(5-메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산(화합물 #61)

<447> 5-(5,5-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #138)

<448> 5-비시클로[2.2.1]헵트-2-엔-2-일-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #28)

<449> 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #20)

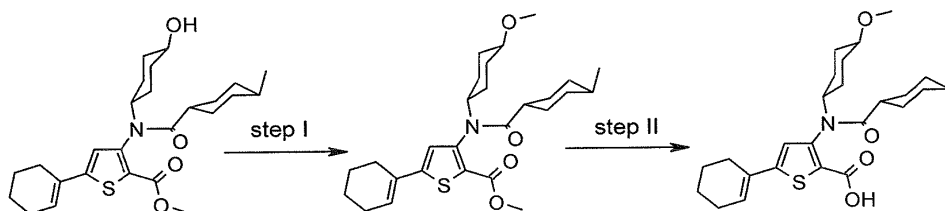
<450> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #8)

<451> 3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-트리플루오로메틸-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산(화합물 #108)

<452> 3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-트리플루오로메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산(화합물 #124)

<453> 실시예 4:

<454> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 # 12)



단계 I:

건조 DMF 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(1.007 g, 2.19 mmol)의 용액에 이오도메탄(4.10 ml, 65.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0℃ 로 냉각하고, NaH(오일 중 60% 서스펜션, 175 mg, 4.38 mmol)을 5분 동안 나누어서 첨가했다. 혼합물을 0℃ 에서 1시간 40분 동안 교반하고, 물의 첨가로 급랭하고, 2N HCl 로 산성화했다. 혼합물을 CH₂Cl₂ 로 희석하고, 염수로 세정하고, 유기 분획을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을, 헥산 중 0→50% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(857 mg, 83%)을 얻었다.

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 13.1-13.0(bs, 1H), 6.96(s, 1H), 6.41(s, 1H), 4.31-4.24(m, 1H), 3.12(s, 3H), 2.90-2.84(m, 1H), 2.42-2.20(m, 2H), 2.15(m, 2H), 1.98-1.78(m, 4H), 1.68-1.64(m, 2H), 1.58-1.35(m, 8H), 1.21-1.02(m, 5H), 0.87-0.77(m, 1H), 0.72(d, J=6.5 Hz, 3H), 0.63-0.46(m, 2H)

단계 II:

단계 I 로부터의 메틸 에스테르를 상기(실시예 3, 단계 VIII)에 기재된 바와 같이 가수분해하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 고형물로서 얻었다.

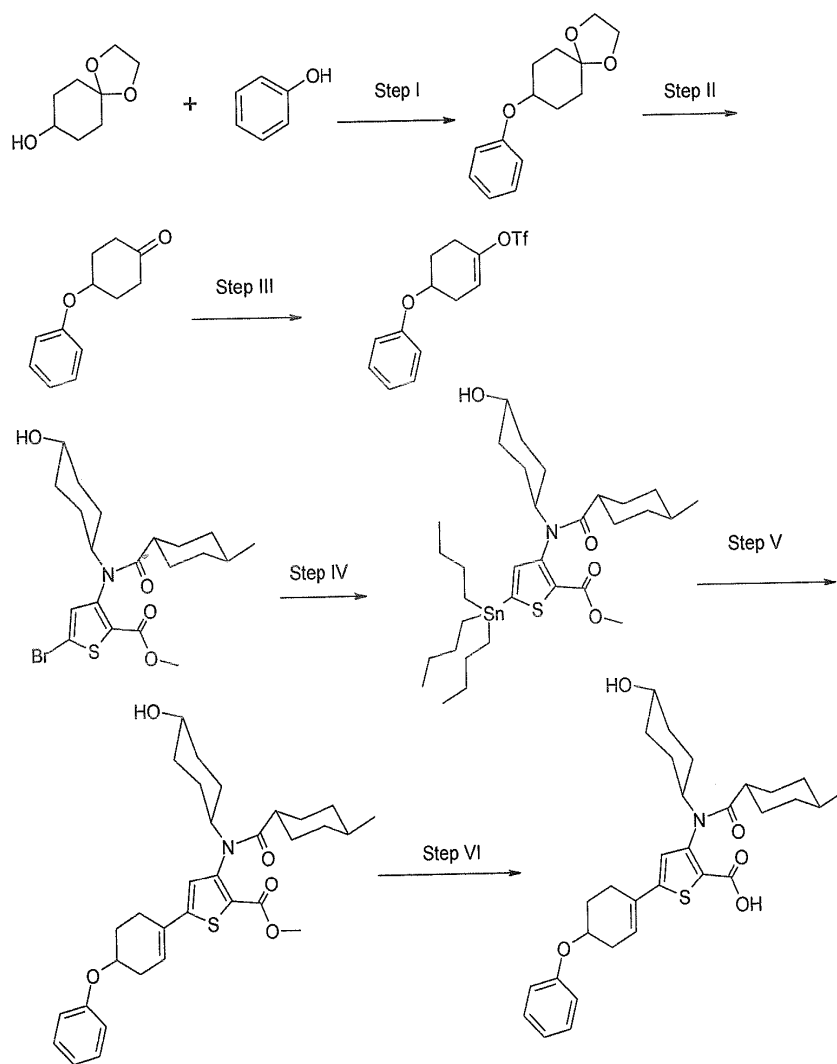
본질적으로 상기 과정으로 하기 화합물을 제조할 수 있다 :

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-메톡시-시클로헥실)-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #23)

3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #145)

실시예 5 :

3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-페녹시-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산(화합물 #33)



단계 I :

15 ml 의 THF 중 1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸-8-올(1.85 mg, 11.70 mmol), 페놀(1.0 g, 10.64 mmol), PPh_3 (3.07 g, 11.70 mmol)의 용액에 0℃ 에서 디이소프로필 아조디카복실레이트(6ml, 11.70 mmol, 톨루엔 중 40%)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반했다. 과량의 THF 을 회전식 증발기에서 제거하고, 잔류물을, 에틸 아세테이트 및 헥산(1:19)을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 8-페녹시-1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸(1.3 g, 52%)을 고형물로서 얻었다.

단계 II :

THF(12 mL) 중 화합물 8-페녹시-1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸(2.0 g, 8.55 mmol)의 용액에 3N HCl(수성, 12 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃ 에서 3시간 동안 교반했다. 과량의 THF 을 회전식 증발기에서 제거하고, 미정제 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할했다. 유기 층을 분리하고, 건조하고(Na_2SO_4), 농축했다. 잔류물을, 에틸 아세테이트 및 헥산(1:4)을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 4-페녹시-시클로헥사논(900 mg, 56%)을 백색 고형물로서 수득했다.

단계 III :

-78℃ 로 냉각된 THF(2 mL) 중 4-페녹시-시클로헥사논(100 mg, 0.53 mmol)의 용액에 리튬 헥사메틸디실라잔(0.6 mL, 0.58 mmol, THF 중 1M)을 첨가하고, 수득한 용액을 2시간 동안 교반했다. N-페닐-비스(트리플루오로-메탄술폰아미드)(282 mg, 0.79 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 정치했다. 교반을 밤새 계속하고, 용매를 제거하고, 잔류물을, 에틸 아세테이트 및 헥산(1:4)을 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 트리플루오로-메탄술폰산 4-페녹시-시클로헥스-1-에닐 에스테르(120 mg, 71%)을 시럽으로서 수득했다.

단계 IV :

<475>

<476>

<477>

<478>

중

<479>

<480>

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10:

Step I: A thienothiopyran derivative with a tert-butyl ester and a cyclohexyl group reacts to form an intermediate with a piperidine ring and a cyclohexyl group.

Step II: The intermediate reacts to form a thienothiopyran derivative with a piperidine ring and a cyclohexyl group.

Step III: The intermediate reacts to form the final product, compound 10, which is a thienothiopyran derivative with a piperidine ring and a cyclohexyl group.

<481>

<482>

<483>

- 65 -

mmol)의 용액을 실온에서 N_2 분위기 하에서 4시간 동안 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화 $NaHCO_3$ 사이에서 분할했다. 유기 층을 분리하고, 건조하고(Na_2SO_4), 농축했다. 잔류물을, 용출액으로서 메탄올, 클로로포름 및 트리에틸 아민(10:89:1)을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(1.5 g, 80%)을 고형물로서 얻었다.

단계 II :

DMF(2 mL) 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(100 mg, 0.23 mmol) 및 2-이오도-1,1-디플루오로에탄(53 mg, 0.45 mmol)의 용액에 NaH(18 mg, 0.45 mmol, 60%)을 0°C 에서 N_2 분위기 하에서 첨가했다. 반응 혼합물을 60°C 에서 7시간 동안 교반했다. 과량의 NaH 을 물로 급랭시키고, 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할했다. 유기 층을 분리하고, 건조하고(Na_2SO_4), 농축했다. 잔류물을, HPLC 로 정제하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[[1-(2,2-디플루오로-에틸)-피페리딘-4-일]-[트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(43 mg, 38%)을 백색 고형물로서 수득했다.

단계 III :

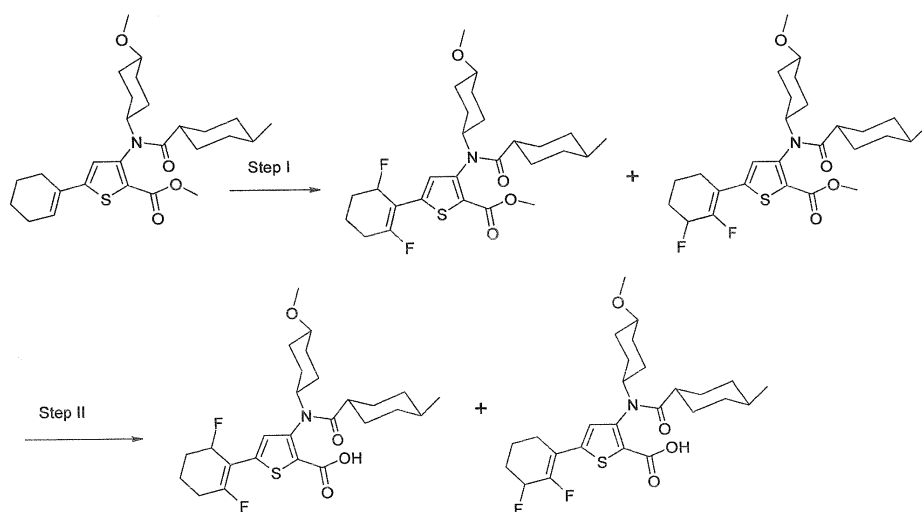
THF:H₂O:MeOH(3:1:2)(1 mL) 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[[1-(2,2-디플루오로-에틸)-피페리딘-4-일]-[트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐) 아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(40 mg, 0.08 mmol)의 교반 용액에 물(1N) 중 LiOH(0.16 mL, 0.16 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 70°C 에서 5시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하 회전식 증발기에서 농축하고, 잔류물을 0.1 N HCl 의 용액으로 처리하고, EtOAc 에서 추출했다. EtOAc 층을 Na_2SO_4 상에서 건조했다. 감압하 회전식 증발기에서 용매를 여과, 제거한 다음, HPLC 정제를 수행하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[[1-(2,2-디플루오로-에틸)-피페리딘-4-일]-[트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(9.0 mg, 39%)을 폼으로서 수득했다.

마찬가지로, 하기를 합성했다.

5-(시클로헥스-1-에닐-3-[[1-(2-플루오로-에틸)-피페리딘-4-일]-[트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #139)

실시예 7 :

5-(2,6-디플루오로-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물#119) 및 5-(2,3-디플루오로-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #120)



단계 I :

아세트니트릴(2 mL) 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르

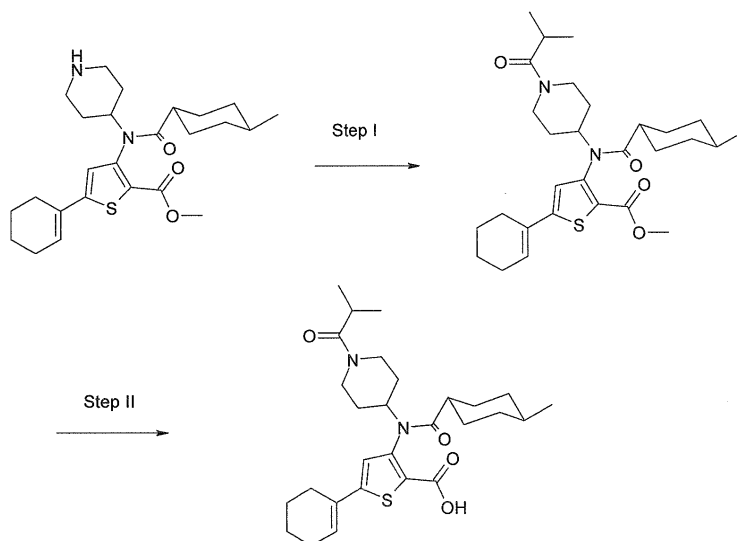
보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(100 mg, 0.21 mmol)의 용액에 selectfluor™ 염화 시약을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을, 에틸 아세테이트 및 헥산(1:1)을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(2,6-디플루오로-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 및 5-(2,3-디플루오로-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 혼합물(83 mg, 78%)로서 시럽으로서 수득했다.

단계 II :

THF:H₂O:MeOH(3:1:2)(2 mL) 중 5-(2,6-디플루오로-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 및 5-(2,3-디플루오로-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(83 mg, 0.16 mmol)의 용액에 물(1N) 중 LiOH(0.5 ml, 0.5 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 70℃ 에서 5시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하 회전식 증발기에서 농축하고, 잔류물을 0.1 N HCl 의 용액으로 처리하고, EtOAc 에서 추출했다. EtOAc 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조했다. 감압하 회전식 증발기에서 용매를 여과, 제거한 다음, HPLC 정제를 수행하여 5-(2,6-디플루오로-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(3mg) 및 5-(2,3-디플루오로-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(3 mg)을 총 8% 분리 수율로 얻었다.

실시예 8 :

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1-이소부틸릴-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #141)



단계 I:

디클로로메탄(3 mL) 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(100 mg, 0.23 mmol)의 용액에 트리에틸아민(3 mL) 및 이소부틸릴 클로라이드(28 μ l, 0.27 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음, NaHCO₃ 의 포화 용액으로 급랭했다. 유기 층을 분리하고, 건조하고(Na₂SO₄), 농축했다. 잔류물을, 용출액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산(1:1)을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1-이소부틸릴-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸 시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(55 mg, 47%)을 백색 고형물로서 수득했다.

단계 II :

THF:H₂O:MeOH(3:1:2)(3 mL) 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1-이소부틸릴-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(50 mg, 0.10 mmol)의 교반 용액에 물(1N) 중 LiOH(0.3

mL, 0.3 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 70℃ 에서 5시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하 회전식 증발기에서 농축하고, 잔류물을 0.1 N HCl 의 용액으로 처리하고, EtOAc 에서 추출했다. EtOAc 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조했다. 감압하 회전식 증발기에서 용매를 여과, 제거한 다음, HPLC 정제를 수행하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1-이소부틸-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸 시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(30.0 mg, 61%)을 폼으로서 수득했다.

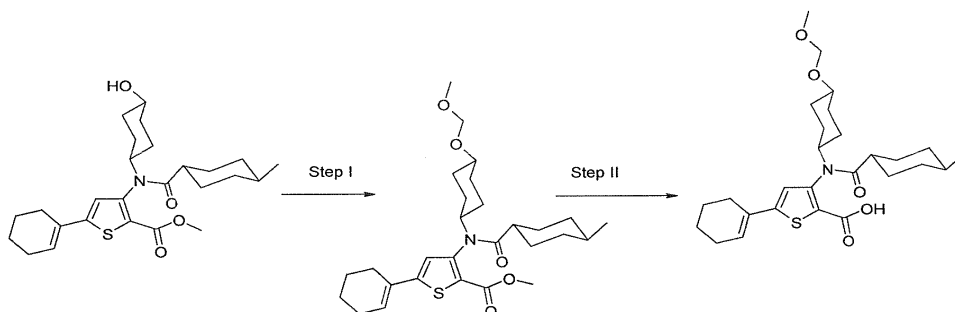
<504> 본질적으로 상기 과정으로 하기 화합물을 제조할 수 있다:

<505> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1-메탄술폰닐-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #101)

<506> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(메틸-프로피오닐-아미노)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #140)

<507> **실시예 9 :**

<508> **5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 24)**



<509>

<510> 단계 I:

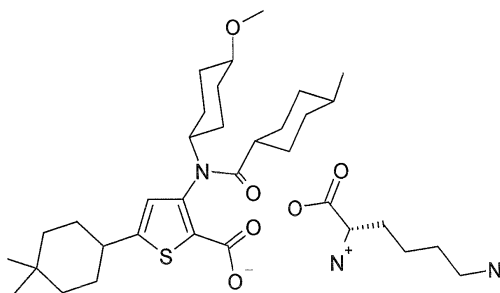
<511> 디클로로메탄(10 mL) 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(1 g, 2.18 mmol)의 용액에 디이소프로필 에틸아민(0.6 mL, 3.3 mmol), 클로로메틸 메틸 에테르(250 μ L, 3.3 mmol) 및 DMAP(40 mg, 0.33 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 12시간 동안 환류했다. 용매를 제거하고, 잔류물을, 용출물로서 에틸 아세테이트 및 헥산(1:3)을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(780 mg, 71%)을 시럽으로서 수득했다.

<512> 단계 II:

<513> THF:H₂O:MeOH(3:1:2)(10 mL) 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(775 mg, 1.54 mmol)의 용액에 물(1N) 중 LiOH(4.6 mL, 4.6 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 70℃ 에서 5시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하 회전식 증발기에서 농축하고, 잔류물을 0.1 N HCl 의 용액으로 처리하고, EtOAc 에서 추출했다. EtOAc 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조했다. 감압하 회전식 증발기에서 용매를 여과, 제거한 다음, HPLC 정제를 수행하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(380 mg, 50%)을 폼으로서 수득했다.

<514> **실시예 10 :**

<515> **5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실레이트(S)-5-아미노-1-카르복시-펜틸-암모늄(화합물 #100)**



<516>

<517>

디옥산 및 물(1:1, 10 mL) 중 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(80mg, 0.16 mmol)의 용액에 L-리신을 0℃ 에서 첨가했다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반했다. 디옥산을 회전식 증발기에서 제거하고(부분 증발), 그 다음, 용액을 동결 건조하여 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실레이트(S)-5-아미노-1-카르복시-펜틸-암모늄을 폼(104 mg)으로서 수득했다.

<518>

본질적으로 상기 과정으로 하기 화합물을 제조할 수 있다:

<519>

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실레이트(2-히드록시-에틸)-트리메틸-암모늄(화합물 #110)

<520>

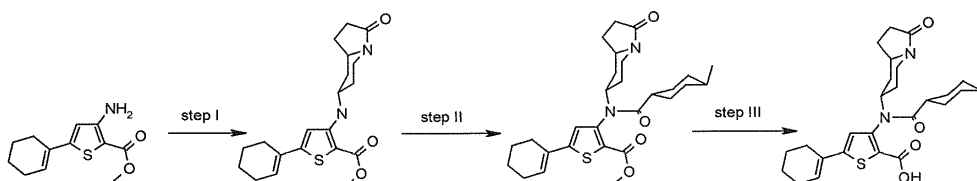
5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실레이트메틸-((2S, 3R, 4R, 5R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시-헥실)-암모늄(화합물 #109)

<521>

실시예 11 :

<522>

RS-5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(3-옥소-옥타히드로-인돌리진-7-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #87)의 제조



<523>

<524>

단계 I:

<525>

3 ml 의 건조 THF 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-아미노티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(689 mg, 2.90 mmol) 및 3-옥소-옥타히드로-인돌리진-7-온(750 mg, 4.90 mmol; Tetrahedron 의 기재에 따라 제조됨, 1975,1437)의 용액에 디부틸 주석 디클로라이드(88 mg, 0.29 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 실온에서 질소 하에서 교반했다. 그 다음, 페닐실란(394 μ l, 3.19 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 용매를 감압 하에서 증발하고, 잔류물을, 헥산 중 구배 30-100% EtOAc 을 사용하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 973 mg(90%)의 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(3-옥소-옥타히드로-인돌리진-7-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르를 얻었다.

<526>

단계 II:

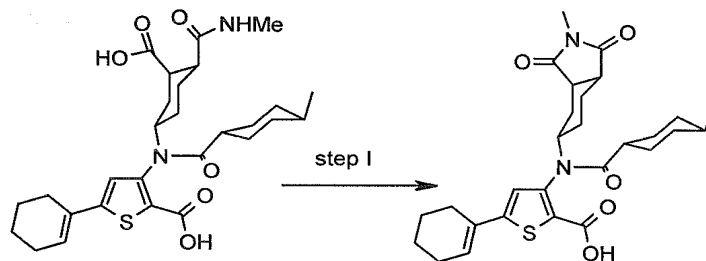
<527>

트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산 클로라이드를 건조 톨루엔(8 mL) 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(3-옥소-옥타히드로-인돌리진-7-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(698 mg, 1.86 mmol) 및 피리딘(166 μ l, 2.05 mmol)의 용액에 첨가했다. 혼합물을 16시간 동안 환류한 다음, 실온으로 정치하고, 추가량의 피리딘(0.2 mL) 및 MeOH(1 mL)을 첨가했다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 염수로 세정하고; 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하고, 헥산 중 구배 0-100% EtOAc 을 사용하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 592 mg(64%)의 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(3-옥소-옥타히드로-인돌리진-7-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

<528>

단계 III:

- <529> 단계 II로부터의 메틸 에스테르(565 mg, 1.13 mmol)을 이전에 기재된 리튬 히드록시드(실시예 3, 단계 VIII)로 가수분해하여 390 mg(71%)의 RS-5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(3-옥소-옥타히드로-인돌리진-7-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 고형물로서 얻었다.
- <530> 본질적으로 상기 과정으로, 단계 I의 다른 케톤을 이용하여 하기 화합물을 제조할 수 있다:
- <531> 3-[(트랜스-4-tert-부틸-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산(화합물 #44);
- <532> 3-[(시스-4-tert-부틸-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산(화합물 #45);
- <533> RS-5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #66);
- <534> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스/트랜스-데카히드로-나프탈렌-2-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #65);
- <535> RS-5-시클로헥스-1-에닐-3-[(7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #67);
- <536> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스/트랜스-4-메톡시메틸-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #126)(단계 I의 케톤은 Liebigs Annalen der Chemie(1994, 9, 911-15)의 기재와 같이 제조될 수 있음);
- <537> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-4-메톡시메틸-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #131)(단계 I의 케톤은 Liebigs Annalen der Chemie(1994, 9, 911-15)의 기재와 같이 제조될 수 있음);
- <538> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시메틸-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #132)(단계 I의 케톤은 Liebigs Annalen der Chemie(1994, 9, 911-15)의 기재와 같이 제조될 수 있음);
- <539> 3-[(트랜스-3-카르복시-트랜스-4-메틸카르바모일-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산(화합물 #68)(단계 I의 케톤은 Canadian Journal of Chemistry(1982, 60(4), 419-24)에 따라 제조될 수 있음);
- <540> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(테트라히드로-피란-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #29)
- <541> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(테트라히드로-티오피란-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #42)
- <542> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-메틸-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #52)
- <543> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-메틸-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #53)
- <544> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #56)
- <545> 소듐; 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실레이트(화합물 #93)
- <546> **실시예 12**
- <547> **RS-5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산-카르보닐)-(2-메틸-1,3-디옥소-옥타히드로-이소인돌-5-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #72)의 제조**

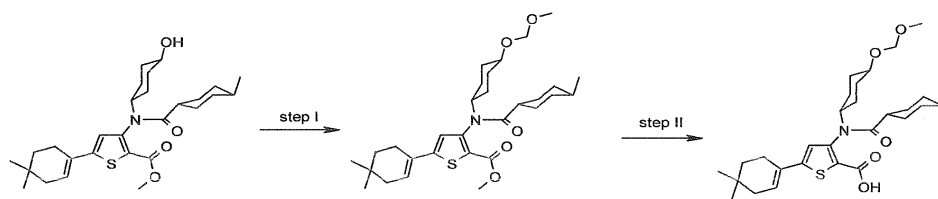


단계 I:

건조 CH_2Cl_2 (2 mL) 중 3-[(트랜스-3-카르복시-트랜스-4-메틸카르바모일-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(44 mg, 0.083 mmol; 실시예 11 에 따라 제조됨)의 용액에 $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (29 μl , 0.166 mmol) 및 HATU(33 mg, 0.087 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 72시간 동안 실온에서 교반했다. 용매를 증발 건조하고, 잔류물을 분취 HPLC 로 정제하여 22 mg(52%)의 RS-5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(2-메틸-1,3-디옥소-옥타히드로-이소인돌-5-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을, 냉동건조 후에 백색 고형물로서 얻었다.

