



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년07월24일

(11) 등록번호 10-2688389

(24) 등록일자 2024년07월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 403/12 (2013.01)

A61K 31/497 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7033626(분할)

(22) 출원일자(국제) 2020년05월27일

심사청구일자 2023년05월25일

(85) 번역문제출일자 2022년09월27일

(65) 공개번호 10-2022-0137165

(43) 공개일자 2022년10월11일

(62) 원출원 특허 10-2021-7042492

원출원일자(국제) 2020년05월27일

심사청구일자 2021년12월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2020/034670

(87) 국제공개번호 WO 2020/243155

국제공개일자 2020년12월03일

(30) 우선권주장

62/853,457 2019년05월28일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02018149419 A1

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 68 항

심사관 : 조호정

(54) 발명의 명칭 마크로시클릭 광범위 항생제

(57) 요약

본원은 항균 화합물을 제공하며 일부 구현예에서는 화합물이 광범위 스펙트럼의 생물활성을 갖는다. 다양한 구현예에서, 상기 화합물들은 박테리아 내의 필수 단백질인 박테리아 유형 1 신호 펩티다제 SpsB 및/또는 LepB의 억제에 의해 작용한다. 또한, 본 명세서에 서술된 화합물을 사용한 치료용 약제학적 조성물 및 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/501 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 31/04 (2018.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

원터 다나

캐나다 에이치4에스 2이1 퀘벡 몬트리올 마리-쿠리
 애비뉴 2525 파라자 파마 인크 내

소우 부바카

캐나다 에이치4에스 2이1 퀘벡 몬트리올 마리-쿠리
 애비뉴 2525 파라자 파마 인크 내

스투리노 클라우디오

캐나다 에이치4에스 2이1 퀘벡 몬트리올 마리-쿠리
 애비뉴 2525 파라자 파마 인크 내

펠레티어 길라움

캐나다 제이7티 2브이4 퀘벡 세인트-라자르 뤼 산
 테-마리 2030

보드롤트 조나단

캐나다 제이7브이 8티7 퀘벡 틀레-페롯 뤼 두 보이
 즈 227

(56) 선행기술조사문헌

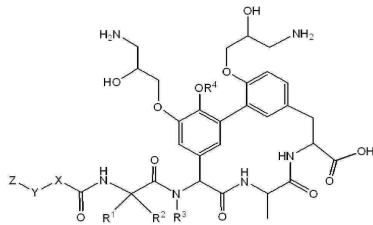
JP2018135357 A
 JP2018184435 A
 Liu et al., J. Am. Chem. Soc., 2011, Vol.133,
 p.17869-17877
 Brown et al., Bioorganic and Medicinal
 Chemistry Letters, 2014, Vol.24, p.413-418

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:



화학식 (I);

여기서:

R¹은 H 또는 1, 2 또는 3개의 R^{1a}로 선택적으로 치환되는 -(C₁-C₆)알킬이고;

R^{1a}는 각각 독립적으로 할로젠, -CN, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -NO₂, -C(=O)R^b, -NR^aC(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -S(=O)₂R^b, -S(=O)R^b, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^b, -NR^aS(=O)₂NR^cR^d, -NR^aOR^a, -NR^aC(=O)NR^aOR^a, -O(C₁-C₆)알킬렌-NR^cR^d, -NR^aC(=NR^c)R^a, -C(=NR^a)NR^cR^d, -NR^aC(=NR^a)NR^cR^d, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{1a}가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

R²는 H, -NR^cR^d, 또는 1, 2 또는 3개의 R^{2a}로 선택적으로 치환되는 -(C₁-C₆)알킬이고;

R^{2a}는 각각 독립적으로 할로젠, -CN, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -NO₂, -C(=O)R^b, -NR^aC(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -S(=O)₂R^b, -S(=O)R^b, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^b, -NR^aS(=O)₂NR^cR^d, -NR^aOR^a, -NR^aC(=O)NR^aOR^a, -O(C₁-C₆)알킬렌-NR^cR^d, -NR^aC(=NR^c)R^a, -C(=NR^a)NR^cR^d, -NR^aC(=NR^a)NR^cR^d, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{2a}가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

R³은 H, -(C₃-C₆)시클로알킬, 또는 1, 2 또는 3개의 R^{3a}로 선택적으로 치환되는 -(C₁-C₆)알킬이고;