실시예 13

5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #114)의 제조



단계 I:

건조 CH_2Cl_2 (20 mL) 중 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(406 mg, 0.83 mmol), $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ (218 μl , 1.25 mmol) 및 DMAP(15 mg, 0.12 mmol)의 용액에 클로로메틸 메틸 에테르(95 μl , 1.25 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 염수로 세정하고, 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축하고, 헥산 중 0-30% EtOAc 로 용출하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 286 mg(65%)의 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

단계 II:

단계 I 의 메틸 에스테르(285 mg, 0.54 mmol)을 THF:H₂O:메탄올의 4:2:1 혼합물(7 mL)에 용해시키고, LiOH · H₂O(225 mg, 5.36 mmol)을 용액에 첨가하고, 전자 오븐에서 120 °C 에서 5분 동안 가열한 다음, 추가 5분 130 °C 에서 가열했다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 2N HCl 로 산성화하고, 염수로 세정하고, 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 증발 건조했다. 잔류물을, CH_2Cl_2 중 0-10% MeOH 로 용출하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 265 mg(95%)의 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 얻었다.

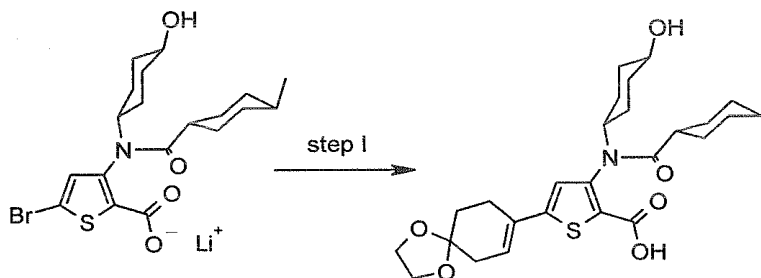
본질적으로 상기 과정으로 하기 화합물을 제조할 수 있다:

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메톡시메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #125)

실시예 14

5-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-7-엔-8-일)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카

르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #14)의 제조



단계 I :

DMF(6 mL) 중 리튬 5-브로모-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실레이트(498 mg, 1.10 mmol) 및 1,4-디옥사스피로[4,5]덱-7-엔-8-보론산(412 mg, 1.55 mmol)의 용액에 Na_2CO_3 (3 mL)의 2M 용액을 첨가하고, 혼합물을, 10분 동안 질소로 용액을 통과시켜 탈산소했다. 그 다음, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 을 혼합물에 첨가하고, 질소 하에서 2시간 동안 환류했다. 혼합물을 실온으로 정치하고, EtOAc 및 H_2O 로 세정한 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 여과물을 EtOAc 로 추출하고(4×), 그 다음, 수성 분획을 분리하고, pH 가 2-3 이 될 때까지 2N HCl 로 산성화했다. 혼합물을 CH_2Cl_2 및 CH_2Cl_2 -MeOH 로 추출하고, 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 증발 건조했다. 미정제 화합물을 CH_3CN 로부터 재결정화하여 453 mg(82%)의 5-(1,4-디옥사-스피로[4.5]덱-7-엔-8-일)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 고형물로서 얻었다.

본질적으로 상기 과정으로 다른 보론산을 이용하여 하기 화합물을 제조할 수 있다:

5-시클로헵트-1-엔-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #5)

RS-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥스-1-엔-1-일)-티오펜-2-카르복실산(화합물 #4)

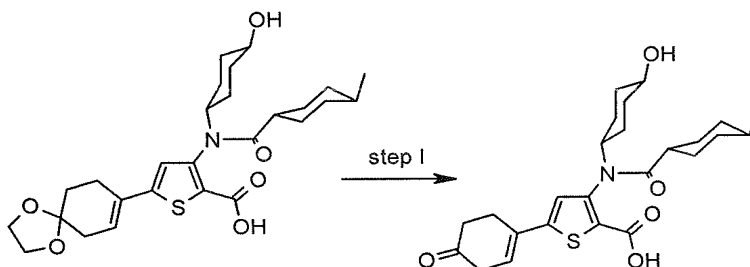
RS-5-(4-tert-부틸-시클로헥스-1-엔-1-일)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #13)

RS-3-[시클로헥실-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-메틸-시클로헥스-1-엔-1-일)-티오펜-2-카르복실산(화합물 #47) 및

5-시클로헵트-1-엔-3-[시클로헥실-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #46)은 5-브로모-3-아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르로부터 수득한 리튬 5-브로모-3-[시클로헥실-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실레이트로부터 제조되었다.

실시예 15

3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-옥소-시클로헥스-1-엔-1-일)-티오펜-2-카르복실산(화합물 #25)의 제조



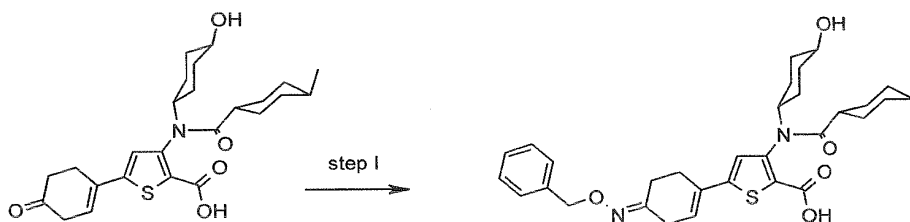
단계 I:

THF(5 mL) 중 5-(1,4-디옥사-스피로[4.5]덱-7-엔-8-일)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-

시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(428mg, 0.85 mmol)의 용액에 3N HCl(2.5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 40℃ 에서 5시간 동안 가열했다. 그 다음, CH₂Cl₂(70 mL)로 희석하고, 염수 및 물로 세정했다. 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축하고, 잔류물을, CH₂Cl₂ 중 0-10% MeOH 로 용출하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 278 mg(71%)의 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-옥소-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산을 얻었다.

<576> 실시예 16

<577> 5-(4-벤질옥시이미노-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #26)의 제조



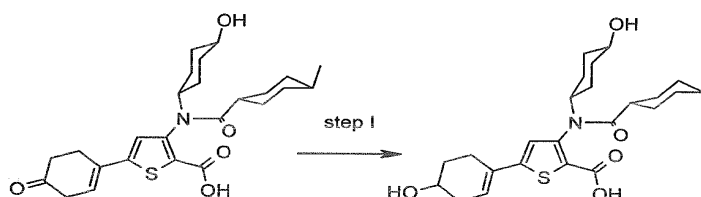
<578> 단계 I:

<579> 2:1 H₂O-에탄올 혼합물(3 mL) 중 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-옥소-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산(30mg, 0.065 mmol)의 용액에 0-벤질히드록실아민 히드로클로라이드(21 mg, 0.13 mmol) 및 소듐 아세테이트(18 mg, 0.13 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음, 혼합물을 CH₂Cl₂ 로 추출하고, 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축하고, CH₂Cl₂ 중 2-15% MeOH 로 용출하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 20 mg(54%)의 5-(4-벤질옥시이미노-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 얻었다.

<581> 5-(4-에톡시이미노-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #27)은 0-에틸히드록실아민을 이용하는 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

<582> 실시예 17

<583> RS-5-(4-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #34)의 제조

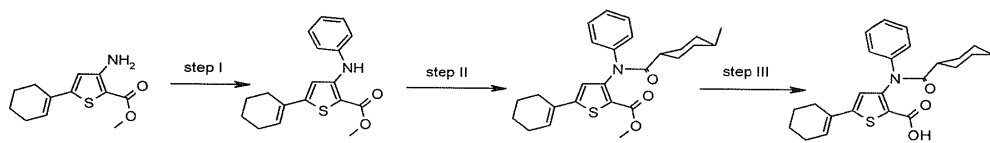


<584> 단계 I:

<585> 건조 MeOH(5 mL) 중 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-옥소-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산(87 mg, 0.19 mmol)의 용액에 소듐 보로히드라이드(4 mg, 0.09 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 첨가했다. 반응물을 수성 NH₄Cl 의 첨가로 급랭하고, pH 3 까지 산성화하고, CH₂Cl₂ 로 추출했다. 유기 분획을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축하고, CH₂Cl₂ 중 0-10% MeOH 로 용출하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 49 mg(56%)의 RS-5-(4-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 얻었다.

<587> 실시예 18

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-페닐-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물10)의 제조



단계 I:

건조 디옥산(3 ml) 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(111 mg, 0.47 mmol) 및 브로모벤젠(54 μ l, 0.51 mmol)의 용액에 탄산칼슘(459 mg, 1.41 mmol) 및 Pd₂dba₃(43 mg, 0.047 mmol)을 첨가하고, 혼합물을, 용액에 질소를 10분 동안 통과시켜 탈산소했다. 그 다음 BINAP(47 mg, 0.075 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 질소 하에서 밤새 환류했다. 혼합물을 CH₂Cl₂ 로 희석하고, CH₂Cl₂ 를 세정한 셀라이트로 여과했다. 여과물을 감압 하에서 농축하고, 헥산 중 2-30% EtOAc 로 용출하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 111 mg(76%)의 5-시클로헥스-1-에닐-3-페닐아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

단계 II:

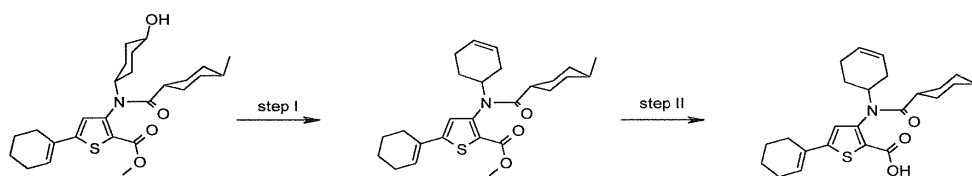
단계 I 의 메틸 에스테르(565 mg, 1.13 mmol) 을, 이전(실시예 11, 단계 II)에 기재된 바와 같이 트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산 클로라이드로 아실화하여 41 mg(27%)의 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-페닐-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

단계 III:

단계 II 의 생성물(38 mg, 0.09 mmol)을 이전(실시예 3, 단계 VIII)에 기재된 바와 같이 리튬 히드록시드로 가수분해하여 32 mg(89%)의 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-페닐-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 얻었다.

실시예 19

RS-5-시클로헥스-1-에닐-3-[시클로헥스-3-에닐-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #115)의 제조



단계 I:

건조 DMF(3 mL) 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(390 mg, 0.85 mmol)의 용액에 0℃ 에서 벤젠 중 CHF₂I 의 10M 용액 0.34 mL 를, 그 다음 NaH(오일 중 60% 서스펜션, 68 mg, 1.70 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하여 실온으로 따뜻하게 했다. 그 다음, 밀봉된 튜브로 옮기고, 전자 오븐에서 20분 동안 120℃ 에서 가열했다. 혼합물을 실시예 4 의 기재에 따라 처리하고, 헥산 중 0→50% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피를 정제하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[시클로헥스-3-에닐-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(132 mg, 35%)을 얻었다.

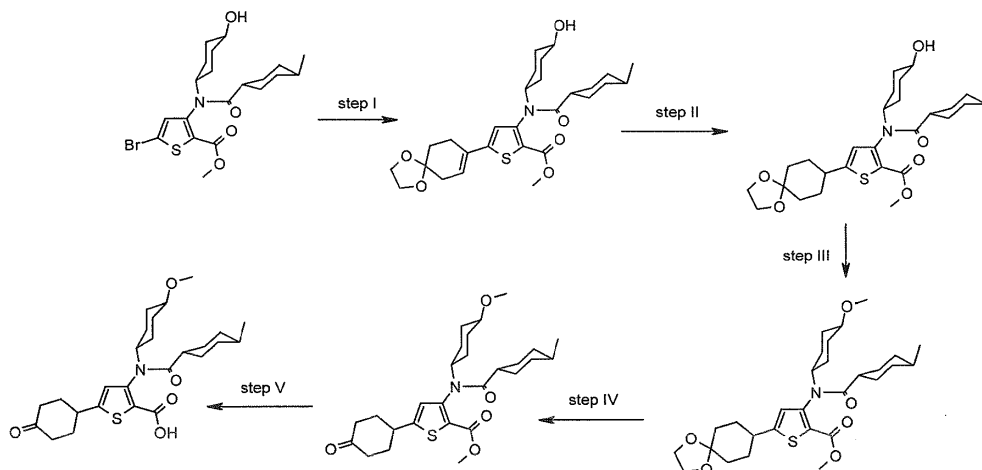
단계 II:

단계 I 의 메틸 에스테르(132 mg, 0.30 mmol)을 이전의 기재(실시예 3, 단계 VIII)에 따라 리튬 히드록시드로 가수분해하여 99 mg(77%)의 RS-5-시클로헥스-1-에닐-3-[시클로헥스-3-에닐-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 고형물로서 얻었다.

실시예 20

3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-옥소-시클로헥실)-티오펜-

2-카르복실산(화합물 #113)의 제조



단계 I:

DMF(12 ml) 중 5-브로모-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(1.312 g, 2.86 mmol) 및 1,4-디옥사스피로[4,5]덱크-7-엔-8-보론산(1.066 g, 4.01 mmol)의 용액에 Na_2CO_3 (6 mL)의 2M 용액을 첨가하고, 혼합물을, 질소를 용액을 10분 동안 통과시켜 탈산소했다. 그 다음, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 을 혼합물에 첨가하고, 100°C 에서 40분 동안 가열했다. 혼합물을 실온으로 정치하고, CH_2Cl_2 으로 희석하고, pH 2-3 까지 3N HCl 로 산성화하고, EtOAc 로 추출했다. 유기 분획을 NaHCO_3 및 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축하고, 잔류물을, 헥산-EtOAc 구배를 사용하는 실리카겔 상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 1.368 g(92%)의 5-(1,4-디옥사-스피로[4.5]덱크-7-엔-8-일)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르 고형물로서 얻었다.

단계 II:

건조 MeOH(30 mL) 중 5-(1,4-디옥사-스피로[4.5]덱크-7-엔-8-일)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산-카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(981 mg, 1.89 mmol)의 용액을, 용액에 질소를 5분 동안 통과시켜 탈산소한 다음, 목탄상 팔라듐 10%(202 mg)을 첨가하고, 추가 5분 동안 질소 거품을 만들고, 그 다음, 수소로 대체하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을, MeOH 로 세정한 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에서 농축하여 928 mg(95%)의 미정제 5-(1,4-디옥사-스피로[4.5]덱크-8-일)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산-카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었는데, 이는 정제없이 차후 단계에서 사용되었다.

단계 III:

단계 II 의 생성물(922 mg, 1.77 mmol) 을, 실시예 4 의 단계 I 의 절차에 따라 메틸 이오다이드(2.21 mL, 35.48 mmol) 및 소듐 히드라이드(142 mg, 3.54 mmol)의 60% 오일 서스펜션으로 처리하여 1.143 g(100%)의 미정제 5-(1,4-디옥사-스피로[4.5]덱크-8-일)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산-카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

단계 IV:

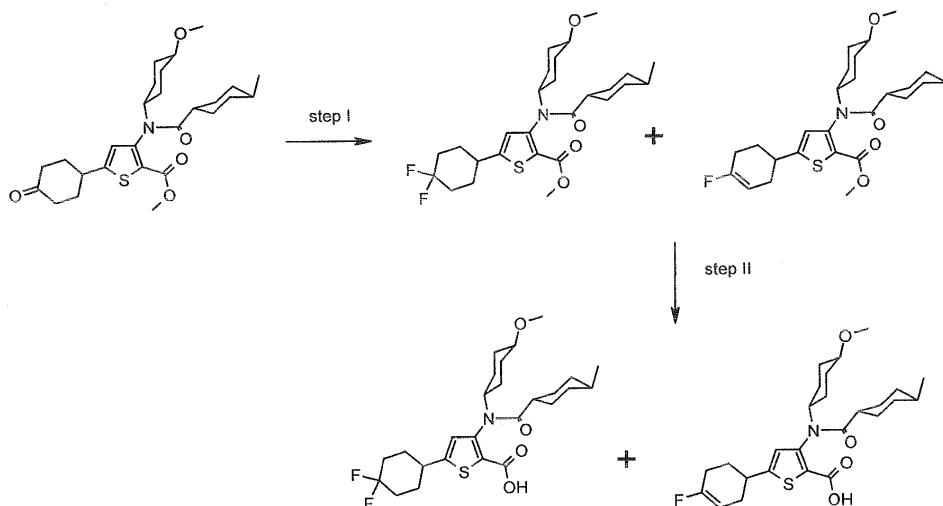
단계 III 의 생성물을 THF(40 mL)에 용해시키고, 3N HCl(20 mL)을 상기 용액에 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 50°C 에서 가열한 다음, 추가 3시간 동안 60°C 에서 가열했다. 혼합물을 실온으로 올리고, CH_2Cl_2 로 추출하고, 소듐 비카보네이트 및 염수로 세정하고, 유기 분획을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축했다. 헥산-EtOAc 구배를 사용하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 726 mg(85%)의 3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-옥소시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

단계 V:

단계 IV 의 생성물(61 mg) 을, 이전의 기재(실시예 3, 단계 VIII)에 따라 리튬 히드록시드로 가수분해하여, 실리카겔(CH_2Cl_2 -MeOH) 상의 칼럼 정제후 23 mg(39%)의 3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-옥소시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산을 얻었다.

실시예 21

5-(4,4-디플루오로-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #122) 및 RS-5-(4-플루오로-시클로헥스-3-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #123)의 제조



단계 I:

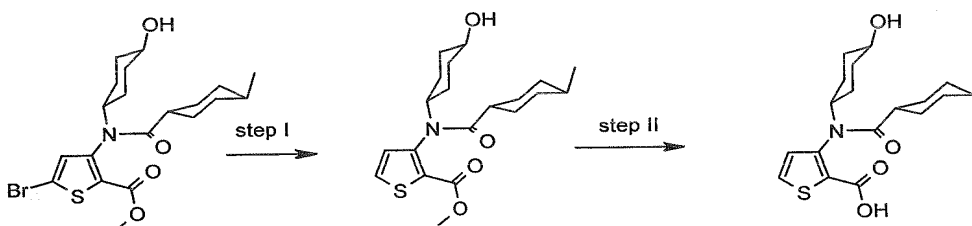
건조 톨루엔 중 3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4-옥소시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(652 mg, 1.33 mmol)의 용액에 DAST(523 μl , 3.99 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음, 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 염수로 세정하고, 유기 분획을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축하고, 헥산-EtOAc 구배를 사용하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(4,4-디플루오로-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 및 5-(4-플루오로-시클로헥스-3-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르의 7:3 혼합물 600 mg(88%)을 얻었다.

단계 II:

단계 I 의 생성물(584 mg)을 상기 기재(실시예 3, 단계 VIII)에 따라 리튬 히드록시드로 가수분해하여 분취 HPLC 분리 후 270 mg 의 5-(4,4-디플루오로-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 및 55 mg 의 RS-5-(4-플루오로-시클로헥스-3-에닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 얻었다.

실시예 22

3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #143)의 제조



단계 I:

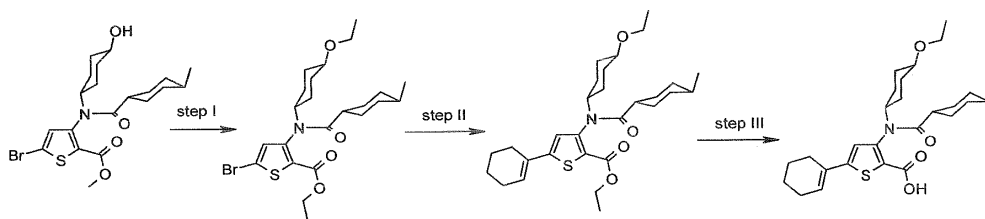
<627> 건조 MeOH(5 ml) 중 5-브로모-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(229 mg, 0.50 mmol)의 용액에 목탄상 팔라듐 10%(53 mg)를 첨가하고, 용액에 10분 동안 조 질소 거품을 일으키고, 그 다음, 수소로 대체하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반했다. 혼합물을, MeOH 로 세정한 셀라이트로 여과하고, 여과물을 감압 하에서 농축하여 199 mg 의 미정제 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르를 얻었는데, 이는 정제없이 차후 단계에서 사용되었다.

<628> 단계 II :

<629> 단계 I 의 생성물(30 mg)을 상기 기재(실시예 3, 단계 VIII)에 따라 리튬 히드록시드로 가수분해하여, 실리카겔 (CH_2Cl_2 -MeOH) 상의 칼럼 정제 후 16 mg(57%)의 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 얻었다.

<630> **실시예 23**

<631> **5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-에톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #22)의 제조**



<632>

<633> 단계 I :

<634> 건조 DMF(2 mL) 중 5-브로모-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(269 mg, 0.59 mmol)의 용액에 이오도에탄($279 \mu\text{l}$, 2.95 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C 로 냉각하고, NaH(오일 중 60% 서스펜션, 47 mg, 1.17 mmol)을 나누어서 5분에 걸쳐 첨가했다. 혼합물을 0°C 에서 3시간 동안 교반하고, 물의 첨가로 급랭시키고, 2N HCl 로 산성화했다. 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 염수로 세정하고, 유기 분획을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을, 헥산 중 0→50% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-3-[(트랜스-4-에톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산에틸 및 메틸 에스테르의 176 mg 의 2:1 혼합물을 얻었다.

<635> 단계 II :

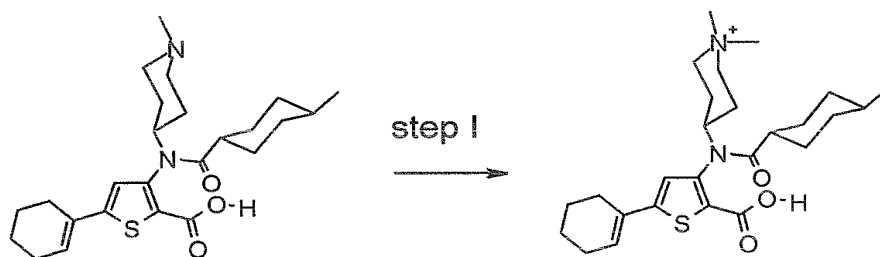
<636> 단계 I 의 생성물(277 mg)을 시클로헥센 보론산(91 mg, 0.72 mmol) 과 반응시켜 173 mg(63%)의 5-브로모-3-[(트랜스-4-에톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산에틸 에스테르를 얻었다.

<637> 단계 III :

<638> 단계 II 의 에스테르(173 mg, 0.34 mmol)을 이전 기재(실시예 3, 단계 VIII)에 따라 리튬 히드록시드로 가수분해하여 91 mg 의 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-에톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 얻었다.

<639> **실시예 24**

<640> **4-[(2-카르복시-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-3-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-1,1-디메틸-피페리딘(화합물 #88)의 제조**



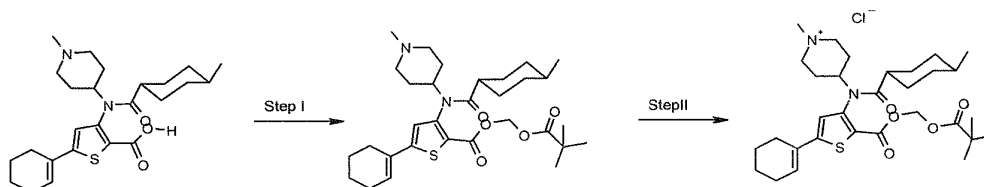
단계 I:

0.5 ml 의 건조 디클로로메탄 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(10mg, 0.02 mmol)의 용액에 0℃(빙욕) 에서 질소 하에서 메틸 이오다이드(3.1 mg, 0.02 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 15분 동안 0℃ 에서 및 150분 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 감압 하에서 농축하여 10 mg(100%)의 4-[(2-카르복시-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-3-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-1,1-디메틸-피페리듐을 얻었다.

참조: US 4,962,101

실시예 25

4-[[5-시클로헥스-1-에닐-2-(2,2-디메틸-프로피오닐옥시메톡시-카르보닐)-티오펜-3-일]-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-1-메틸-피페리듐; 클로라이드(화합물 #89)의 제조



단계 I:

5.0 ml 의 건조 디메틸포름아미드 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(130 mg, 0.27 mmol)의 용액에 질소 하에서 탄산칼슘(351 mg, 1.08 mmol) 및 2,2-디메틸-프로피온산 클로로메틸 에스테르(45 mg, 0.297 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 120분 동안 60℃ 에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할했다. EtOAc 층을 분리하고, 물로 3회 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조했다. 감압하 회전식 증발기에서 용매를 여과, 제거한 다음, HPLC 정제를 수행하여 120 mg(79%)의 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 2,2-디메틸-프로피오닐옥시메틸 에스테르를 얻었다.

단계 II:

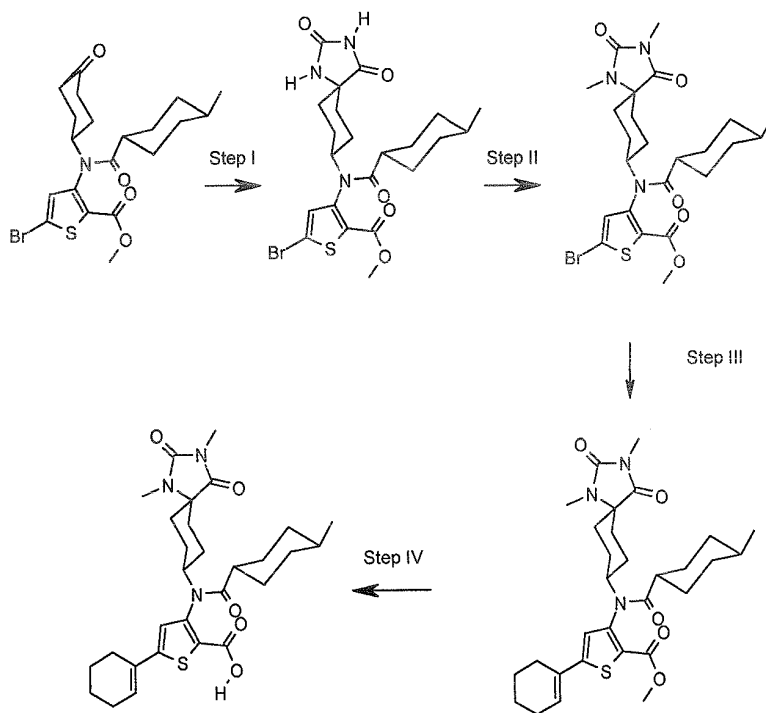
5.0 ml 의 건조 메탄올 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 2,2-디메틸-프로피오닐옥시메틸 에스테르(112 mg, 0.20 mmol)의 용액에 질소 하에서 0℃(빙욕) 에서 3방울의 HCl(6 N)를 첨가했다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 회전식 증발기에서 감압하 증발하여 109 mg 의 4-[[5-시클로헥스-1-에닐-2-(2,2-디메틸-프로피오닐옥시메톡시-카르보닐)-티오펜-3-일]-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-1-메틸-피페리듐 히드로클로라이드를 얻었다.

본질적으로 상기 과정으로 하기 화합물을 제조할 수 있다:

4-[[5-시클로헥스-1-에닐-2-이소프로폭시카르보닐옥시메톡시카르보닐-티오펜-3-일]-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-1-메틸-피페리듐; 클로라이드(화합물 #90)

실시예 26

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #32)의 제조



단계 I:

30 mL 의 5 건조 메탄올 중 5-브로모-3-[(4-메틸-시클로hex산카르보닐)-(4-옥소-시클로hex실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(1000 mg, 2.20 mmol)의 용액에 탄산암모늄(634 mg, 6.60 mmol, 15 ml H₂O) 및 고형 칼륨 시아나이드(634 mg, 6.60 mmol)의 수용액을 첨가했다. 혼합물을 16시간 동안 55℃에서 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할했다. EtOAc 층을 분리하고, 물로 3회 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을, hexan 중 50% EtOAc 을 사용하는 중 실리카 겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 510 mg(45%)의 5-브로모-3-[(2,4-디옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]텍크-8-일)-(4-메틸-시클로hex산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

단계 II:

5 ml 의 건조 디메틸포름아미드 중 5-브로모-3-[(2,4-디옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]텍크-8-일)-(4-메틸-시클로hex산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(360 mg, 0.68 mmol)의 용액에 0℃ 에서 소듐 히드라이드 60%(82 mg, 2.05 mmol) 및 메틸 이오다이드(291 mg, 1.36 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할했다. EtOAc 층을 분리하고, 물로 3회 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을, hexan 중 30% EtOAc 을 사용하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 200 mg(50%)의 5-브로모-3-[(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]텍크-8-일)-(4-메틸-시클로hex산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르를 얻었다.

단계 III

하기의 절차는 실시예 20, 단계 I 의 기재와 같다.

단계 IV

하기의 절차는 실시예 3, 단계 VIII 의 기재와 같다.

본질적으로 상기 과정으로 하기 화합물을 제조할 수 있다:

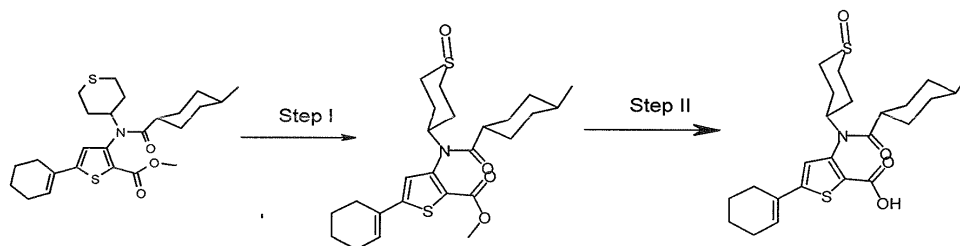
5-(4,4-디메틸-시클로hex실)-3-[(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,3-디아자-스피로 [4.5]텍크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로hex산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #79)

5-(4,4-디메틸-시클로hex-1-에닐)-3-[(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]텍크-8-일)-(트랜스-

4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #75)

<668> 실시예 27

<669> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1-옥소-헥사히드로-티오피란-4-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #63 + 화합물 #69)의 제조



<670> 단계 I:

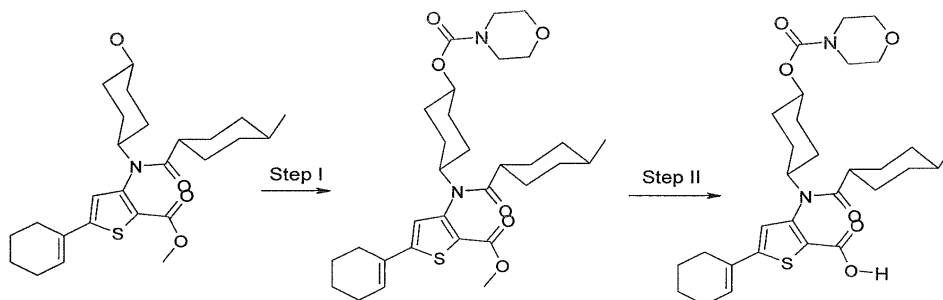
<671> 2 ml 의 EtOH 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(테트라히드로티오피란-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(100 mg, 0.22 mmol) 혼합물에 마그네슘 비스(모노퍼옥시프탈레이트) 헥사하이드레이트(53 mg, 0.11 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반했다. 증발 건조 후, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할했다. 유기 층을 분리하고, 건조하고(Na_2SO_4), 농축했다. 잔류물을, 아세톤/헥산(1:5)을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 및 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1-옥소-헥사히드로-티오피란-4-일)-(트랜스-4-메틸 시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르의 12 mg 의 큰 이성질체 및 8 mg 의 작은 이성질체의 혼합물(30:70)을 얻었다.

<672> 단계 II:

<673> 하기의 절차는 실시예 3, 단계 VIII 의 기재와 같다.

<674> 실시예 28

<675> 모르폴린-4-카르복실산 4-[(2-카르복시-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-3-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-시클로헥실 에스테르(화합물 #18)의 제조



<676> 단계 I

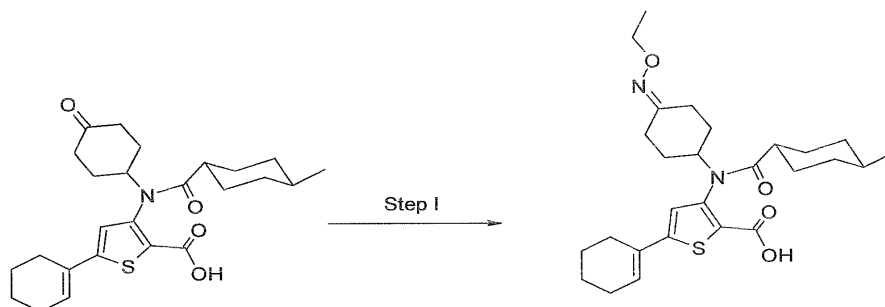
<677> 5 ml 의 THF 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(75 mg, 0.16 mmol)의 차가운(-20°C) 용액에 LiHMDS(33 mg, 0.20 mmol)을 첨가했다. 0.5시간 후, 반응 혼합물을 모르폴린-4-카르보닐 클로라이드(24 mg, 0.16 mmol) 으로 처리했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 NH_4Cl 의 5 ml 포화 수용액 사이에서 분할했다. 유기 층을 분리하고, 건조하고(Na_2SO_4), 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 35 mg(37%)의 모르폴린-트랜스-4-카르복실산 4-[(5-시클로헥스-1-에닐-2-메톡시카르보닐)-티오펜-3-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-시클로헥실 에스테르를 얻었다.

<680> 단계 II:

<681> 하기의 절차는 실시예 3, 단계 VIII 의 기재와 같다.

실시예 29

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-에톡시이미노-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #54)의 제조

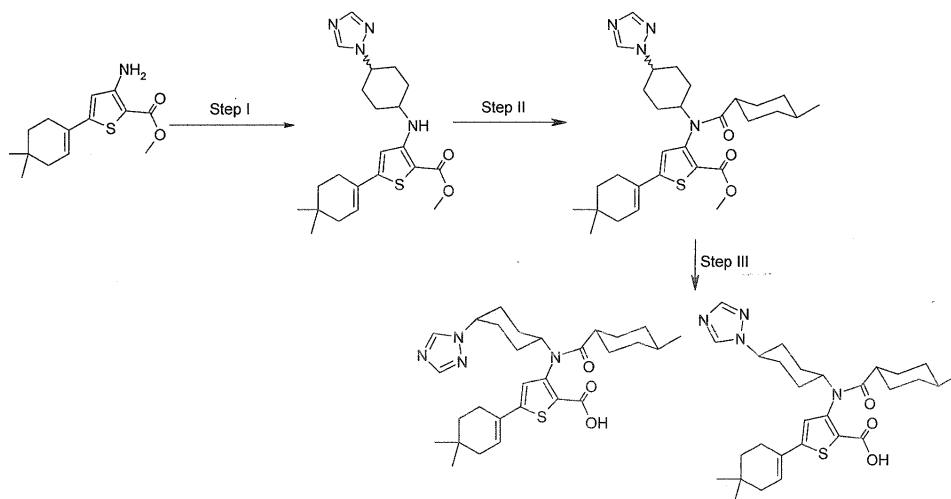


단계 I

1 ml 의 $H_2O/EtOH(2:1)$ 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(0.055 g, 0.12 mmol)의 용액에 에톡시아민 히드로클로라이드(0.024 g, 0.24 mmol) 및 소듐 아세테이트(0.032 g, 0.24 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 물로 처리했다. 수성층을 CH_2Cl_2 로 추출하고(3×) 유기 층을 소듐 술페이트로 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을, HPLC 로 정제하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-에톡시이미노-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(0.015g, 26%)을 얻었다.

실시예 30

5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시트-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산히드로클로라이드(화합물 #94) 및 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 히드로클로라이드(화합물 #95)



단계 I:

3-아미노-5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(0.630 g, 2.37 mmol) 및 5-[1,2,4]트리아졸-1-일-헵타-2-온(0.560 g, 3.39 mmol)의 환원 아민화물, 디부틸 주석 디클로라이드 및 페닐실란을 사용하여 상기 기재(실시예 3, 단계 I)와 동일한 조건 하에서 수행하여 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(0.800 g, 64%)을 얻었다.

단계 II

5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실아미노)티오펜-2-카르복실산 메틸 에

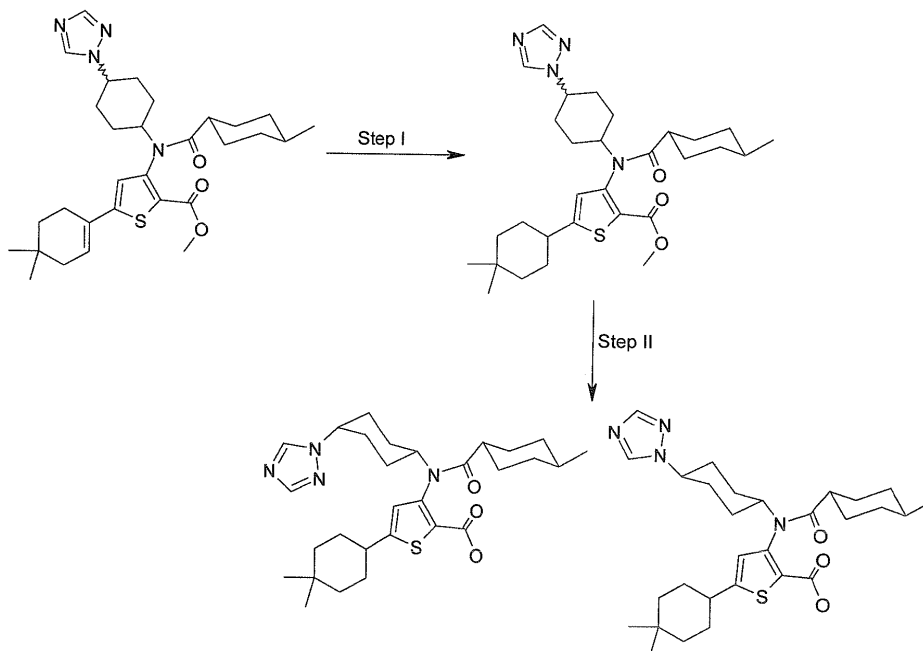
스테르(0.800 g, 2 mmol) 을, 이전 기재(실시예 1, 단계 II)에 따라 트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산 클로라이드로 아실화하여 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(0.640 g, 60%)을 얻었다.

단계 III:

5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(0.073 g, 0.13 mmol)을 이전 기재(실시예 3, 단계 VIII)에 따라 리튬 히드록시드로 가수분해하여, HPLC 정제 후, 순수한 이성질체 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 히드로클로라이드 화합물 #94(0.0024 g, 4%) 및 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 히드로클로라이드 화합물 #95(0.005 g, 8%)을 얻었다.

실시예 31

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 히드로클로라이드(화합물 #117) 및 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산히드로클로라이드(화합물 #118)



단계 I:

아세트산(4.4 ml) 중 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(0.472 g, 0.88 mmol)의 용액에 목탄(0.141 g)상 20% 습성 팔라듐 히드록시드를 첨가했다. 수득한 반응 혼합물을 H₂ 분위기 하에 위치시키고, 실온에서 16시간 동안 교반하고, 그 다음, 셀라이트로 여과하고, 증발 건조시켜 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(0.470 g, 95%)을 얻었다.

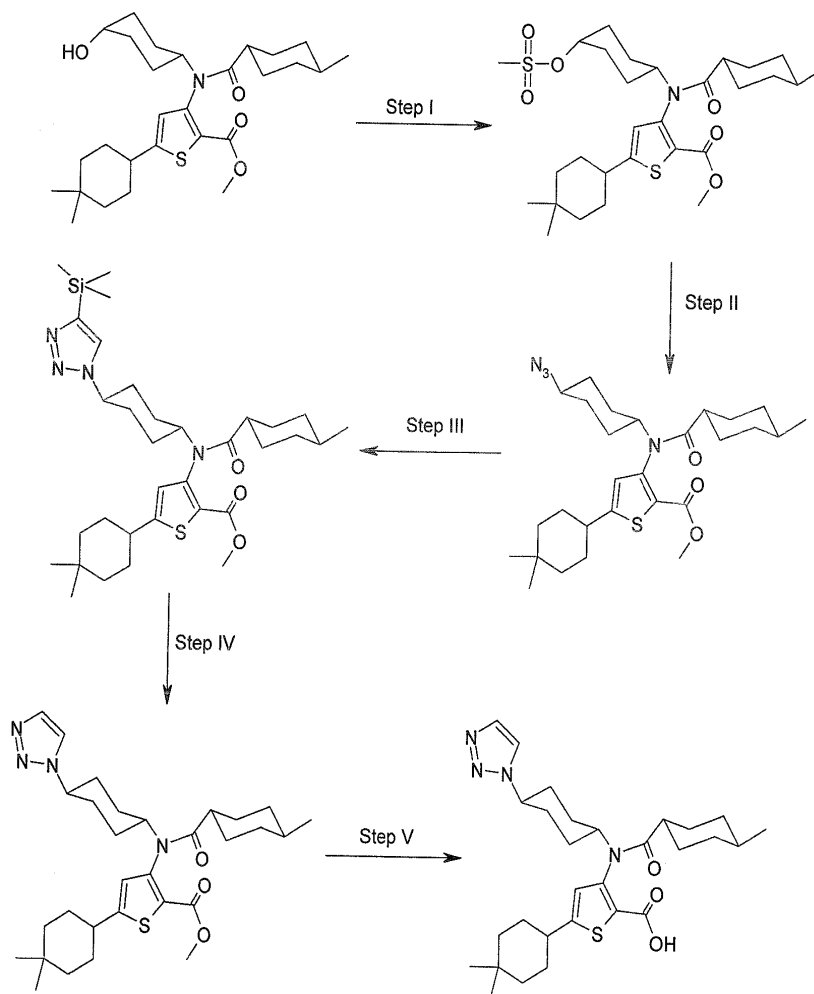
단계 II:

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-[1,2,4] 트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(0.470 g, 0.88 mmol) 을, 이전 기재(실시예 3, 단계 VIII)에 따라 리튬 히드록시드로 가수분해하여, HPLC 정제 후, 순수한 이성질체 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 히드로클로라이드(0.011 g, 2.4%) 및 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 히드로클로라이드(0.011 g, 2.4%)을 얻었다.

리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 히드로클로라이드(0.020 g, 4.3%)을 얻었다.

실시예 32

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 히드로클로라이드(화합물 #135)



단계 I :

23 ml 의 CH_2Cl_2 중 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(시스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(2.25 g, 4.60 mmol)의 용액에 0℃ 에서 메탄술포닐 클로라이드(1.05 g, 9.20 mmol), 그 다음, 트리에틸아민(1.28 ml, 9.20 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 물로 처리했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 소듐 술페이트로 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(시스-4-메탄술포닐옥시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(2.56 g, 98%)를 얻었다.

단계 II :

30 ml 의 DMF 중 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(시스-4-메탄술포닐옥시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(2.56 g, 4.50 mmol)의 용액에 소듐 아지드(1.5 g, 23 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 48시간 동안 50℃ 에서 교반했다. 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고, 물로 3회 및 염수로 1회 세정했다. 유기 층을 소듐 술페이트로 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(20% 에틸 아세테이트/헥산 ~ 100% 에틸 아세테이트, 그 다음, 10% MeOH/ CH_2Cl_2)로 정제하여 3-[(트랜스-4-아지도-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(1.6 g, 69%)을 얻었다.

단계 III:

트리메틸실릴아세틸렌(1.2 ml, 6.8 mmol) 중 3-[(트랜스-4-아지도-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(0.90 g, 1.7 mmol)의 용액을 전자 오븐에서 120℃ 에서 2시간 동안 처리했다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(1% MeOH/CH₂Cl₂ ~ 10% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-(4-트리메틸실라닐-[1,2,3]트리아졸-1-일)-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(1.1 g, 58%)을 얻었다.

단계 IV:

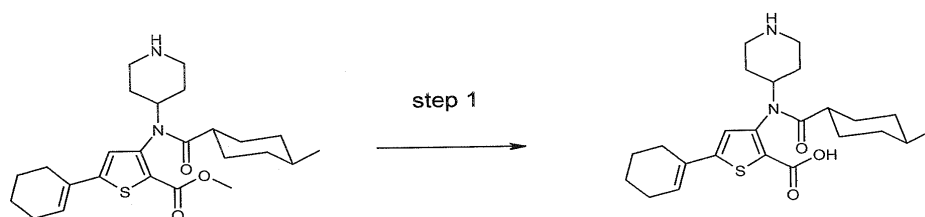
THF(4.4 ml) 중 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-(4-트리메틸실라닐-[1,2,3]트리아졸-1-일) 시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(1.1 g, 1.8 mmol)의 용액에 THF(0.270 ml, 2.70 mmol) 중 TBAF 1.0 M 을 첨가했다. 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하고, 물 및 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 처리했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고, 소듐 술페이트로 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(50% 에틸 아세테이트/헥산 ~ 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(0.534 g, 55%)을 얻었다.

단계 V:

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(0.53 g, 0.99 mmol)을 이전 기재(실시예 3, 단계 VIII)에 따라 리튬 히드록시드로 가수분해하여 추가 정제없이 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 히드로클로라이드(0.48 g, 95%)을 얻었다.

실시예 33

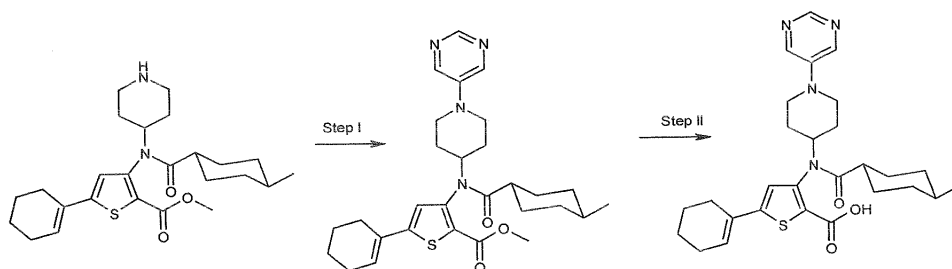
5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #107)



단계 I 은 실시예 3, 단계 VIII 을 따른다.

실시예 34

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-피리미딘-5-일-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #96)



단계 I:

<724> 건조 톨루엔(9 ml) 중 트리(디벤질리덴아세톤)디팔라듐($\text{Pd}(\text{dba})_3$)(10mg, 0.01 mmol, 5 mol %) 및 rac 2,2'-비스(디페닐포스포늄)-1,1'-비나프틸(BINAP)(6.8mg, 0.01 mmol)의 용액에 실온에서 질소 하에서 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(100 mg, 0.22 mmol) 및 5-브로모-1,3-피리미딘(143 mg, 0.89 mmol) 및 탄산칼슘(79 mg, 0.24 mmol)의 고형 혼합물을 첨가했다. 수득한 더러운 갈색 혼합물을 110℃ 로 19.5시간 동안 가열했다. 반응 혼합물로부터 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc 에 용해시키고, 물 및 염수로 세정하고, 건조하고, 증발하여 갈색 품(123 mg)을 얻었다. 미정제 물질을, 용출물로서 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{CN}:\text{MeOH} = 3:1:0.1$ 을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-피리미딘-5-일-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(65mg, 57%)을 얻었다.

<725> 단계 II :

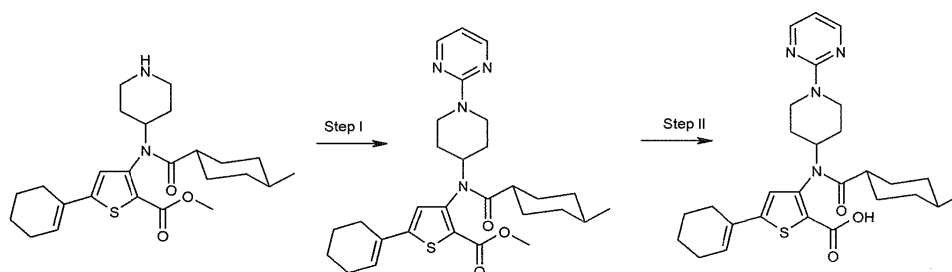
<726> 디옥산:물(4:1, 1 mL) 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-피리미딘-5-일-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(45 mg, 0.09 mmol)의 용액에 고형 리튬 히드록사이드(11 mg, 0.26 mmol)를 한번에 첨가했다. 용액을 21℃ 에서 25시간 동안 교반한 다음, 용매를 제거하고, 잔류물에서 물(2 mL)을 취하고, 0℃ 로 냉각하고, 6N HCl 으로 pH 1.5 로 서서히 산성화했다. 수득한 담황색 침전물을 여과하고, 물(3ml) 및 에테르로 세정하고, 진공 건조하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-피리미딘-5-일-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 담황색 고형물(35 mg, 79%)로서 얻었다.

<727> 본질적으로 상기 과정으로 하기 화합물을 제조할 수 있다:

<728> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-페닐-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #127)

<729> 실시예 35

<730> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-피리미딘-2-일-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #103)



<731>

<732> 단계 I:

<733> 건조 톨루엔(4.6 mL) 중 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6 mg, 0.01 mmol, 3 mol%) 및 2-디시클로헥실포스포노-2'-(N,N-디메틸아미노)비페닐(3.4 mg, 0.01 mmol, 4.5mol%)의 용액을 21℃에서 질소 하에서 2-브로모-1,2-피리미딘(107 mg, 0.68 mmol), 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(100 mg, 0.22 mmol) 및 탄산칼슘(80 mg, 0.25 mmol)의 혼합물을 첨가했다. 수득한 더러운 녹색 혼합물을 21℃ 에서 64시간 동안 교반했다. 더러운 녹색 불투명 반응 혼합물에서 용매를 제거하고, 잔류물에서 EtOAc 을 취하고, 물로 세정하고, 염수 건조하고(Na_2SO_4), 증발하여 검(136 mg)을 얻었다. 미정제 물질을, 용출물로서 메틸렌 클로라이드:아세트니트릴:메탄올 = 9:1:0.1 을 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-피리미딘-2-일-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르를 담황색 품(58 mg, 49%)으로서 얻었다.

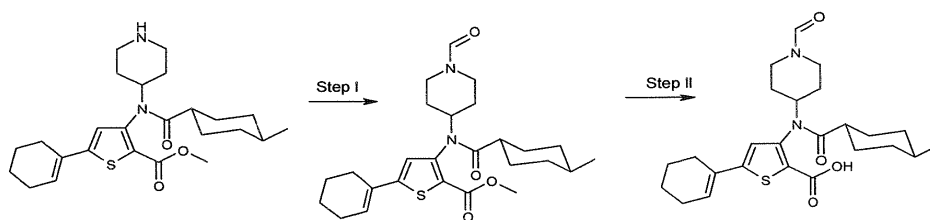
<734> 단계 II :

<735> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-피리미딘-2-일-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 상기 기재(실시예 3, 단계 VIII)에 따라 리튬 히드록사이드로 가수분해하여 표제 화

합물 #103 을 얻었다.

<736> 실시예 36

<737> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1-포르밀-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸시클로-헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #98)



<738> 단계 I:

<739> 에틸 포르메이트(1.5 mL) 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(100 mg, 0.22 mmol)의 용액을 질소 하에서 65℃ 에서 20시간 동안 배스에 위치시키고, 그 후, 1,2-디클로로에탄(2.5 mL) 및 다른 부분의 에틸 포르메이트(2 mL)를 첨가했다. 배스 온도를 95℃로 상승시키고, 반응물을 추가 21시간 동안 환류했다. TLC 는 약 80% 전환율을 보여주었다. 반응물에서 용매를 제거하고, 잔류물을, 용출액으로 메틸렌 클로라이드:아세트니트릴:메탄올 = 9:1:0.1 을 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1-포르밀-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(42 mg, 41%)을 얻었다.

<741> 단계 II:

<742> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(1-포르밀-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산-카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 이전 절차(실시예 3, 단계 VIII)에 따라 리튬 히드록시드로 가수분해하여 표제 화합물을 얻었다.

<743> 실시예 37

<744> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-피리딘-3-일메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #121)

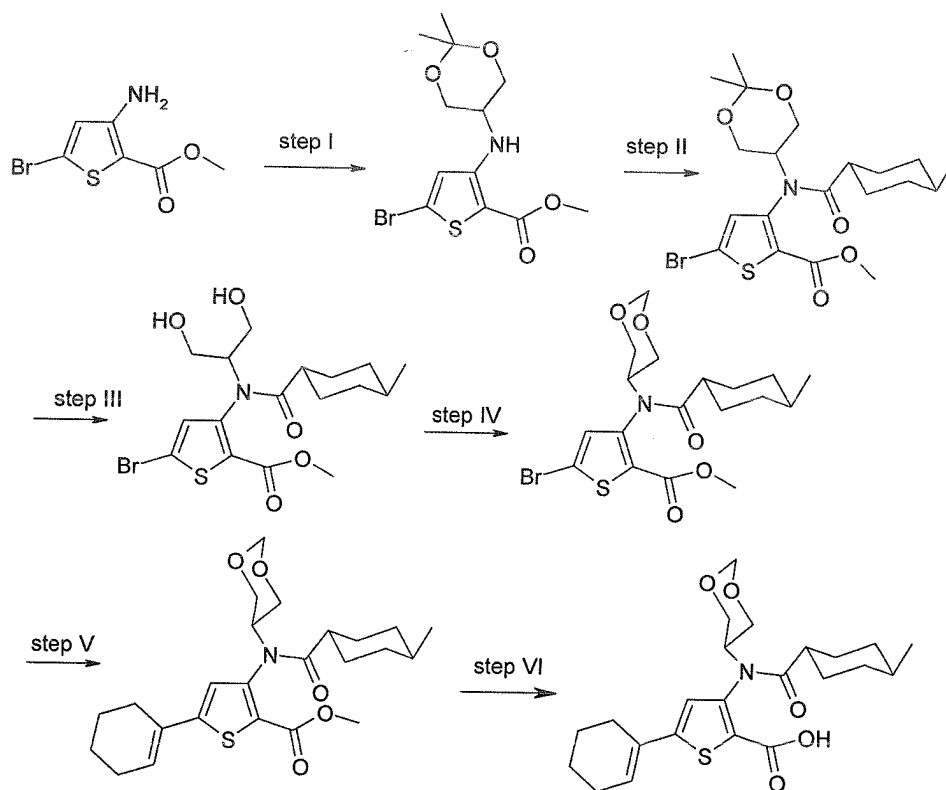
<745> 3-브로모메틸피리딘에 의한 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르의 알킬화 및 유도된 에스테르의 차후의 가수분해를 수행하여 화합물 #121 을 얻었다.

<746> 본질적으로 상기 과정으로 하기 화합물을 제조할 수 있다:

<747> 3-[(1-시아노-피페리딘-4-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산-카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산(화합물 #102)

<748> 실시예 38

<749> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[[1,3]디옥산-5-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산-카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #30)



단계 I:

건조 THF(0.6 mL) 중 3-아미노-S-브로모-티오펜~카르복실산 메틸 에스테르(0.5 g, 2.12 mmol)의 서스펜션을 2,2-디메틸-[1,3]디옥산-5-온(253 μ l, 2.12 mmol)로 처리하고, 그 다음, 디부틸 주석 디클로라이드(32 mg, 0.11 mmol)로 처리했다. 5분 후, 페닐 실란(280 μ l, 2.27 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 3일 동안 교반했다. 에틸 아세테이트(100 mL)에 용해시키고, NaHCO₃ 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 증발시키고, 진공 펌프에 밤새 정치했다. 잔류물을 헥산-에테르(4:1) 혼합물(2×100 mL)로 용해 분쇄했다. 용해 부분을 증발시키고, 실리카겔(헥산:에틸 아세테이트=95:5) 상에서 크로마토그래피로 정제하여 순수한 5-브로모-3-(2,2-디메틸-[1,3]디옥산-5-일아미노)-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(220 mg, 29%)을 얻었다.

단계 II:

옥살릴 클로라이드(DCM 중 2M, 2.7 mL)을 DCM 중 트랜스-4-메틸 시클로헥실 카르복실산(365 mg, 2.57 mmol)의 서스펜션 및 한 방울의 DMF 를 적가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 헥산(4 mL)을 첨가하고, 혼합물을 증발시켰다. 이를 한번 더 반복했다. 잔류물을 건조 톨루엔(2.3 mL)로 희석하고(총 부피 2.7 mL), 다음 단계에 사용했다.

톨루엔(1 mL) 및 피리딘(100 μ l, 1.23 mmol) 중 5-브로모-3-(2,2-디메틸-[1,3]디옥산-5-일아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(200 mg, 0.57 mmol)의 혼합물에, 상기에서 제조된 톨루엔 중 염화산(1.1 mL, 1.05 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 환류했다. TLC 는 개시물질의 존재를 보여주었다. 톨루엔(0.5 mL, 0.47 mmol) 중 피리딘(50 μ l, 0.62 mmol) 및 염화산을 첨가하고 환류를 24시간 동안 계속했다. 혼합물을 5℃ 로 냉각했다. 톨루엔(2 mL) 및 피리딘(0.2 mL)을 첨가했다. 5분 동안 교반한 후, MeOH(0.5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반했다. 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정하고, 건조하고, 증발시켰다. 미정제 반응 혼합물을(용출액으로서 헥산-에틸 아세테이트 혼합물) 실리카겔 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 소량의 불순물이 함유된 5-브로모-3-[(2,2-디메틸-[1,3]디옥산-5-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(35 mg)을 얻었다. 이 물질을 다음 단계에 사용했다.

단계 III:

THF(1.1 mL) 중 소량의 불순물이 함유된 5-브로모-3-[(2,2-디메틸-[1,3]디옥산-5-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥

산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(35 mg) 및 3N HCl(0.75 mL)을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 고형 NaHCO_3 로 중화하고, 증발 건조했다. 잔류물을 에틸 아세테이트(3×8 mL)로 용해 분쇄했다. 에틸 아세테이트 추출물을 조합하고, 증발하고, 실리카겔(헥산:EtOAc=1:1) 상에서 크로마토그래피를 수행하여 순수한 5-브로모-3-[(2-히드록시-1-히드록시메틸-에틸)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(18 mg; 7.2%, 두 단계)을 얻었다.

<758> 단계 IV:

<759> 건조 디옥산(0.6 mL) 중 5-브로모-3-[(2-히드록시-1-히드록시메틸-에틸)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(18 mg, 0.041 mmol), 파라포름알데히드(6 mg) 및 보론 트리플루오라이드-디에틸 에테레이트($15 \mu\text{l}$, 0.12 mmol)의 혼합물을 80°C 에서 14분 동안 교반했다. 이를 냉각하고, 얼음 및 NaHCO_3 용액 혼합물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세정하고, 건조하고, 증발시켰다.

순수한 5-브로모-3-[[1,3]디옥산-5-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르를, 실리카겔(용출액으로서 헥산:에틸 아세테이트=9:1)(15 mg; 81 %)상에서 크로마토그래피를 수행한 후, 얻었다(15 mg; 81 %).

<760> 단계 V:

<761> 2M 수성 Na_2CO_3 (0.9 mL) 및 DME(1.8 mL) 중 시클로헥센-1-일보론산(8 mg, 0.063 mmol)을 함유하는 5-브로모-3-[[1,3]디옥산-5-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(15 mg, 0.034 mmol)의 용액에 질소로 거품을 10분 동안 일으켰다. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3 mg)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 10분 동안 환류했다. 이를 냉각하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세정하고, 건조하고, 증발하여 미정제 5-시클로헥스-1-에닐-3-[[1,3]디옥산-5-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(24 mg)를 얻었는데, 이는 추가 정제없이 다음 단계에서 사용되었다.

<762> 단계 VI:

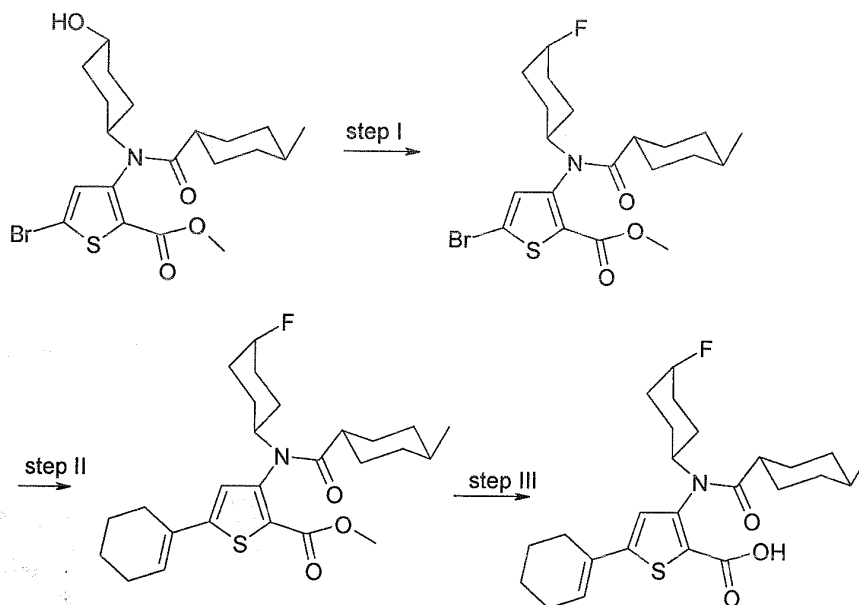
<763> 미정제 5-시클로헥스-1-에닐-3-[[1,3]디옥산-5-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산-카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(24 mg)을 THF, MeOH 및 H_2O (3:2:1)(1.8 mL)의 혼합물에 용해시키고, 1 N LiOH(0.15 mL)을 첨가했다. 절차의 나머지는 이전(실시예 3, 단계 VIII)에 기재되어 있다. 순수한 5-시클로헥스-1-에닐-3-[[1,3]디옥산-5-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 분취 HPLC 로 얻었다.

<764> 본질적으로 상기 과정으로 하기 화합물을 제조할 수 있다:

<765> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(2-메틸-[1,3]디옥산-5-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #36)

<766> 실시예 39

<767> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #57)



단계 I:

DCM(2.7 mL) 중(디에틸아미노)황 트리플루오라이드(0.24 mL, 1.82 mmol)의 용액에 피리딘(0.27 mL, 3.34 mmol)을 첨가하고, 그 다음, DCM(2.0 mL) 중 5-브로모-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(150 mg, 0.32 mmol)을 10분 동안 첨가했다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반했다. 병용에서 냉각하고, 포화 NaHCO_3 서서히 첨가하여 과량의 시약을 중화했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 첨가했다. DCM(100 mL)로 추출하고, 염수로 세정하고, 건조하고(MgSO_4), 증발시켰다. 미정제물 실리카겔(용출액으로서 헥산:EtOAc=95:5 및 90:10)상 크로마토그래피를 수행하여 순수한 5-브로모-3-[(시스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(28 mg, 18%) 및 5-브로모-3-[(트랜스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(22 mg, 14%)을 얻었다.

단계 II:

2M Na_2CO_3 (1.3 mL) 및 DME(2.6 mL) 중 5-브로모-3-[(시스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(20 mg, 0.043 mmol) 및 시클로헥센-1-일보론산(13 mg, 0.103 mmol)의 용액에 질소로 6분 동안 거품을 일으켰다. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.4 mg)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 30분 동안 환류했다. 냉각하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 물 및 염수로 세정하고, 건조하고(MgSO_4), 증발시켰다.

미정제물을 실리카겔(용출액으로서 헥산:EtOAc=9:1 및 4:1)상 크로마토그래피로 정제하여 순수한 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(10 mg, 50%)을 얻었다.

단계 III:

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(10 mg, 0.021 mmol)을 THF, MeOH 및 H_2O (3:2:1)의 혼합물(2 mL)에 용해시키고, 1N LiOH(0.1 mL)을 첨가했다. 절차의 나머지는 이전 단계(실시예 3, 단계 VIII)에 기재되어 있다. 순수한 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을, 실리카겔(용출액으로서 DCM 중 5% MeOH)상 크로마토그래피 후에 얻었다(5 mg, 51%).

본질적으로 상기 과정으로 하기 화합물을 제조할 수 있다:

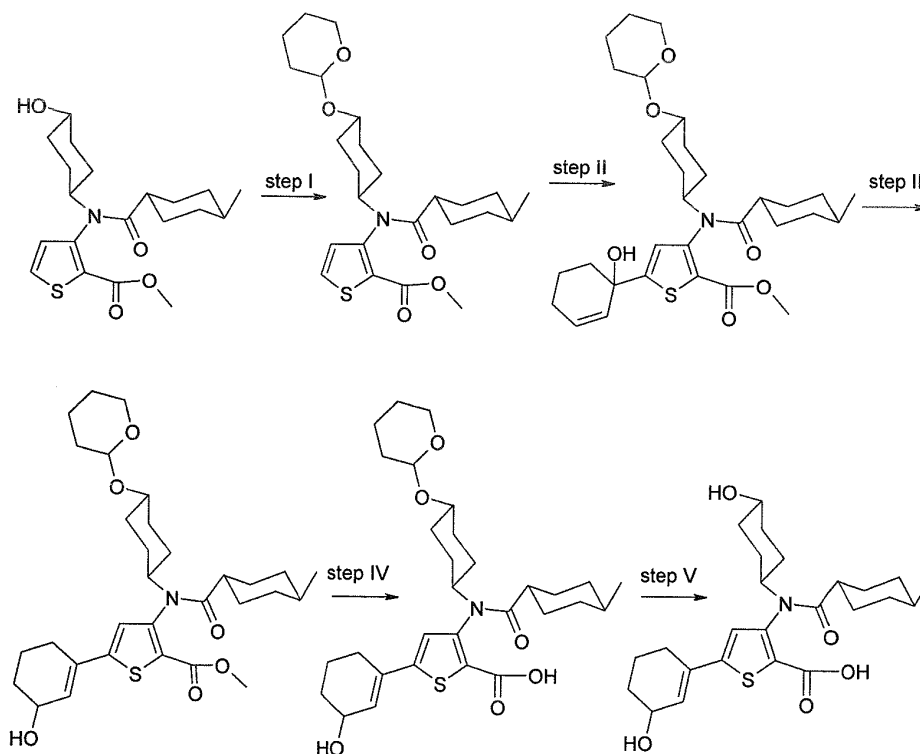
5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #70)

5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(트랜스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #83)

<778> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4,4-디플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #91)은 실시예 39 에 기재된 합성 단계를 사용하여 5-브로모-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르로부터 제조될 수 있다.

<779> 실시예 40

<780> 5-(3-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #82)



<781>

<782> 단계 I:

<783> DCM(4 mL) 중 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(140 mg, 0.37 mmol)의 용액에 p-톨루엔술폰산 모노히드레이트(6 mg) 및 3,4-디히드로-2H-피란(38 μ l, 0.42 mmol)을 실온에서 첨가했다. 1시간 10분 동안 교반한 후, 포화 NaHCO_3 을 첨가했다. DCM 로 추출하고, 염수로 세정하고, 건조하고(MgSO_4), 증발시켰다. 미정제 물질을, 실리카겔상(Et_3N 로 미리 세정함)(용출액으로서 헥산: EtOAc =9:1)상 크로마토그래피를 수행하여 순수한 3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(83 mg, 48%)을 얻었다.

<784> 단계 II:

<785> -40°C 로 냉각된 THF(0.5 mL) 및 디이소프로필아민(31 μ l, 0.22 mmol)의 혼합물에 n-BuLi(1.3 M, 165 μ l, 0.21 mmol)을 적가했다. 상기 온도에서 30분 동안 교반한 후, -78°C 로 냉각하고, THF(0.5 mL) 중 3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(82 mg, 0.18 mmol)을 적가했다. 혼합물을 상기 온도에서 30분 동안 교반했다. 시클로헥스-2-엔온(20 μ l, 0.21 mmol)을 빨리 첨가하고, 20분 동안 -78°C 에서 교반했다. 포화 NH_4Cl 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 정치했다. EtOAc 로 추출했다. 추출물을 염수로 세정하고, 건조하고(MgSO_4), 증발시켰다. 순수한 5-(1-히드록시-시클로헥스-2-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르를, 실리카겔상 크로마토그래피(용출액으로서 헥산: EtOAc =80:20)을 수행 후에 얻었다(48 mg, 48%).

<786> 단계 III:

<787> DCM(1 mL) 중 5-(1-히드록시-시클로헥스-2-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(48mg, 0.086 mmol)의 용액을 -50℃로 냉각했다. 트리에틸실란(43 μ l, 0.27 mmol)을 첨가하고, 그 다음, 트리플루오로아세트산(총 22 μ l, 0.28 mmol)(4 μ l - 6 μ l, 매 30분)을 점차로 첨가했다. 혼합물을 -40℃ ~ -50℃에서 3.5시간 동안 교반했다. 수성 NaHCO₃을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 정치했다. DCM로 추출하고, 염수로 세정하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 미정제물을 실온에서 2일 동안 정치하고, 실리카겔상 크로마토그래피(헥산-EtOAc 혼합물)로 정제하여 5-(3-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(22 mg, 45%)을 얻었다.

<788> 단계 IV:

<789> THF:MeOH:H₂O(3:2:1)(2.5 mL) 및 1N LiOH(0.2 mL) 중 5-(3-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(22 mg; 0.039 mmol)을 50℃에서 4시간 동안 첨가했다. 상기 기재(실시예 3, 단계 VIII)에 따라 순수한 5-(3-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산(10 mg, 46%)을 실리카겔상 크로마토그래피로 얻었다.

<790> 단계 V:

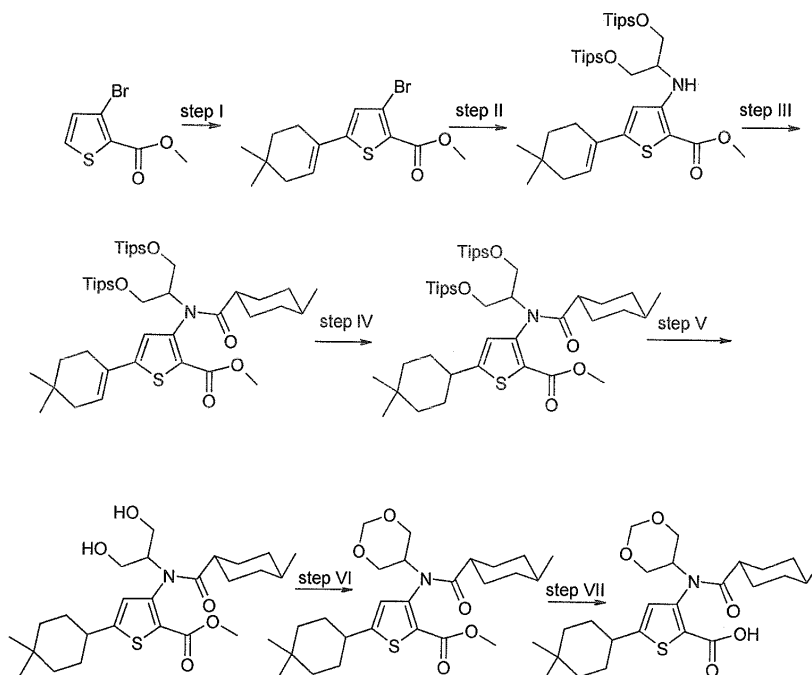
<791> 아세트산:THF:H₂O(4:2:1)(0.7 mL) 중 5-(3-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산(4mg, 0.007 mmol)의 용액을 45℃에서 3.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발 건조하고, CHCl₃ 및 헥산으로 분쇄하여 5-(3-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(1.6 mg, 47%)을 얻었다.

<792> 본질적으로 상기 과정으로 하기 화합물을 제조할 수 있다:

<793> 5-(3-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #55)

<794> **실시예 41**

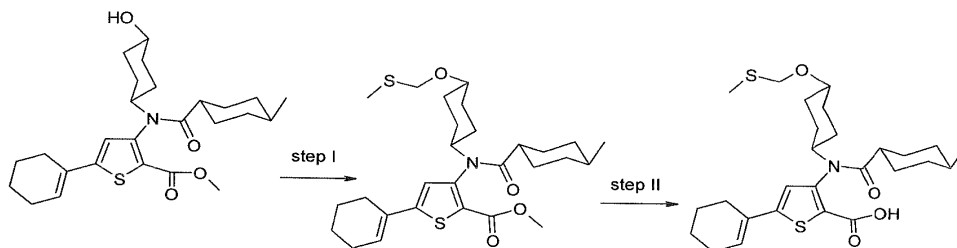
<795> **5-(4,4-디메틸-시클로헥실-3-[[1,3]디옥산-5-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #97)**



<796>

- <797> 단계 I:
- <798> 3-브로모-5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를, 이전 단계(실시예 3, 단계 III 및 IV)에 따라 3-브로모-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르로부터 제조했다.
- <799> 단계 II:
- <800> CS_2CO_3 (1 g, 3.07 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (96 mg, 0.1 mmol)을 함유하는 디옥산(3.5 mL) 중 2-트라이소프로필실라닐 옥시-1-트라이소프로필실라닐옥시메틸-에틸아민(트라이소프로필실릴클로라이드를 사용하여 세리놀로부터 제조됨) (420 mg, 1.04 mmol) 및 3-브로모-5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (350 mg, 1.06 mmol)의 혼합물에 질소로 거품을 6분 동안 일으켰다. 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(105 mg, 0.17 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80°C 에서 24시간 동안 교반했다. DCM 로 희석하고, 셀라이트로 여과하고, 증발시켰다. 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-(2-트라이소프로필실라닐옥시-1-트라이소프로필실라닐옥시메틸-에틸아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 실리카겔상 크로마토그래피(헥산:EtOAc-95:5)(500 mg, 72%)로 얻었다.
- <801> 단계 III:
- <802> 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(2-트라이소프로필실라닐옥시-1-트라이소프로필실라닐옥시메틸-에틸)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 이전 단계(실시예 38, 단계 II)에 따라 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-(2-트라이소프로필실라닐옥시-1-트라이소프로필실라닐옥시메틸-에틸아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르로부터 제조했다.
- <803> 단계 IV:
- <804> 5-(4,4-디메틸-시클로헥스-1-에닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(2-트라이소프로필실라닐옥시-1-트라이소프로필실라닐옥시메틸-에틸)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 이전 단계(실시예 2)에 따라 10% Pd/C 로 수소화했다.
- <805> 단계 V:
- <806> THF(1 mL) 중 3-[(1-디이소프로필실라닐옥시메틸-2-트라이소프로필실라닐옥시-에틸)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(60 mg, 0.078 mmol)의 용액을 HF 피리딘(0.1 mL) 으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc 로 희석하고, 고형 NaHCO_3 에 첨가했다. 실온에서 2시간 동안, 여과하고, 증발시켰다. 순수한 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(2-히드록시-1-히드록시메틸-에틸)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 실리카겔상 크로마토그래피(용출액으로서 EtOAc)(32 mg, 89%)로 정제하여 얻었다.
- <807> 단계 VI:
- <808> 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[[1,3]디옥산-5-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를, 이전 단계(실시예 38, 단계 IV)에 따라 파라포름알데히드를 사용하여 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[(2-히드록시-1-히드록시메틸-에틸)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르로부터 제조했다.
- <809> 단계 VII:
- <810> 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[[1,3]디옥산-5-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을, 이전 단계(실시예 3, 단계 VIII)에 따라 5-(4,4-디메틸-시클로헥실)-3-[[1,3]디옥산-5-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르로부터 제조했다.
- <811> 본질적으로 상기 과정으로 하기 화합물을 제조할 수 있다:
- <812> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[시클로프로필-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #51)
- <813> 3-[벤조[1,3]디옥소-1-5-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산(화합물 #136)
- <814> **실시예 42**

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-메틸술팜닐메톡시메톡시-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #142)



단계 I:

DMSO(0.2 mL) 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(25 mg, 0.054 mmol)의 용액에 아세트산 및 아세트산 무수물(1:5.6)의 혼합물(0.17 mL)을 첨가했다. 1.5시간 동안 실온에서 교반한 후, 40℃ 에서 5시간 동안 유지했다.

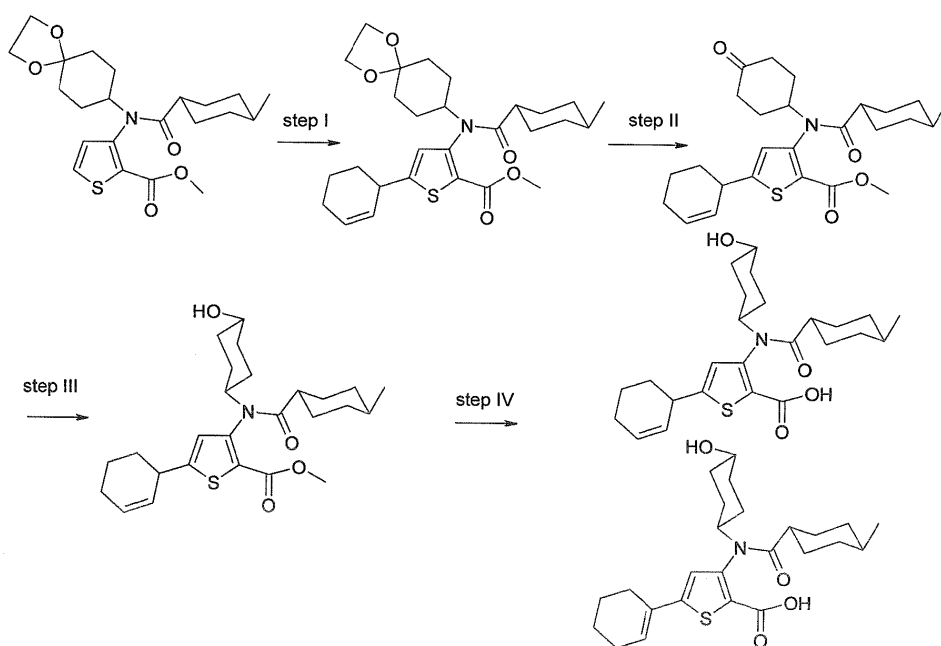
실온으로 냉각하고, 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 병속에서 냉각하고, NaHCO₃ 용액을 주의 깊게 첨가했다. 에테르로 추출했다. 추출물을 물 및 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 순수한 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-메틸술팜닐메톡시-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 실리카겔상 크로마토그래피(헥산:EtOAc=4:1)로 얻었다(22 mg, 77%).

단계 II:

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-메틸술팜닐메톡시-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 대응하는 산으로 이전 단계(실시예 3, 단계 VIII)에 따라 가수분해했다.

실시예 43

5-시클로헥스-2-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #146) 및 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #4)의 5:6 혼합물



단계 I:

작은 둥근바닥 플라스크에 THF(1.5 mL), 그 다음, 디이소프로필아민(80 μ L, 0.57 mmol)를 넣고, 혼합물을 -40℃ 로 냉각했다. n-BuLi(1.6 M, 0.34 mL, 0.54 mmol)을 적가했다. 상기 온도에서 20분 동안 교반했다. 혼합

물을 -78℃ 로 냉각하고, THF(2 mL) 중 3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]텍크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(200 mg, 0.47 mmol)을 적가했다. -78℃ 에서의 교반을 30 분 동안 계속했다. 트리부틸 보란(에테르 중 1M, 0.48 mL)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 실온이 되게 했다. 이 용액을, -30℃ 로 냉각된 THF(1 mL) 중 CuCN(47 mg)의 서스펜션에 첨가했다. 혼합물을 상기 온도에서 20분 동안 교반했다. 3-브로모시클로헥센(90%, 60 μ l, 0.47 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 서서히 실온이 되게 했다. 이를 상기 온도에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 0℃ 로 냉각하고, 10% NaOH(0.8 mL)을 첨가하고, 그 다음, 30% H₂O₂(0.27 mL)을 적가했다. 혼합물을 10분 동안 교반했다. 이를 EtOAc 로 희석하고, 물 및 염수로 세정하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 순수한 5-시클로헥스-2-에닐-3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]텍크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 실리카겔상 크로마토그래피(용출액으로서 헥산:EtOAc=9:1, 4:1 및 7:3)로 정제하여 얻었다(153 mg, 64%).

<826> 단계 II:

<827> DCM(4 mL) 중 5-시클로헥스-2-에닐-3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]텍크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(50 mg, 0.1 mmol), 트리플루오로아세트산(0.4 mL) 및 물(20 μ l)의 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반했다. 트리플루오로아세트산(0.2 mL)을 첨가하고, 이를 추가 3시간 동안 교반했다. 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하고, 이를 DCM 으로 추출했다. 추출물을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 증발시켜 미정제 5-시클로헥스-2-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(40 mg)를 얻는데, 이는 다음 단계에 사용되었다.

<828> 단계 III:

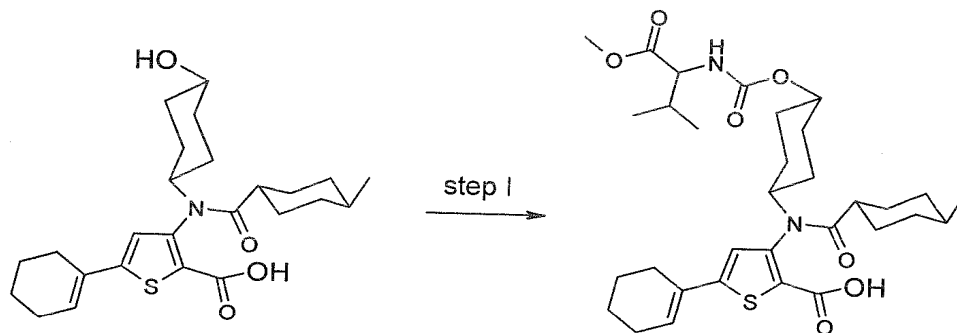
<829> 0℃ 로 냉각된 5-시클로헥스-2-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(40 mg) 및 MeOH(3 mL)의 혼합물에 NaBH₄(15 mg)를 한번에 첨가했다. 반응을 5 분 내에 완결했다. HCl(0.1 N, 0.5 mL) 을, 산성화될 때까지 첨가했다. 이를 증발시키고, 그 다음, DCM 로 추출하고, 포화 NaHCO₃ 용액, 염수로 세정하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 미정제물을 실리카겔상 크로마토그래피(용출액으로서 헥산:EtOAc=1:1)로 정제하여 순수한 5-시클로헥스-2-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(12 mg, 26%)을 2단계로 얻었다.

<830> 단계 IV:

<831> THF:MeOH:H₂O(3:2:1)의 혼합물(1.6 mL) 중 5-시클로헥스-2-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(12mg, 0.026 mmol)의 용액에 1N LiOH(0.1 mL)을 첨가했다. 혼합물을 50℃ 에서 4.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고, 물에 용해시켰다. 이를 분리 깔때기로 보냈다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 그 다음, 0.1 N HCl(1 mL)을 첨가했다. 생성물을 EtOAc 로 추출했다. 추출물을 물 및 염수로 세정하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 미정제물을 실리카겔상 크로마토그래피(용출액으로서 1 ~ 8 % MeOH 를 함유하는 DCM)로 정제하여 5-시클로헥스-2-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 및 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 의 5:6 혼합물(4.5 mg)을 얻었다.

<832> 실시예 44

<833> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-(1-메톡시카르보닐-메틸-프로필-카르바모일옥시)-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #19)

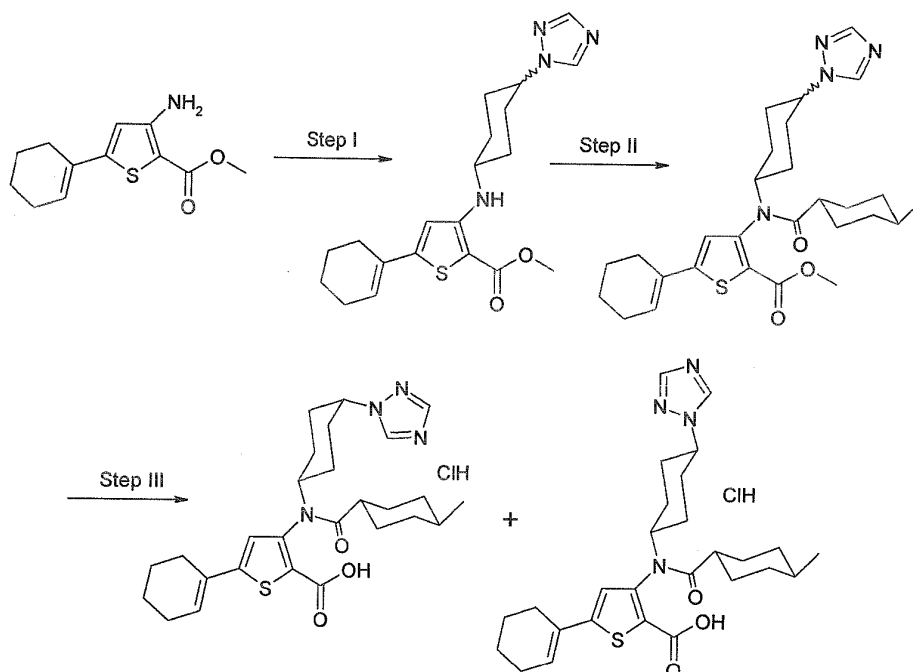


단계 I:

톨루엔(1 mL) 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산-카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(20 mg, 0.045 mmol) 및 메틸(S)-(-)-2-이소시아네이트-3-메틸부티레이트(10 μ l, 0.07 mmol)의 혼합물을 70°C 에서 2시간 동안 교반했다. 이를 냉각하고, 물(1 mL)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 이를 EtOAc(50 mL)로 추출하고, 염수로 세정하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 순수한 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-(1-메톡시카르보닐-2-메틸-프로필카르바모일옥시)-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 실리카겔상 크로마토그래피(헥산-EtOAc 혼합물, 용출액으로서 DCM 중 순수한 EtOAc 및 5% 아세톤)로 정제하여 얻었다(12.4 mg, 45%).

실시예 45

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)]-(시스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 히드록로라이드(화합물 #41) 및 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)]-(트랜스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 히드록로라이드(화합물 #48)



단계 I:

중간체 1, 4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥사논(257 mg, 1.55 mmol) 및 3-아미노-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(화합물 x, 참조 Irina)(368 mg, 1.55 mmol)의 혼합물을 디부틸 주석 디클로라이드(24 mg, 0.078 mmol) 으로 처리했다. 수득한 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하고, 페닐실란(210 μ l, 1.70 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에서 40시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 미정제물

을, 용출액으로서 50% EtOAc:헥산으로부터 100% EtOAc 로의 구배를 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실아미노)-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(555 mg, 92%)을 시스 및 트랜스 이성질체의 황색 혼합물로서 얻었다.

<842> 단계 II:

<843> 5-시클로헥스-1-에닐-3-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(555 mg, 1.436 mmol)을 톨루엔(2.87 mL, 2.87 mmol) 중 트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐 클로라이드의 1M 용액으로 처리했다. 피리딘(128 μ L, 1.58 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류에서 밤새 질소 하에서 교반했다. 이를 실온으로 냉각하고, EtOAc 로 희석했다. 수득한 혼합물을 포하 소듐 비카보네이트수로 2회 및 염수 1회 세정했다. Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축했다. 미정제물을, 용출액으로서 50% EtOAc:헥산으로부터 100% EtOAc 로의 구배를 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(494 mg, 67%)를 시스 및 트랜스 이성질체의 황색 혼합물로서 얻었다.

<844> 단계 III:

<845> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(494 mg, 0.967)을 이전 단계(실시예 3, 단계 VIII)와 비누화했다. 최종 화합물을 분취 HPLC 로 정제하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐))-(시스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산히드로클로라이드(92 mg, 18%) 및 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐))-(트랜스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 히드로클로라이드(141 mg, 26%)을 모두 백색 고형물로서 얻었다.

<846> 본질적으로 상기 과정으로, 중간체 1, 2, 3, 5, 6 및 시판의 1,3-디메톡시아세톤을 각각 사용하여 실시예 45에 따라 제조할 수 있다.

<847> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐))-(시스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #104),

<848> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐))-(트랜스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #105),

<849> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-(1,3-디메틸-2-옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]텍트-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #73),

<850> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-(1,3-디메틸-2-옥소-1,3-디아자-스피로[4.5]텍트-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #74),

<851> 3-[(시스-4-시아노-4-메틸-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산(화합물 #99),

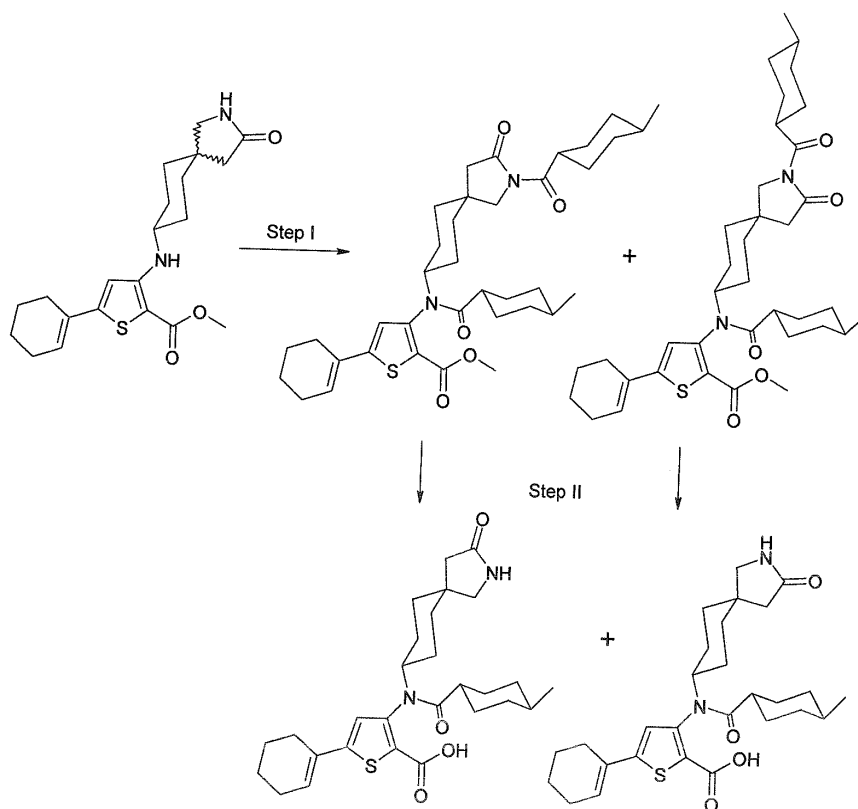
<852> 3-[(트랜스-4-시아노-4-메틸-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산(화합물 #106),

<853> 3-[비시클로[3.2.1]옥트-3-일-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산(화합물 #40), 및

<854> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(2-메톡시-1-메톡시메틸-에틸)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #111)

<855> 실시예 46

<856> 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐))-(시스-(3-옥소-2-아자-스피로[4.5]텍트-8-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #80) 및 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐))-(트랜스-(3-옥소-2-아자-스피로[4.5]텍트-8-일)-아미노)-티오펜-2-카르복실산(화합물 #81)



단계 I:

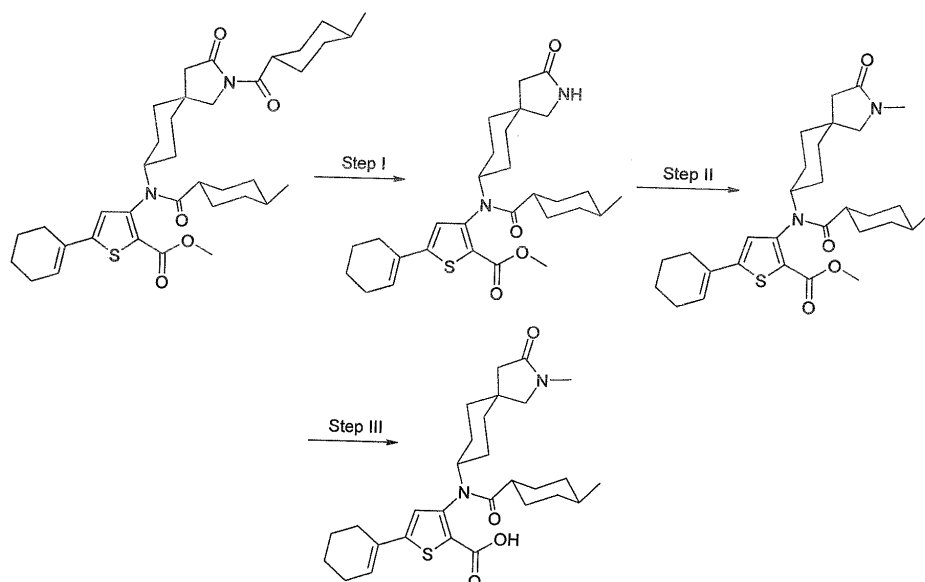
중간체 4 로 제조된 시스 및 트랜스 S-시클로헥스-1-에닐-3-(3-옥소-2-아자-스피로[4.5]덱-8-일아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(1.08 g, 2.78 mmol)의 혼합물을 톨루엔(5.56 ml, 5.56 mmol) 중 트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐 클로라이드의 1M 용액으로 처리했다. 피리딘(248 μ l, 3.06 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류에서 밤새 질소 하에서 교반했다. 이를 실온으로 냉각하고, EtOAc 로 희석했다. 수득한 혼합물을 포화 소듐 비카보네이트수로 2회 및 염수로 1회 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축했다. 미정제물을, 15% EtOAc:헥산로부터 30% EtOAc:헥산으로의 구배를 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[2-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-시스-3-옥소-2-아자-스피로[4.5]덱-8-일]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(543 mg, 31%) 및 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[2-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-트랜스-3-옥소-2-아자-스피로[4.5]덱-8-일]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(319 mg, 18%)을 얻었다.

단계 II:

단계 I 로부터의 각 별도의 이성질체에 표준 비누화 조건(실시예 3, 단계 VIII)을 제공하여 표제 화합물 모두를 얻었다.

실시예 47

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-시스-(2-메틸-3-옥소-2-아자-스피로[4.5]덱-8-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #84)의 제조



단계 I:

4 ml 의 메탄올 무수물 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(2-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-시스-3-옥소-2-아자-스피로[4.5]텍크-8-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(445 mg, 0.699 mmol)의 용액을 메탄올(151 μ l, 0.669 mmol) 중 소듐 메톡시드 25% 의 용액으로 처리했다. 수득한 혼합물을 질소 하에서 실온에서 2시간 동안 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거했다. 30 ml 의 디클로로메탄을 첨가했다. 이를 수성 HCl 의 1 N 용액 20 ml 로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축했다. 미정제물을,

용출액으로서 100% EtOAc 를 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(3-옥소-2-아자-스피로[4.5]텍크-8-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(150 mg, 42%)을 담황색 고형물로서 얻었다.

단계 II:

2.5 ml 의 건조 DMF 중 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-시스-(3-옥소-2-아자-스피로[4.5]텍크-8-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(145 mg, 0.283 mmol)의 용액을 소듐 히드라이드 60%(34 mg, 0.85 mmol)로 처리했다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후, 이오도메탄(53 μ l, 0.85 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 교반했다. 물을 첨가하고, 이를 1N 수성 HCl 로 산성화했다. 그 다음, 이를 EtOAc 로 추출했다. 유기 부분을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하여 미정제 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(2-메틸-3-옥소-2-아자-스피로[4.5]텍크-8-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

단계 III:

단계 II 에서 얻은 미정제 물질을 THF, 메탄올, 물의 3:2:1 용액 6 ml 에서 희석했다. 이를 리튬 히드록시드 모노히드레이트(48 mg, 1.1 mmol)로 처리했다. 수득한 혼합물을 3시간 동안 50℃ 에서 교반했다. 그 다음, 이를 1 N 수성 HCl 로 산성화하고, 농축하고, 분취 HPLC 로 정제하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(2-메틸-3-옥소-2-아자-스피로[4.5]텍크-8-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(24mg, 16%)을 백색 고형물로서 수득했다.

본질적으로 상기 과정으로 하기 화합물을 제조할 수 있다:

5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐))-트랜스-(2-메틸-3-옥소-2-아자-스피로[4.5]텍크-8-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #128),

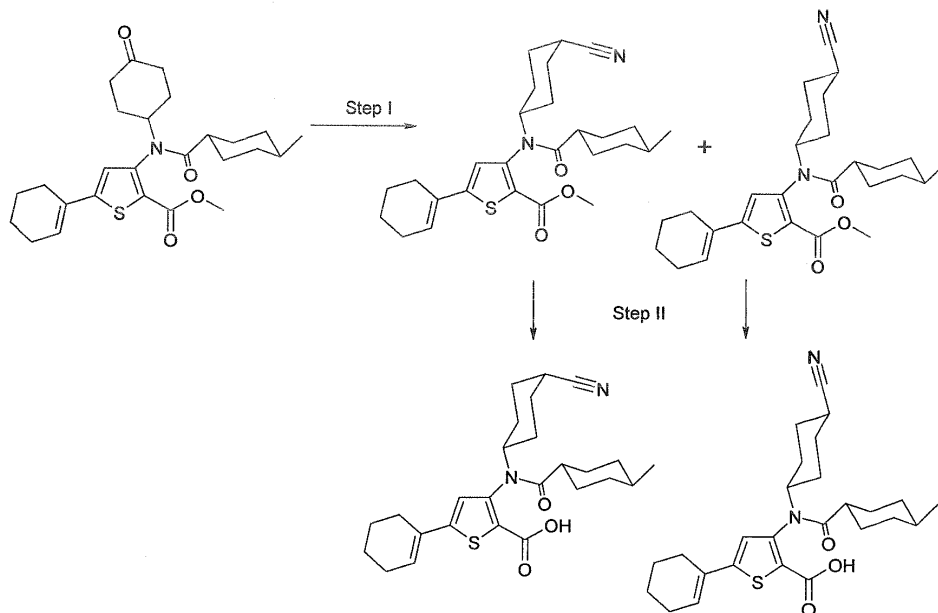
5-시클로헥스-1-에닐-3-[시스-(2-에틸-3-옥소-2-아자-스피로[4.5]텍크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #130)

5-시클로헥스-1-에닐-3-[트랜스-(2-에틸-3-옥소-2-아자-스피로[4.5]텍크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르

보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #129).

실시예 48

3-[(시스-4-시아노시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노-5-시클로헥스-1-에닐]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #49) 및 3-[(트랜스-4-시아노시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노-5-시클로헥스-1-에닐]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #50)



단계 I:

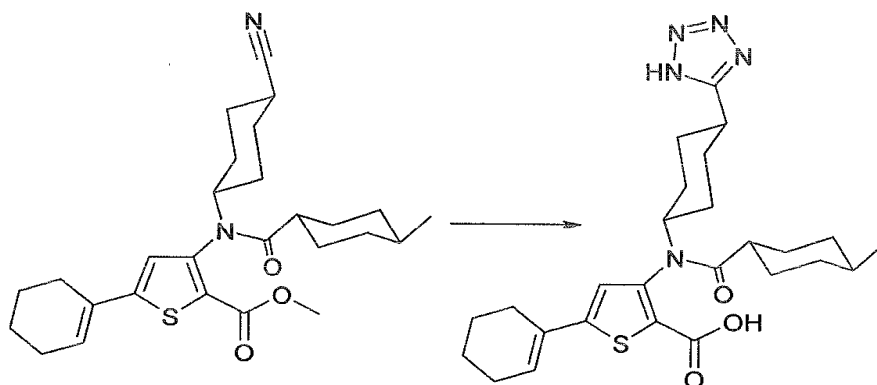
5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(1.00 g, 2.25)을 단계 I 의 중간체 1 과 동일한 절차를 거쳤다. 수득한 최종 혼합물을, 용출액으로서 30% EtOAc:헥산을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[(시스-4-시아노시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(256 mg, 25%) 및 3-[(트랜스-4-시아노시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(352 mg, 34%)을 얻었다.

단계 II:

단계 I 로부터의 각 별개의 이성질체에 대해 표준 비누화 조건(실시예 3, 단계 VIII)을 거쳐 표제 화합물 모두를 얻었다.

실시예 49

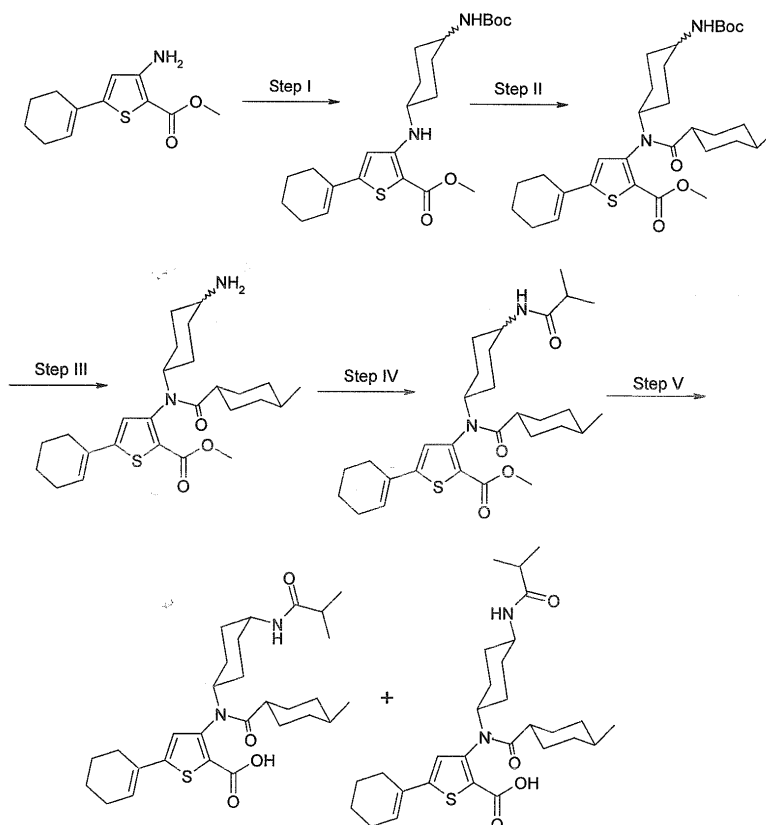
5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-(1H-테트라졸-5-일)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #62)의 제조



<886> 2.0 ml 의 건조 DMF 중 3-[(트랜스-4-시아노-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(100 mg, 0.220 mmol), 암모늄 클로라이드(74 mg, 1.4 mmol) 및 소듐 아지드(91 mg, 1.4 mmol)의 혼합물을 150℃ 에서 질소 하에서 2일 동안 교반했다. 물을 첨가하고, 이를 EtOAc 로 추출했다. 유기 부분을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축했다. 미정제물을 HPLC 로 정제하여 표제 화합물(9.0 mg, 8.2%)을 얻었다.

<887> **실시예 50**

<888> **5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-4-이소부티릴아미노-시클로헥실)-(트랜스-4-(메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #133) 및 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-이소부티릴아미노-시클로헥실)-(트랜스-4-(메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산(화합물 #134)의 제조**



<889>

<890> 단계 I 및 단계 II 는 중간체로서 M-4-Boc-아미노시클로헥사논을 사용하는 상기 기재(실시예 1, 단계 I 및 단계 II) 와 같이 수행되었다.

<891> 단계 III:

<892> 17 mL 의 디클로로메탄 중 시스 및 트랜스 3-[(4-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(2.21 g, 3.95 mmol)의 용액에 17 mL 의 트리플루오로아세트산을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반했다. 용매 및 트리플루오로아세트산을 진공에서 제거했다. 미정제물을 에테르로 희석했다. 이를 1N NaOH 수용액 및 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하여 시스 및 트랜스 3-[(4-아미노-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르의 미정제 혼합물(1.62 g, 3.51 mmol)을 담황색 고형물로서 얻었다.

<893> 단계 IV:

<894> 1 mL 의 디클로로메탄 중 시스 및 트랜스 3-[(4-아미노-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(100 mg, 0.218 mmol) 및 트리에틸아민(46 μL, 0.33 mmol)의 용액을 이소부티릴 클로라이드(30 μL, 0.28 mmol)로 처리했다. 혼합물을 밤새 실온에서 질소 하에서 교반했다. 용매를 제거했다. EtOAc 를 첨가했다. 이를 물로 2회 및 염수로 1회 세정하고, Na₂SO₄ 상

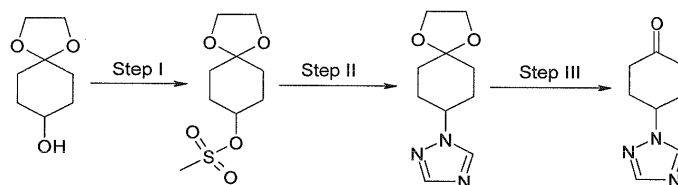
에서 건조하고, 농축하여 시스 및 트랜스 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(4-이소부티릴아미노-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르의 미정제 혼합물을 얻었다.

<895> 단계 V:

<896> 단계 IV 에서 수득한 미정제 물질 THF, 메탄올, 물의 3:2:1 용액 4.3 ml 에서 희석시켰다. 이를 리튬 히드록시드 모노히드레이트(37 mg, 0.87 mmol)로 처리했다. 수득한 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반했다. 그 다음, 이를 10% HCl 수용액으로 산성화하고, 농축하고, 분취 HPLC 로 정제하여 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(시스-4-이소부티릴아미노-시클로헥실)-(트랜스-4-(메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노)-티오펜-2-카르복실산(7.6 mg, 6.7%) 및 5-시클로헥스-1-에닐-3-[(트랜스-4-이소부티릴아미노-시클로헥실)-(트랜스-4-(메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노)-티오펜-2-카르복실산(26.3 mg, 23%) 모두를 백색 고형물로서 얻었다.

<897> **중간체 1 ~ 8 의 제조**

<898> 중간체 1: 4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥사논



<899>

<900> 단계 I:

<901> 메탄술폰산 1,4-디옥사-스피로[4.5]덱크-8-일 에스테르를 하기에 따라 제조했다: Cheng, Chen Yu; Wu, Shou Chien; Hsin, Ling Wei; Tarn, S. William. Coll. Med., Natl. Taiwan Univ., Taipei, Taiwan. Journal of Medicinal Chemistry(1992), 35(12), 2243-7.

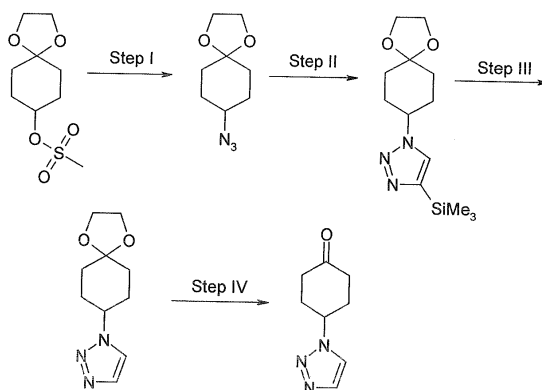
<902> 단계 II:

<903> 건조 DMF(5.00 mL) 중 메탄술폰산 1,4-디옥사-스피로[4.5]덱크-8-일 에스테르(567 mg, 2.40 mmol) 및 1,2,4-트리아졸(232 mg, 3.36 mmol)의 용액을 소듐 히드라이드 60%(125 mg, 3.12 mmol)로 실온에서 질소 하에서 처리했다. 수득한 혼합물을 65℃ 에서 72시간 동안 교반했다. 이를 빙수(75 mL)에 붓고, 75 ml 의 EtOAc 의 3부분으로 추출했다. 유기 부분을 조합하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축했다. 고형물을, 용출액으로서 100% EtOAc 로부터 5% MeOH:EtOAc 으로의 구배를 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 화합물 1-(1,4-디옥사-스피로[4.5]덱크-8-일)-1H-[1,2,4]트리아졸을 백색 고형물(247 mg, 49%) 로서 얻었다.

<904> 단계 III:

<905> 1-(1,4-디옥사-스피로[4.5]덱크-8-일)-1H-[1,2,4]트리아졸(379 mg, 1.81 mmol)을 THF 및 3N HCl 수용액의 1:1 혼합물(9 mL)에 용해시켰다. 수득한 혼합물을 40℃ 에서 5시간 동안 교반했다. 대부분의 THF 를 진공 하에서 제거한 다음, 잔여 혼합물을, 3N NaOH 수용액으로 중화하여 염기성 pH 에 도달했다. 이를 10 ml 의 디클로로메탄의 3부분으로 추출했다. 유기 부분을 조합하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하여 4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥사논을 백색 왁스성 고형물(257 mg, 86%)을 얻었다.

중간체 2: 4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥사논



단계 I:

50 ml 의 건조 DMF 중 메탄술폰산 1,4-디옥사-스피로[4.5]텍크-8-일 에스테르(2.80 g, 11.9 mmol) 및 소듐 아지드(3.86 g, 59.3 mmol)의 혼합물을 20시간 동안 100℃ 에서 질소 하에서 교반했다. 최종 혼합물을 실온으로 냉각하고, 염수로 희석하고, 에테르의 3부분으로 추출했다. 유기 부분을 조합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하여 8-아지도-1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸(2.2 g, 100%)을 얻었다.

단계 II:

8-아지도-1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸(1.00 g, 5.43 mmol) 및 1-(트리메틸실릴)프로핀(3.76 mL, 27.1 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 120℃ 에서 전자레인지에 넣었다. 혼합물을 진공 하에서 농축하여 과량의 1-(트리메틸실릴)프로핀의 제거하고, 미정제 1-(1,4-디옥사-스피로[4.5]텍크-8-일)-4-트리메틸실라닐-1H-[1,2,3]트리아졸(1.6 g, 105%)을 얻었다.

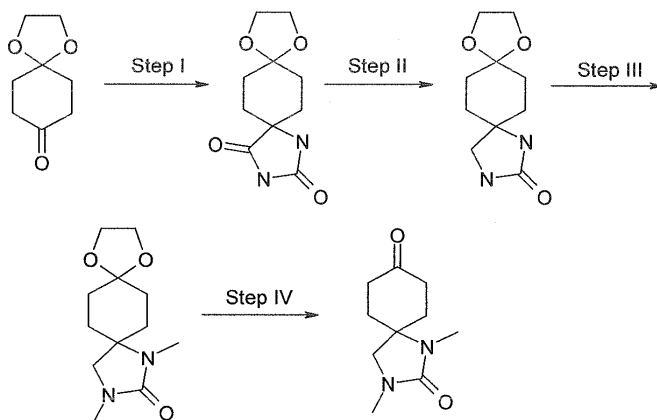
단계 III:

41 mL 의 건조 THF 중 1-(1,4-디옥사-스피로[4.5]텍크-8-일)-4-트리메틸실라닐-1H-[1,2,3]트리아졸(1.60 g, 5.68)의 용액을 THF(9.0 ml, 9.0 mmol) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 1M 용액으로 처리했다. 수득한 혼합물을 48시간 동안 실온에서 질소 하에서 교반했다. 이를 EtOAc 로 희석하고, 포화 수성 암모늄 클로라이드, 물 및 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하여 1-(1,4-디옥사-스피로[4.5]텍크-8-일)-1H-[1,2,3]트리아졸(1.06 g, 89%)을 얻었다.

단계 IV:

1-(1,4-디옥사-스피로[4.5]텍크-8-일)-1H-[1,2,3]트리아졸(1.06 g, 5.06 mmol)을 단계 III 의 중간체 1 과 동일하게 절차를 수행하여 4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥사논(479 mg, 57%)을 백색 고형물로서 수득했다.

중간체 3: 9,12-디옥사-1,3-디아자-디스피로[4.2.4.2]테트라데칸-2,4-디온



단계 I:

<919> 64 mL 의 메탄올 중 1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸-8-온(10.0 g, 64.0 mmol)의 서스펜션을 64 mL 의 물 중 탄산 암모늄(18.4 g, 192 mmol)의 용액으로 처리했다. 칼륨 시아나이드(6.14 g, 96.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 65 °C 에서 18시간 동안 교반했다. 이를 실온으로 냉각하고, 침전물을 형성했다. 침전물을 여과로 수집하여 백색 고형물을 얻고, 여과물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 에틸 아세테이트의 부분을 농축하여 백색 고형물을 얻었다. 고형물 모두를 조합하여 9,12-디옥사-1,3-디아자-디스피로[4.2.4.2]테트라데칸-2,4-디온(9.80 g, 68%)을 얻었다.

<920> 단계 II :

<921> 143 mL 의 건조 THF 중 9,12-디옥사-1,3-디아자-디스피로[4.2.4.2]테트라데칸-2,4-디온(9.64g, 42.6 mmol)의 서스펜션을 0°C 에서 THF(94.0 ml, 94.0 mmol) 중 LiAlH₄ 1M 의 용액으로 처리했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 질소 하에서 교반했다. 로첼(Rochelle) 염의 포화 수용액을 첨가했다. 이를 3시간 동안 교반하고, EtOAc 로 4회 및 디클로로메탄로 3회 추출했다. 유기 부분을 조합하고, 농축했다. 미정제물을, 용출액으로서 1% CH₂Cl₂:MeOH 로부터 10% CH₂Cl₂:MeOH 로의 구배를 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 9,12-디옥사-1,3-디아자-디스피로[4.2.4.2]테트라데칸-2-온(5.20 g, 57%)을 백색 고형물로서 수득했다.

<922> 단계 III :

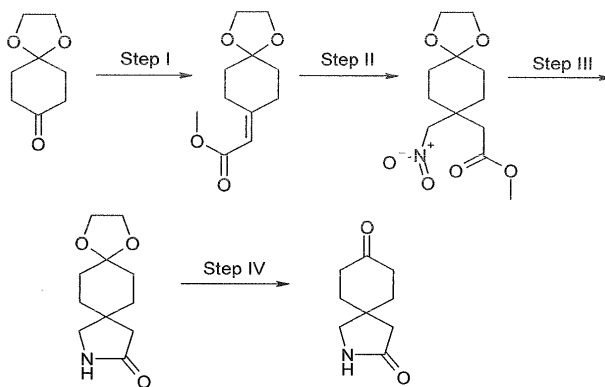
<923> 110 ml 의 디옥산 중 9,12-디옥사-1,3-디아자-디스피로[4.2.4.2]테트라데칸-2-온(4.70g, 22.1 mmol)의 용액을 소듐 히드라이드 60%(2.92 g, 73.0 mmol) 으로 실온에서 처리했다. 혼합물을 55°C 에서 가열하고, 4시간 동안 질소 하에서 교반했다. 메틸 이오다이드(8.20 mL, 132 mmol)을 첨가하고, 수득한 혼합물을 밤새 환류에서 교반했다. 반응물을 물로 급랭했다. 이를 에테르의 5부분 및 디클로로메탄의 2부분으로 추출했다. 유기 부분을 조합하고, 농축했다. 미정제물을, 용출액으로서 10% EtOAc:헥산으로부터 100% EtOAc 로의 구배를 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 1,3-디메틸-9,12-디옥사-1,3-디아자-디스피로[4.2.4.2]테트라데칸-2-온(3.1 g, 58%)을 얻었다.

<924> 단계 IV :

<925> 1,3-디메틸-9,12-디옥사-1,3-디아자-디스피로[4.2.4.2]테트라데칸-2-온(3.16g, 13.2 mmol)을 66 mL 의 THF 에 용해시키고 3N HCl 수용액 130 ml 의 부분을 첨가했다. 수득한 혼합물을 50°C 에서 2일 동안 교반했다. THF 를 진공 하에서 제거한 다음, 잔여 혼합물을 디클로로메탄의 2부분으로 추출했다. 유기 부분을 조합하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축했다. 미정제물을, 용출액으로서 2% CH₂Cl₂:MeOH 로부터 10% CH₂Cl₂:MeOH 로의 구배를 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 1,3-디메틸-1,3-디아자-스피로[4.5]데칸-2,8-디온(1.7 g, 66%)을 얻었다.

<926> **중간체 4: 2-아자-스피로[4.5]데칸-3,8-디온**

<927> 중간체 4 를, 하기에 기재된 합성 경로에 따라 제조했다: Przewosny, Michael Thomas; Puetz, Claudia US2005043565.



<928>

<929> 단계 I :

<930> 65 ml 의 무수물 톨루엔 중 1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸-8-온(5.00 g, 32.0 mmol)의 용액을 메틸(트리페닐포스 포란닐리덴) 아세테이트(13.9 g, 41.6 mmol)로 처리했다. 혼합물을 환류에서 18시간 동안 질소 하에서 교반했다. 용매를 제거하고, 미정제물을, 용출액으로서 20% EtOAc:헥산 혼합물을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토

그래피로 정제하여(1,4-디옥사-스피로[4.5]덱-8-일리덴)-아세트산메틸 에스테르(5.51 g, 81%)을 무색 오일로서 얻었다.

<931> 단계 II:

<932> 14 ml 의 건조 THF 중(1,4-디옥사-스피로[4.5]덱-8-일리덴)-아세트산 메틸 에스테르(5.50 g, 25.9 mmol)의 용액을 니트로메탄(2.10 ml, 38.9 mmol), 그 다음, THF(26.5 mL, 26.5 mmol) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 1M 용액으로 처리했다. 수득한 혼합물을 환류에서 20시간 동안 질소 하에서 교반했다. 냉각 후, 혼합물을 물로 희석하고, 에테르의 3부분으로 추출했다. 에테르 부분을 조합하고, 염화수소칼륨의 10% 수용액으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축했다. 미정제물을, 용출액으로서 20% EtOAc:헥산 혼합물을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(8-니트로메틸-1,4-디옥사-스피로[4.5]덱-8-일)-아세트산메틸 에스테르(5.34 g, 75%)을 무색 오일로서 얻었다.

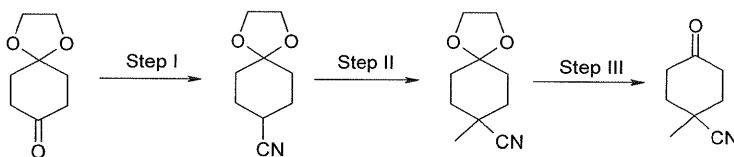
<933> 단계 III:

<934> 35 ml 의 메탄올 중(8-니트로메틸-1,4-디옥사-스피로[4.5]덱-8-일)-아세트산 메틸 에스테르(5.34 g, 19.5 mmol)의 용액을 질소로 퍼지했다. 라니(Raney) 2800 니켈 약 430 mg 의 부분을 첨가했다. 반응 혼합물을 수소로 퍼지하고, 수소의 포지티브 압력을 밸런(balloon)으로 밤새 유지했다. 그 다음, 최종 혼합물을 질소로 퍼지하고, 메탄올로 세정한 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 여과물을 농축하여 1,4-디옥사-10-아자-디스피로[4.2.4.2]테트라데칸-11-온(3.95 g, 96%)을 백색 고형물로서 수득했다.

<935> 단계 IV:

<936> 160 ml 의 아세톤 중 1,4-디옥사-10-아자-디스피로[4.2.4.2]테트라데칸-11-온(3.95g, 18.7 mmol)의 용액에 16 ml 의 물 및 피리딘 p-톨루엔술포네이트(1.41 g, 5.61 mmol)를 첨가했다. 수득한 혼합물을 환류에서 20시간 동안 교반했다. 그 다음, 이를 냉각하고, 농축했다. 미정제물을, 용출액으로서 5% MeOH:EtOAc 혼합물을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-아자-스피로[4.5]데칸-3,8-디온(1.80 g, 58%)을 백색 고형물로서 수득했다.

<937> **중간체 5: 8-메틸-1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸-8-카르보니트릴**



<938>

<939> 단계 I:

<940> 1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸-8-카르보니트릴을 하기에 따라 제조했다: Becker, Daniel P.; Flynn, Daniel L. Gastrointest. Dis. Res. Dep., Searle Res. Dev., Skokie, IL, USA. Synthesis(1992),(11), 1080-2.

<941> 단계 II:

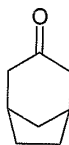
<942> THF(14.6 ml, 23.3 mmol)부틸리튬의 1.6M 용액을 서서히 10분에 걸쳐 11 mL 의 무수물 THF 중 디이소프로필아민(3.54 ml, 25.15 mmol)의 용액에 -40°C 에서 질소 하에서 첨가했다. 수득한 혼합물을 30분 동안 -40°C 에서 교반하고, 수득한 리튬 디이소프로필아미드의 용액을 15분 동안 25 mL 의 무수물 THF 중 1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸-8-카르보니트릴(3.00 g, 17.9 mmol)의 0°C 용액에 적가했다. 반응 혼합물을 15분 동안 0°C 에서 교반하고, 메틸 이오다이드(3.35 ml, 53.8 mmol)을 15분에 걸쳐 적가했다. 수득한 혼합물을 30분 동안 0°C 에서, 그 다음, 30분 동안 실온에서 교반했다. 20 ml 의 포화 수성 암모늄 클로라이드의부분을 첨가했다. 이를 에테르(3×150 mL)로 추출했다. 유기 부분을 조합하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축했다. 진공 하에서 30분 동안 건조하여 목적 8-메틸-1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸-8-카르보니트릴을 황색 고형물(3.29 g, 101%)로서 얻었다.

<943> 단계 III:

<944> 8-메틸-1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸-8-카르보니트릴(3.29g, 18.1 mmol)을 THF 및 3N HCl 수용액의 1:1 혼합물(60 mL)에 용해시켰다. 수득한 혼합물을 40°C 에서 5시간 동안 교반하고, 0°C 로 냉각하고, 약 30 mL 의 3N NaOH 수용액로 산성화하여 염기성 pH 에 도달했다. 이를 에테르(4×75 mL)로 추출했다. 유기 부분을

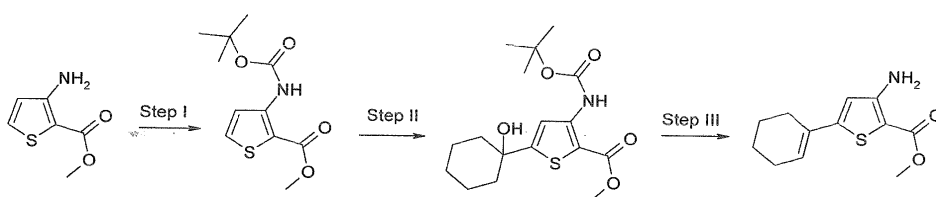
조합하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축했다. 미정제물을, 용출액으로서 15% EtOAc:헥산으로부터 20% EtOAc:헥산으로의 구배를 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 1-메틸-4-옥소-시클로헥산카르보니트릴 as 백색 고형물(1.82 g, 73%)을 얻었다.

중간체 6: 4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥사논



하기에 기재된 바와 같이 제조했다: Jefford, C. W.; Gunsher, J.; Hill, D. T.; Brun, P.; Le Gras, J.; Waegell, B. Chem. Dep., Temple Univ., Philadelphia, PA, USA. Organic Syntheses(1971), 51 60-5.

중간체 7: 3-아미노-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르



단계 I:

기계적 교반기가 구비된 3L 의 3목 플라스크에서, DMAP(11.5 g, 0.10 mmol)을 피리딘(750 mL) 중 3-아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(105 g, 0.95 mmol)의 용액에 첨가했다. 피리딘(750 mL) 중 $(\text{BOC})_2\text{O}$ (222 g, 1.02 mol)의 용액을, 온도 20 ~ 25 °C 를 유지하면서 이전 용액에 서서히 첨가했다. 혼합물을 질소 하에서 20 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 증발, 건조하여 500 ml 의 MeOH 에서 실온에서 3시간 동안, 그 다음에 30 분 동안 0°C 에서 녹였다. 서스펜션을 부크너(buchner) 깔때기에서 여과하고, 차가운 에탄올로 세정했다. 백색 고형물을 건조하여 175 g(70%)의 3-tert-부톡시카르보닐아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르의 얻었다.

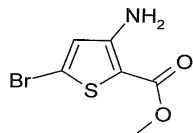
단계 II:

디이소프로필아민(140 g, 1.39 mol) 및 800 mL 건조 THF 을, 기계적 교반기가 구비된, 건조된 12 L 의 4목 플라스크에 질소 하에서 첨가했다. 용액을 -40°C로 냉각하고, n-BuLi(1.29 mol) 을, 약 -40°C 를 유지하면서 서서히 첨가했다. 혼합물을 45분 동안 -40°C 에서 교반하고, 그 다음, -78°C 로 냉각했다. 이 용액에, 3.2 L THF 중 3-tert-부톡시카르보닐아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(99 g, 0.384 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 60분 동안 -78°C 에서 교반하고, 그 다음, 시클로헥사논(118 g, 1.19 mmol)을 30초 내에 첨가했다. 혼합물을 30분 동안 -78°C 에서 교반했다. 반응 혼합물을 0.75L 의 NH_4Cl (포화)로 급랭시켰다. 수성상을 0.75L 의 EtOAc 로 추출했다. 유기상을 조합하고, 5 L 의 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 증발하여 115 g(84%)의 3-tert-부톡시카르보닐아미노-5-(1-히드록시-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

단계 III:

400 ml 의 디클로로메탄 중 3-tert-부톡시카르보닐아미노-5-(1-히드록시-시클로헥실)-티오펜-2-카르복실산메틸 에스테르(68 g, 0.192 mol)의 용액에 0°C(빙욕) 에서 트리플루오로아세트산(400 mL)을 첨가했다. 혼합물을 30 분 동안 0°C 에서 교반하고, 그 다음, TLC 를 수행했다. 완결 후, 반응 혼합물을 증발 건조하고, 에틸 아세테이트와 NaHCO_3 의 포화 수용액 사에서 분할했다. 유기 층을 분리하고, 건조하고(Na_2SO_4), 농축했다. 잔류물을 4.4 부피의 헥산에서 30분 동안 분쇄했다. 그 다음, 여과하고, 차가운 헥산으로 세정했다. 진공 오븐에서 건조하여 35 g(76%)의 3-아미노-5-시클로헥스-1-에닐-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

중간체 8: 3-아미노-5-브로모-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르

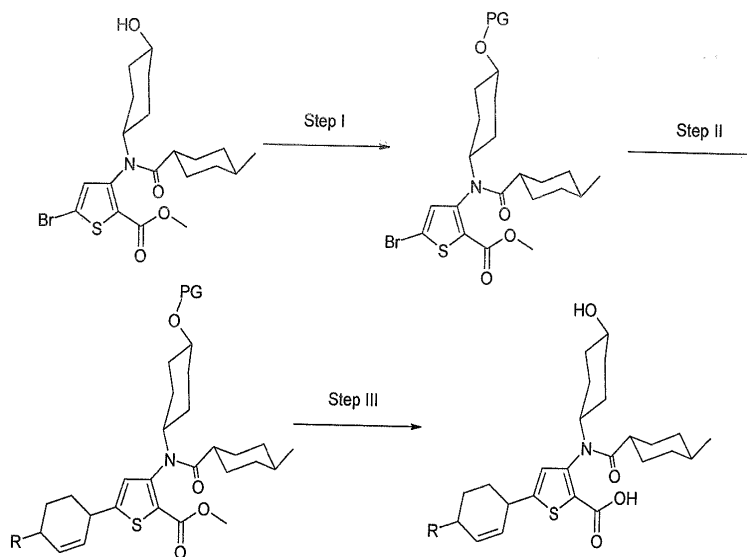


중간체 8 을, 중간체 7 에서 언급된 것과 동일한 절차로 제조했다.

본 발명에 따른 화합물의 제조의 일반적인 반응식

가출원 USSN 60/680,482 에서, 화합물# 16 및 화합물 #19(이들은 잘못 번호가 붙여졌고, 각각 화합물 146 및 149 로서 다시 붙여졌음)을 하기 반응식 A 에 따라 제조할 수 있다. 출원인은, 화합물# 146 을 실시예 43에 기재된 반응식으로 얻었다는 것에 요점을 두고 싶어한다.

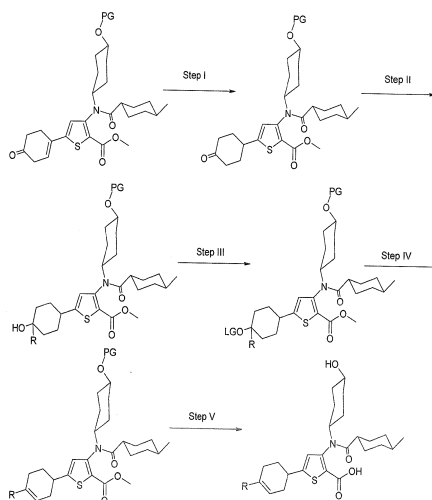
[반응식 A]



PG = 보호기, R = H 또는 Me

예를 들어, 화합물, 예컨대 149 및 150 를 반응식 B 에 따라 제조할 수 있다:

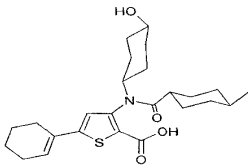
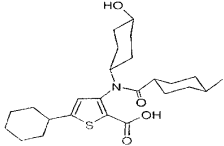
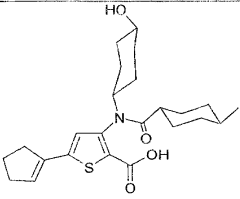
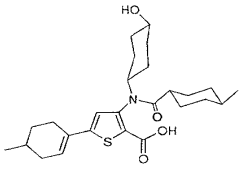
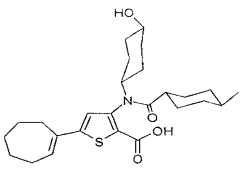
[반응식 B]



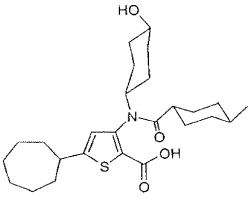
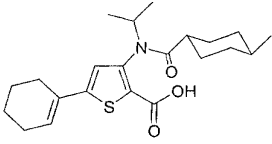
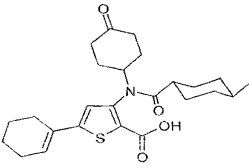
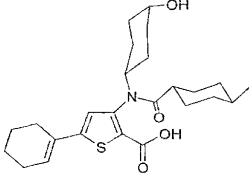
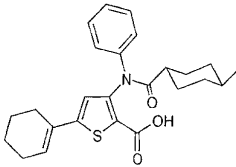
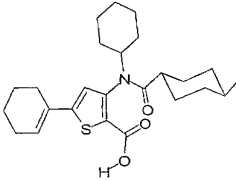
PG = 보호기, LG = 이탈기, R = H 또는 Me

<968>

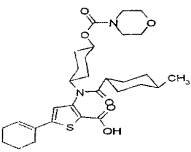
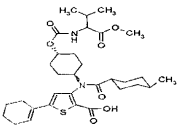
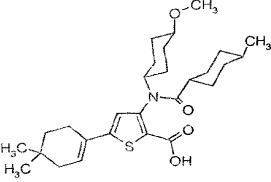
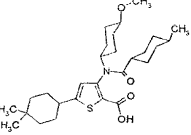
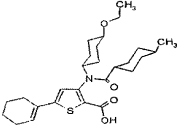
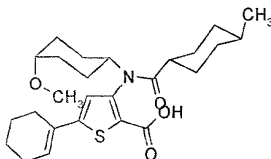
[표1] 본 발명에 따른 화합물의 목록

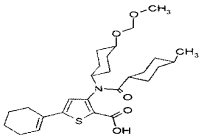
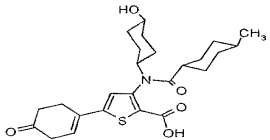
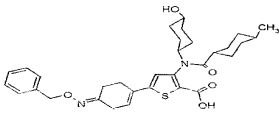
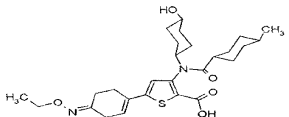
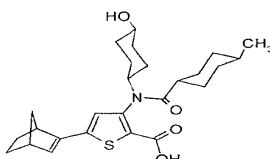
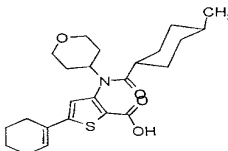
화합물 #	구조	m/z^* (M+H) ⁺	IC50
1		446.1	A
2		448.1	A
3			A
4		460.2	A
5		460.2	A

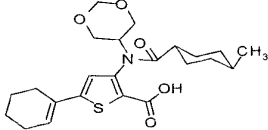
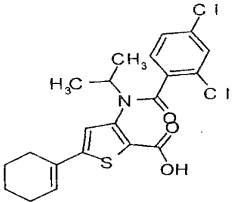
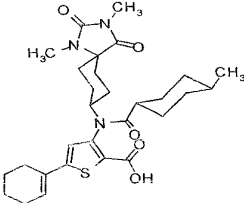
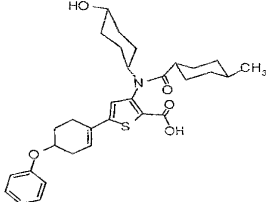
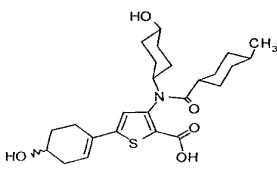
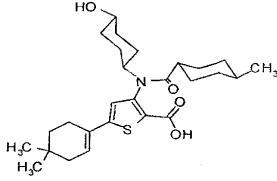
<969>

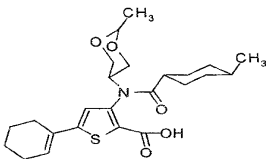
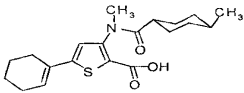
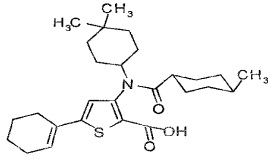
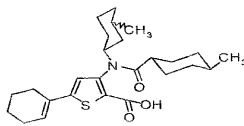
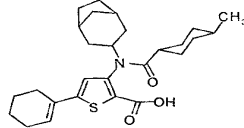
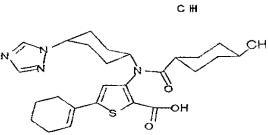
화합물 #	구조	m/z^* (M+H) ⁺	IC50
6		462.3	A
7		390.1	A
8		444.2	A
9		446.2	A
10		424.1	A
11		430.2	A

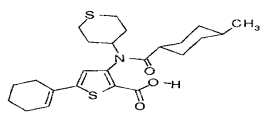
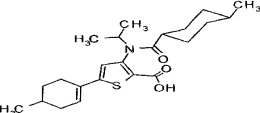
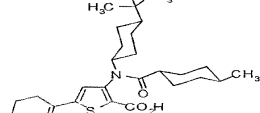
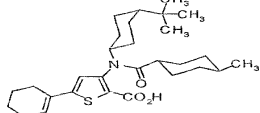
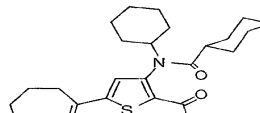
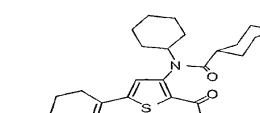
화합물 #	구조	m/z^* (M+H) ⁺	IC50
12		460.4	A
13		502.3	A
14		504.2	A
15		425.4	C
16		432.2	A
17			

화합물 #	구조	m/z^* (M+H) ⁺	IC50
18		559.5	A
19		603.5	A
20		488.4	A
21		490.5	A
22		474.4	A
23		460.3	A

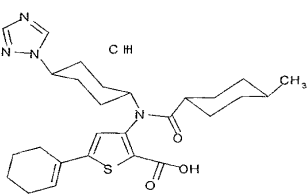
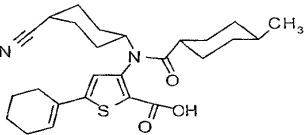
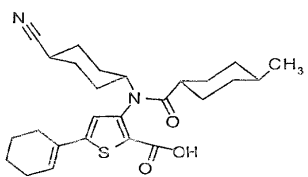
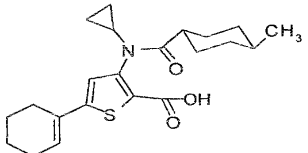
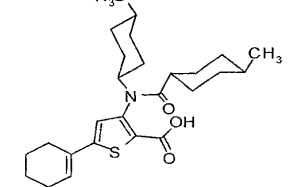
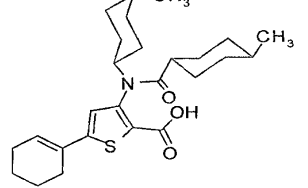
화합물 #	구조	m/z* (M+H) ⁺	IC50
24		490.4	A
25		460.2	B
26		565.3	A
27		503.3	A
28		458.1	C
29		432.4	A

화합물 #	구조	m/z^* ($M+H$) ⁺	IC50
30		434.1	A
31		439.1	B
32			A
33		538.4	A
34		462.3	A
35		474.4	A

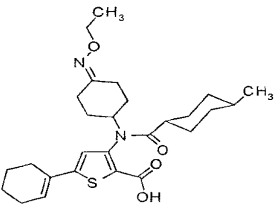
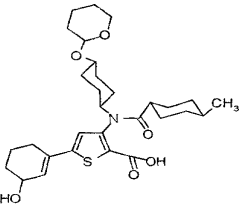
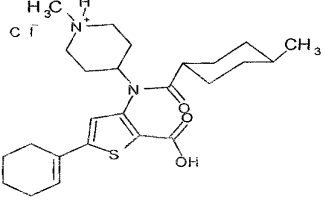
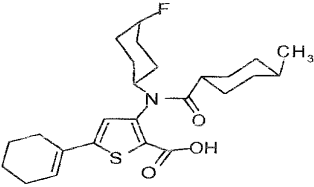
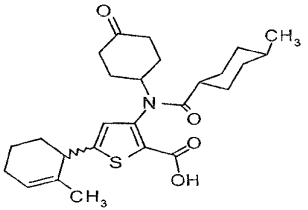
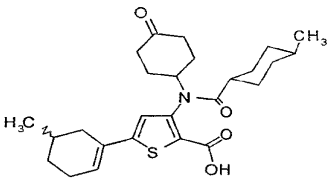
화합물 #	구조	m/z^* (M+H) ⁺	IC50
36		448.4	A
37		362.3	B
38		458.4	A
39		444.4	A
40		456.4	A
41		497.4	A

화합물 #	구조	m/z* (M+H) ⁺	IC50
42		448.3	A
43		404.3	A
44		486.4	B
45		486.5	A
46		444.4	A
47		444.3	A

<974>

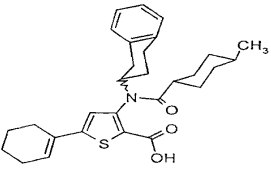
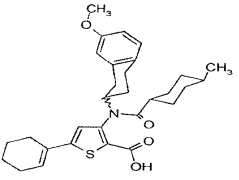
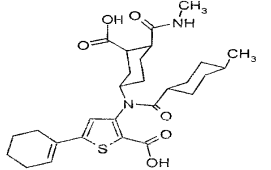
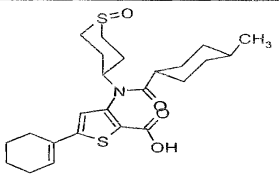
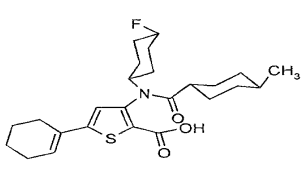
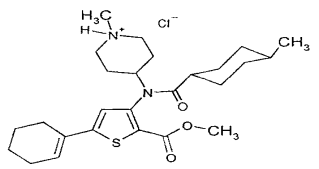
화합물 #	구조	m/z* (M+H) ⁺	IC50
48		497.4	A
49		455.3	A
50		455.4	A
51		388.3	B
52		444.4	A
53		444.4	A

<975>

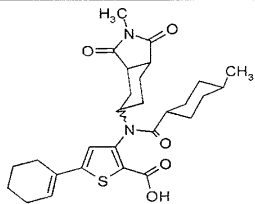
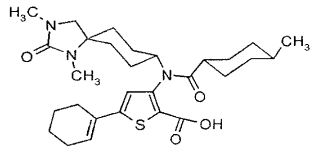
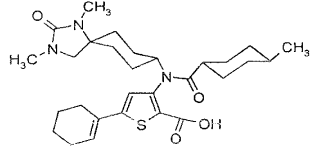
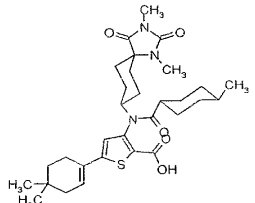
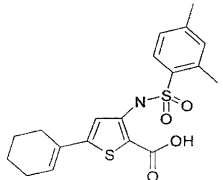
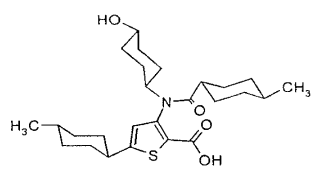
화합물 #	구조	m/z^* (M+H) ⁺	IC50
54		487.7	A
55		546.4	A
56		445.4 (M ⁺)	A
57		448.3	A
58		458.4	B
59		458.4	A

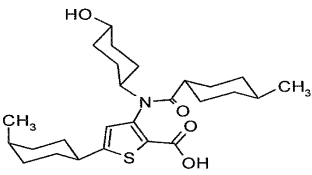
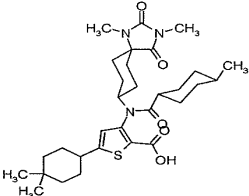
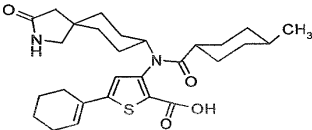
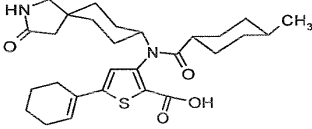
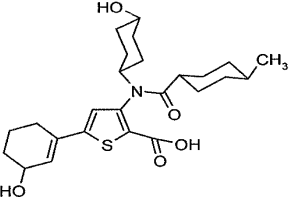
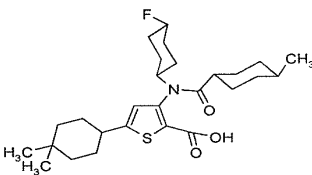
화합물 #	구조	m/z^* (M+H) ⁺	IC50
60		460.4	A
61		460.4	A
62		498.4	A
63		464.3	A
64		476.4	A
65		484.4	A

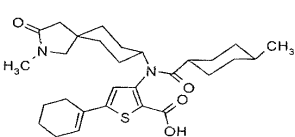
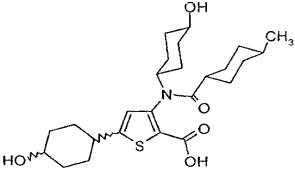
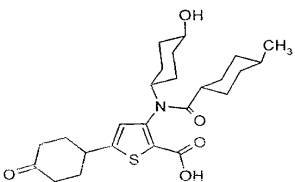
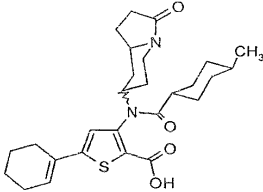
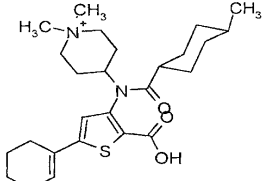
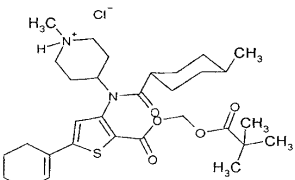
<977>

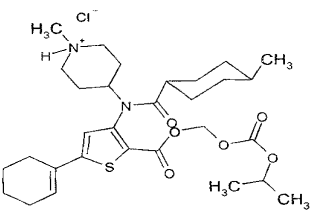
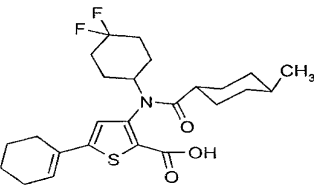
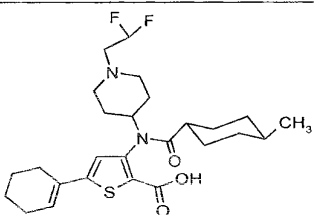
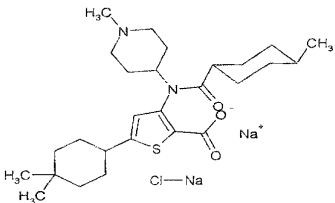
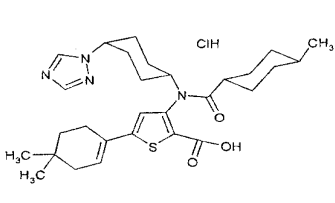
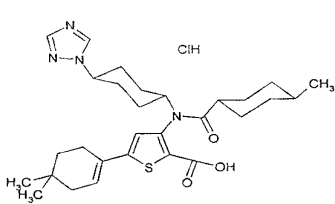
화합물 #	구조	m/z^* (M+H) ⁺	IC50
66		478.4	A
67		508.4	A
68		531.4	A
69		464.3	A
70		448.3	A
71		460.4 (M ⁺)	A

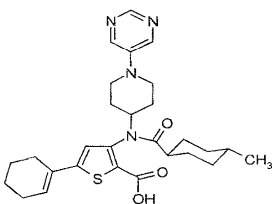
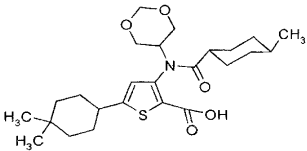
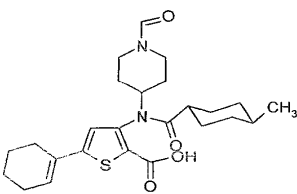
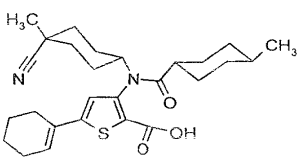
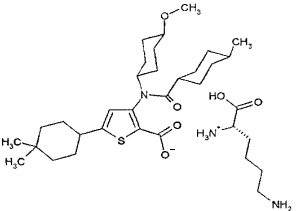
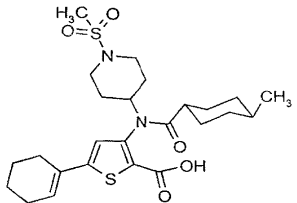
<978>

화합물 #	구조	m/z^* (M+H) ⁺	IC50
72		513.4	A
73		528.4	A
74		528.4	A
75		570.3	A
76			
77		462.3	A

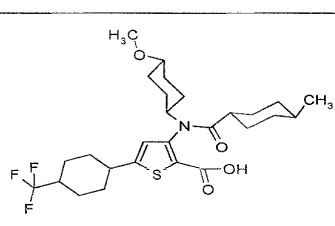
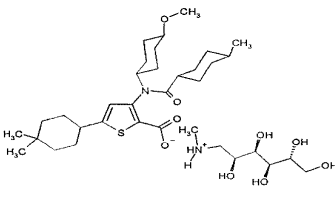
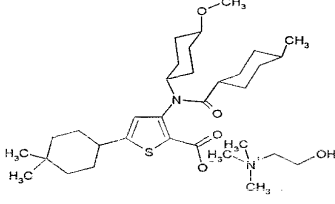
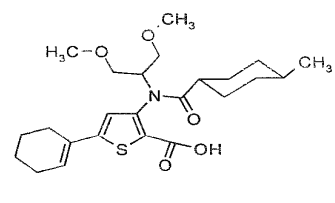
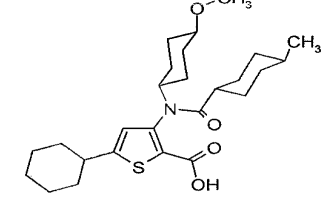
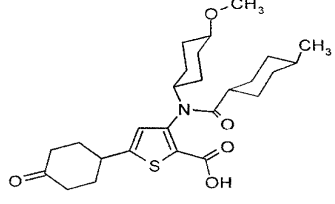
화합물 #	구조	m/z^* (M+H) ⁺	IC50
78		462.3	A
79		572.5	A
80		499.4	A
81		499.4	A
82		462.3	B
83		478.4	A

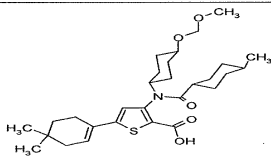
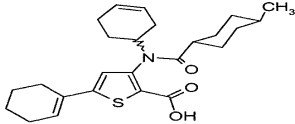
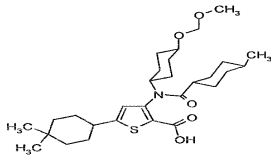
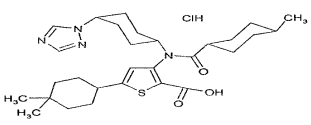
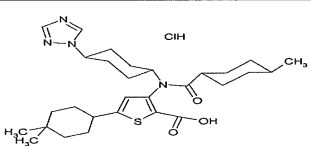
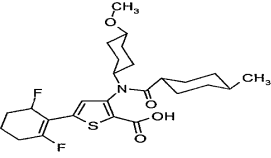
화합물 #	구조	m/z* (M+H) ⁺	IC50
84		513.4	A
85		464.4	B
86		462.4	B
87		485.3	A
88		459.2 (M ⁺)	A
89		559.5 (M ⁺)	

화합물 #	구조	m/z* (M+H) ⁺	IC50
90		561.5 (M ⁺)	
91		466.3	
92		495.4	
93			A
94		525.5	A
95		525.5	A

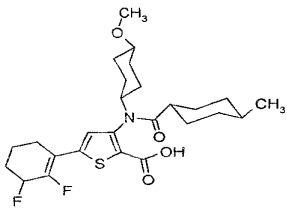
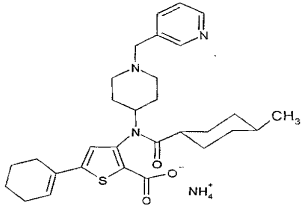
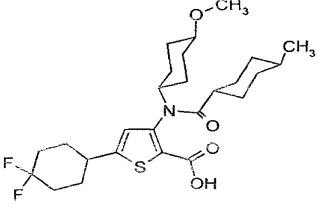
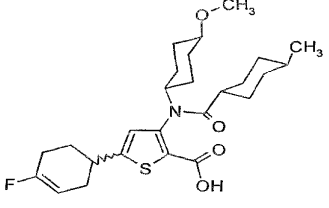
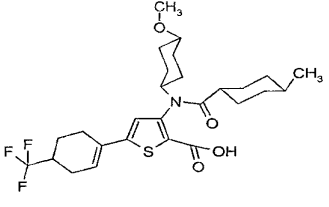
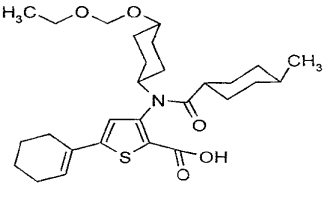
화합물 #	구조	m/z^* (M+H) ⁺	IC50
96		509.4	A
97		464.4	A
98			A
99		469.4	A
100			
101		509.4	A

화합물 #	구조	m/z* (M+H) ⁺	IC50
102			A
103		509.4	A
104		497.4	A
105		497.4	A
106		469.4	A
107		430.4 (M ⁺)	A

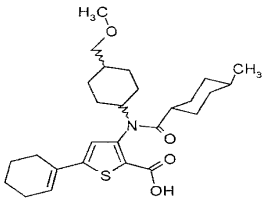
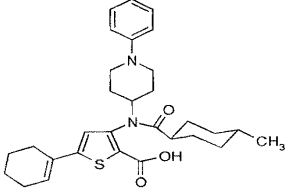
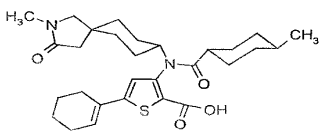
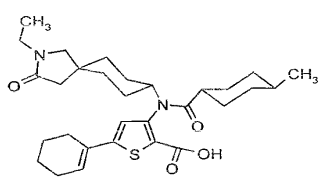
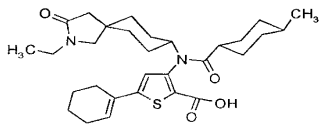
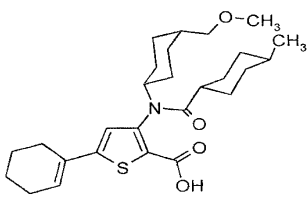
화합물 #	구조	m/z^* (M+H) ⁺	IC50
108		530.4	A
109			
110			
111		450.3	A
112		462.4	A
113		476.4	A

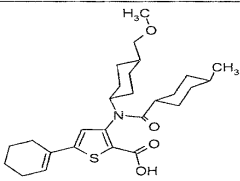
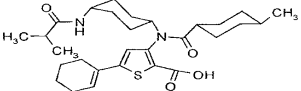
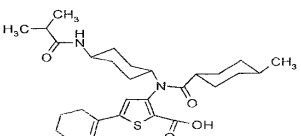
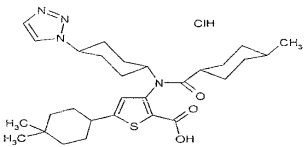
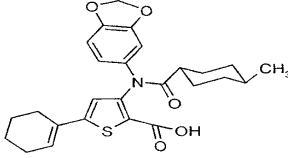
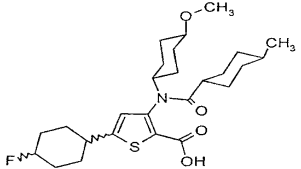
화합물 #	구조	m/z* (M+H) ⁺	IC50
114		518.5	A
115		428.3	A
116		520.4	A
117		527.4	A
118		527.4	A
119		496.4	A

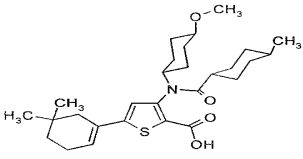
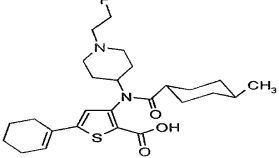
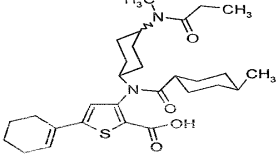
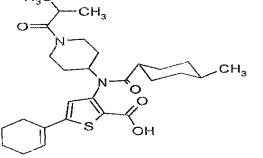
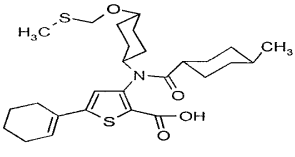
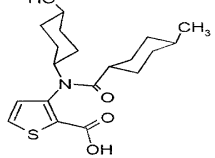
<986>

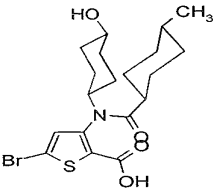
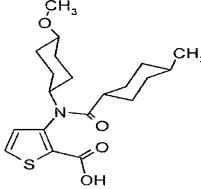
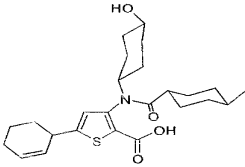
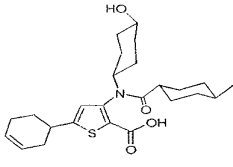
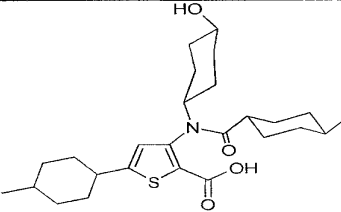
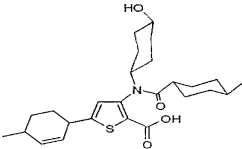
화합물 #	구조	m/z^* (M+H) ⁺	IC50
120		496.4	A
121		522.4	A
122		498.4	A
123		478.4	A
124		528.4	A
125		504.4	A

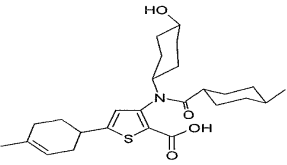
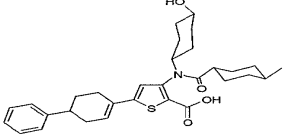
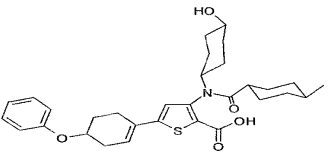
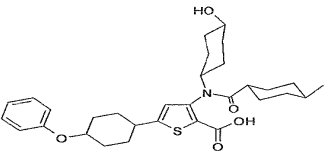
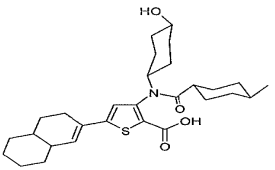
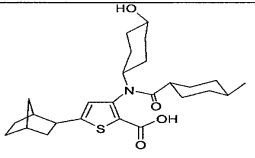
<987>

화합물 #	구조	m/z^* (M+H) ⁺	IC50
126		474.4	A
127		507.4	A
128		513.4	A
129		527.4	A
130		527.4	A
131		474.4	A

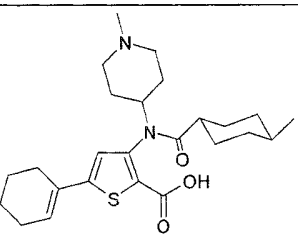
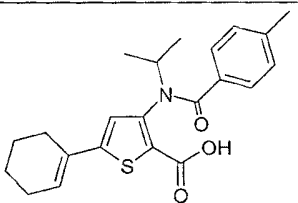
화합물 #	구조	m/z* (M+H) ⁺	IC50
132		474.4	A
133		515.4	A
134		515.4	A
135			A
136		468.0	A
137		480.3	A

화합물 #	구조	m/z^* (M+H) ⁺	IC50
138		488.3	A
139		477.3	A
140		515.4	A
141		501.3	A
142		506.3	A
143		366.1	

화합물 #	구조	m/z^* (M+H) ⁺	IC50
144			
145		380.1	
146			
147			
148			
149			

화합물 #	구조	m/z^* ($M+H$) ⁺	IC50
150			
151			
152			
153			
154			
155			

<992>

화합물 #	구조	m/z^* ($M+H$) ⁺	IC50
156			
157			

<993>

- <994> *: 질량 스펙트럼 분석은 전자 분사 질량 스펙트럼 분석법으로 기록된다. 달리 언급하지 않으면, 질량 스펙트럼 데이터는(M+H)⁺이다.
- <995> 실시예 51:
- <996> HCV RNA 의존 RNA 중합효소 검정에서의 화합물의 평가
- <997> 하기 참조문헌은 모두 참고로 포함되어 있다:
- <998> 1. Behrens, S., Tomei, L., De Francesco, R.(1996) EMBO 15, 12-22
- <999> 2. Harlow, E, 및 Lane, D.(1988) Antibodies:A Laboratory Manual. Cold Spring Harbord Laboratory. Cold Spring Harbord. NY.
- <1000> 3. Lohmann, V., K?mer, F., Herian, U., and Bartenschlager, R.(1997) J. Virol. 71, 8416-8428
- <1001> 4. Tomei, L., Failla, C, Santolini, E., De Francesco, R., and La Monica, N.(1993) J Virol 67, 4017-4026
- <1002> 화합물은 정제된 재조합 HCV RNA 의존 RNA 중합효소(NS5B 단백질)을 함유하는 실험실 중합효소 검정으로 평가되었다. HCV NS5B 는 벡터로서 재조합 배큐로바이러스(baculovirus)를 사용하는 곤충 세포에서 발현되었다. HCV NS5B 단백질의 클로닝, 발현 및 정제에 사용된 실험 절차는 하기에 기재되어 있다. 화합물을 테스트하기 위해 사용된 RNA 의존 RNA 중합효소 검정의 세부사항은 다음과 같다.
- <1003> 곤충 세포 중 HCV NS5B 단백질의 발현:
- <1004> HCV-Bk 스트레인, 유전자형 1b 의 전체 NS5B 단백질을 인코딩하는 cDNA 은 템플레이트로서 프라이머 NS5Nhe5'(5'-GCTAGCGCTAGCTCAATGTCCTACACATGG-3') 및 XhoNS53'(5'-CTCGAGCTCGAGCGTCCATCGGTTGGGGAG-3') 및 플라스미드 pCD 3.8-9.4 를 사용하는 PCR 에 의해 증폭되었다(Tomei 등, 1993). NS5Nhe5' 및 XhoNS53' 는 각각 2개의 NheI 및 XhoI 사이트(밑줄 친 서열)을 5' 말단에서 함유한다. 증폭된 DNA 분절은 제한 사이트 NheI 및 XhoI 사이의 박테리아 발현 플라스미드 pET-21b(Novagen) 에서 클로닝되어 플라스미드 pET/NS5B 를 생성한다. 이 플라스미드는 프라이머 NS5B-H9(5'-ATACATATGGCTAGCATGTCAATGTCCTACACATGG-S') 및 NS5B-R4(5'-GGATCCGGATCCCGTTCATCGGTTGGGGAG-3')를 사용하여 NS5B 코딩 구역을 PCR 증폭하기 위해 템플레이트로서 나중에 사용되었다. NS5B-H9 는 플라스미드 pET-21b 중 15개의 뉴클레오티드의 구역, 그 다음, 번역 초기 코돈(ATG) 및 NS5B 코딩 구역의 5' 말단에 대응하는 8개의 뉴클레오티드에 이른다(nt. 7590-7607 in the HCV sequence with the accession number M58335). NS5B-R4 는 2개의 BamHI 사이트(밑줄), 그 다음, HCV 게놈 중 스탑 코돈 주위의 구역에 대응하는 18개의 뉴클레오티드를 함유한다. 1.8 kb 의 증폭된 서열은 NheI 및 BamHI 로 분해되고 미리분해된 pBlueBac II 플라스미드(Invitrogen)로 결합된다. 수득한 재조합 플라스미드는 지정된 pBac/NS5B 였다. Sf9 세포는 제조자의 프로토콜에 기재된 바와 같이 3 µg 의 pBac/NS5B와 함께, 1 µg 의 선형 배큐로바이러스(baculovirus) DNA(Invitrogen) 와 함께 감염된다. 2라운드의 플라크 정제에 뒤따라, NS5B-재조합 배큐로바이러스(baculovirus), BacNS5B 를 분리했다. 재조합 NS5B 단백질의 존재는 E. coli 에서 발현된 NS5B 단백질의 히스 태그된 버전(His-tagged version)에 대해 상승된 토기 다클론 항혈청(항-NS5B)를 사용하여 BacNS5B 감염 Sf9 세포의 웨스턴 블롯(western blot) 분석에 의해 측정되었다. 플라크 정제된 바이러스의 Sf9 세포의 감염은 세포 밀도 1.2×10⁶ 세포/ml 및 5의 감염다중도에서 1리터의 스피너 슬라스크(spinner flask)에서 수행되었다.
- <1005> 용해성 재조합 NS5B 단백질의 제조
- <1006> Sf9 세포는 상기에 기재된 바와 같이 감염되었다. 감염 60시간 후, 세포는 배양된 후, 포스페이트 버퍼 염수(PBS)로 2회 세정되었다. 총단백질은 Lohmann 등(1997)에 기재된 바와 같이 일부 변형과 함께 가용성으로 되었다. 간단히 말해서, 단백질은 리시스 버퍼(lysis buffers; LB) I, LB II 및 LB III(Lohmann 등, 1997)를 사용하여 3단계, 즉 S1, S2, S3 로 추출되었다. LBII 의 조성물은 변경되어 0.1 % 트리톤 X-100 및 150 mM NaCl 을 함유하고 이 단계에서 가용화 NS5B 단백질의 양을 감소시킨다. 또한, 셀 추출물의 초음파분해처리는 단백질 구조의 완전성을 보존하기 위해 프로토콜 내내 피하였다.
- <1007> 빠른 단백질 액형 크로마토그래피(FPLC)를 사용하는 재조합 NS5B 의 정제
- <1008> S3 분획 중 가용성 NS5B 단백질을 회식하여 NaCl 농도를 300 mM 로 저하시킨 다음, Behrens 등(1996)에 기재되

어 있는 바와 같이, DEAE 세파로즈 비드(sepharose beads; Amersham-Pharmacia)로 배치식으로 2시간 동안 4℃에서 배양했다. 미결합 물질을, 15분 동안 4℃에서, SW41 로터(Beckman)를 사용하는 25000 rpm에서 원심분리하여 세정했다. 상청액을 추가로 회석하여 NaCl 농도를 200 mM로 저하시키고, 계속해서 유속 1 ml/min로, FPLC® system(Amersham-Pharmacia)에 연결된 5 ml HiTrap® 헤파린 칼럼 상에 적재했다. 결합 단백질을, 0.2에서 1 M로의 연속 NaCl 구배를 사용하여 25 ml 체적에서 1 ml 분획에서 용출했다. NS5B 함유 분획을 소듐 도데실 술페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기영동(SDS-PAGE)으로 확인한 다음, 1:2000의 희석비로 항 NS5B 항혈청을 사용하는 웨스턴 블라팅(western blotting)으로 확인했다. 포지티브 분획을 풀(pool)하고, 용출 버퍼를, PD-10 칼럼(Amersham-Pharmacia)을 사용하여 50 mM NaPO₄ pH 7.0, 20 % 글리세롤, 0.5 % 트리톤 X-100 및 10 mM DTT으로 교환했다. 그 다음, 샘플을 1 ml HiTrap® SP 칼럼(Amersham-Pharmacia) 상에, 유속 0.1 ml/min으로 적재했다. 결합 단백질을, 15 ml 체적에서 연속 0 ~ 1 M NaCl 구배를 사용하여 용출했다. 용출된 분획을, SDS-PAGE 및 웨스턴 블라팅으로 분석했다. 대안적으로, 단백질을, SDS-PAGE에 따라, 제조자에 의해 기재된 Silver Stain Plus kit(BioRad)을 사용하는 은염색법으로 시각화했다. 포지티브 분획을 RdRp 활성에 대해 테스트했고(이하 참조), 가장 활성을 것을 풀(pool)하고, 40 % 글리세롤 용액으로서 -70℃에서 저장했다.

<1009> 유사물을 평가하기 위해 사용된 실험실내 HCV RdRp 플래시플레이트 섬광 근접 검정(STREP-FLASH ASSAY)

<1010> 이 검정은 스트렙타비딘 코팅 섬광 내포 마이크로티터(microtiter) Flashplates™(NEN Life Science Products inc, MA, USA, SMP 103A)의 표면에 포획된 polyA/바이오틸레이션(biotinylation)된 올리고(oligo) dT 템플레이트-프라이머 중 [3H] 방사능 부착 UTP의 혼입을 측정하는 것으로 이루어진다. 간단히 말하면, 400 ng/μl polyA 용액(Amersham Pharmacia Biotech)을, 5' 바이오틴-올리고 dT15와 체적 대 체적으로 20 pmol/μl에서 혼합했다. 템플레이트 및 프라이머를 95℃에서 5분 동안 변성시킨 다음, 37℃에서 10분 동안 배양했다. 서서히 식힌 템플레이트-프라이머를 차후에 Tris-HCl 함유 버퍼에서 회석하고, 스트렙타비딘 코팅 플래시플레이트와 밤새 결합하도록 했다. 비결합 물질을 버리고, 화합물을 10 μl 용액, 그 다음, 50 mM MgCl₂, 100 mM 트리-HCl pH 7.5, 250 mM NaCl 및 5 mM DTT을 함유하는 10 μl의 용액에 첨가했다. 효소 반응을, 효소 및 기질 함유 30 μl 용액의 첨가에 개시하여 하기 농축물을 얻었다: 25 μM UTP, 1 μCi [³H] UTP 및 100 nM 재조합 HCV NS5B. RdRp 반응을 2시간 동안 실온에서 진행하고, 그 후, 웰을 250 μL의 0.15 M NaCl 용액으로 3회 세정하고, 37℃에서 공기 건조하고, 액형 섬광 카운터(Wallac Microbeta Trilex, Perkin-Elmer, MA, USA)로 카운트했다.

<1011> **실시예 52**

<1012> **세포 기초 루시페라제 리포터 HCV RNA 복제 검정 세포 배양**

<1013> Huh-7 헤파토카르시노마(hepatocarcinoma) 세포주에서 유도된 레플리콘(Replicon) 세포주 Huh-7, 5.2 및 ET를, 일반적으로 하기에 기재된 바와 같이 배양을 유지했다: Krieger, N; Lohmann, V; Bartenschlager, R. Enhancement of hepatitis C virus RNA 복제 by cell culture-adaptive mutations. J. Virol. **2001**, 75, 4614-4624. Huh-7, 5.2 세포는 높은 세포 배양 적응 레플리콘 I₃₈₉luc-ubi-neo/NS3-3'/5.1 구성을 함유하는데, 상기 구조는 네오마이신 유전자에 추가하여, 완전한 복사를 파이어플라이 루시페라제(firefly 루시페라제) 유전자로 운반한다(Krieger, N; Lohmann, V; Bartenschlager, R. Enhancement of hepatitis C virus RNA 복제 by cell culture-adaptive mutations. J. Virol. **2001**, 75, 4614-4624). 이 세포주로, 루시페라제 활성을 측정하여 HCV RNA 복제 및 번역을 측정할 수 있다. 종래 기술에 따르면, 루시페라제 활성은 이들 세포 중 레플리콘 RNA 레벨을 따른다(Krieger, N; Lohmann, V; Bartenschlager, R. Enhancement of hepatitis C virus RNA 복제 by cell culture-adaptive mutations. J. Virol. **2001**, 75, 4614-4624). Huh-7, ET 세포주는 Huh-7, 5.2 세포주에 대해 상기에서 언급한 것과 동일한 특징을 가지며, 단, ET 세포는 더욱 강하고, NS5A 대신에 HCV NS4B 유전자 내에 적응 변환을 갖는다. 세포주 모두는 레플리콘 RNA의 레벨이 적극 증식 세포에서 가장 높은 서브(sub) 융합 레벨(< 85%)로 배양균 내에 유지되었다. 세포 통과용으로 사용된 배양 매질은 1% 페니실린/스트렙토마이신, 1% 글루타민, 1% 소듐 피루베이트, 1% 비(非)필수 아미노산, 및 350 ug/ml의 G418 최종 농도를 갖는 10% 어린 송아지 혈청이 보충된 DMEM(Gibco BRL Laboratories, Mississauga, ON, Canada)로 구성된다. 세포를 37℃에서 5% CO₂ 분위기에서 배양하고, 1주일에 2회 통과시켜서 서브(sub)융합을 유지했다.

<1014> 약 3000개의 생존가능 Huh-7, 5.2 또는 ET 세포(100 μl)를, 백색 불투명 96웰 마이크로티터 플레이트에서 웰당

배양했다. 검정용으로 사용된 세포 배양 매질은 상기에 기재된 것과 동일하고, 단, G418 및 페놀 레드를 함유하지 않는다. 5% CO₂ 인큐베이터의 37℃ 에서 3~4시간의 배양 시간 후, 화합물(100 μ l)을 다양한 농도로 첨가했다. 그 다음, 세포를 5% CO₂ 인큐베이터의 37℃ 에서 4일 동안 추가 배양했다. 그 후, 배양 매질을 제거하고, 세포를 95 μ l 의 루시페라제 버퍼(버퍼된 세정제 중 루시페린 기질)의 첨가로 분리했다. 세포 분리물을 실온에서 배양하고, 10분 이상 동안 직사 광선으로부터 보호했다. 플레이트에서, 발광분석기(Wallac MicroBeta Trilux, Perkin Elmer™, MA, USA)를 사용하여 루시페라제 총수를 헤었다.

<1015> 억제 효과를 위한 50% 억제 농도(IC₅₀s) 를, 복제물 중 화합물당 11개의 농도를 사용하는 농도 반응 곡선으로부터 측정했다. 곡선을, 비선형 회귀 분석을 사용하여 데이터 지점에 고정하고, IC₅₀s 을, GraphPad Prism 소프트웨어 버전 2.0(GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA)을 사용하여 결과 곡선으로부터 삽입했다.

<1016> 표1은 본 발명의 대표적인 화합물을 열거하고 있다. 표1에 열거된 대부분의 화합물을 세포 기초 루시페라제 리포터 HCV RNA 복제 검정 세포 배양에 대해 테스트했고, 활성은 하기와 같이 표에 포함되어 있다:

<1017> A: 5 μ M 미만의 IC₅₀

<1018> B: 5 μ M ~ 25 μ M 의 IC₅₀

<1019> C: 25 μ M 초과 의 IC₅₀

<1020> 상기에 기재된 실시예를, 통상적으로 또는 구체적으로 기재된 반응물을 치환하고/하거나 상기 실시예에 사용된 것에 대해 본 발명의 조건을 조작하여 유사하게 반복할 수 있다.

<1021> 상기의 기재로부터, 당업자는 본 발명의 본질적인 특징을 확인할 수 있고, 본 발명의 정신 및 범위를 벗어나지 않으면서, 본 발명을 다양하게 변화 및 변경하여 다양한 용도 및 조건에 적용할 수 있다.