R^{3a}는 각각 독립적으로 할로젠, -CN, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -NO₂, -C(=O)R^b, -NR^aC(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -S(=O)₂R^b, -S(=O)R^b, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^b, -NR^aS(=O)₂NR^cR^d, -NR^aOR^a, -NR^aC(=O)NR^aOR^a, -O(C₁-C₆)알킬렌-NR^cR^d, -NR^aC(=NR^c)R^a, -C(=NR^a)NR^cR^d, -NR^aC(=NR^a)NR^cR^d, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{3a}가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

R⁴는 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이고;

X는 (C₁-C₆)알킬렌, (C₂-C₆)알케닐렌, (C₂-C₆)알키닐렌, (C₃-C₇)시클로알킬렌, (C₂-C₇)헤테로시클로알킬렌, 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이되; 상기 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클로알킬렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌은 1, 2 또는 3개의 R^x로 선택적으로 치환되고;

R^x는 각각 독립적으로 할로젠, -CN, -OR^a, -NR^cR^d, -NO₂, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^cR^d, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-

C_6)할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_6)$ 아미노알킬, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, 또는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^X 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

Y 는 결합, $-O-$, $-S-$, (C_1-C_6) 알킬렌, (C_2-C_6) 알케닐렌, (C_2-C_6) 알키닐렌, (C_3-C_7) 시클로알킬렌, (C_2-C_7) 헤테로시클로알킬렌, 아릴렌, 또는 헤테로아릴렌이되; 상기 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클로알킬렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌은 1, 2 또는 3개의 R^Y 로 선택적으로 치환되고;

R^Y 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-NO_2$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_6)$ 아미노알킬, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, 또는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^Y 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

Z 는 H, 할로젠, $-CN$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^2$, $-C(=O)NR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_{12})$ 아미노알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-(C_3-C_9)$ 시클로알킬, $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 1, 2 또는 3개의 R^Z 로 선택적으로 치환되고;

R^Z 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^{10}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NO_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)NR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_6)$ 아미노알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, 또는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^Z 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

R^{10} 은 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_6)$ 아미노알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, (C_2-C_7) 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 선택적으로 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{10a} 로 치환되고;

R^{10a} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_6)$ 할로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{10a} 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

R^{11} 은 각각 독립적으로 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_6)$ 아미노알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, (C_2-C_7) 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 1, 2 또는 3개의 R^{11a} 로 선택적으로 독립적으로 치환되고;

R^{11a} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_6)$ 할로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{11a} 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

각각의 R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_6)$ 아미노알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, (C_2-C_7) 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 1, 2 또는 3개의 R^{12a} 로 선택적으로 독립적으로 치환되거나;

또는 R^{12} 및 R^{13} 은 자신들이 부착되는 질소 원자와 함께 취합되어, 1, 2 또는 3개의 R^{12b} 로 선택적으로 치환되는

헤테로시클로알킬을 형성하고;

R^{12a} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_6)$ 할로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{12a} 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

R^{12b} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_6)$ 할로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{12b} 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

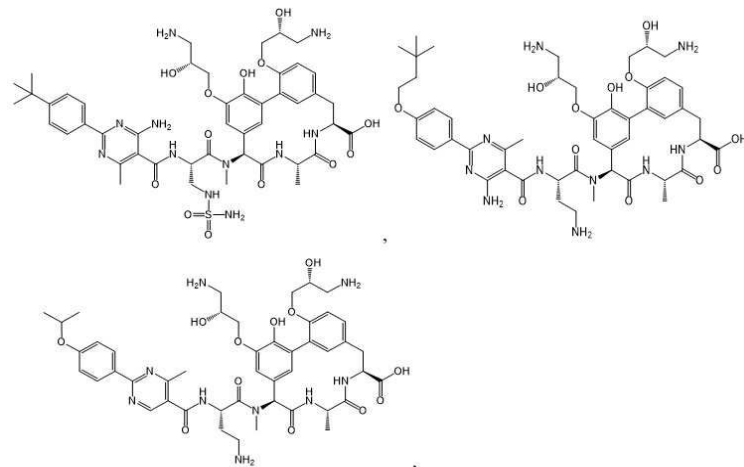
R^a 는 각각 독립적으로 H, (C_1-C_6) 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_6)$ 아미노알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, (C_2-C_7) 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 독립적으로 1, 2 또는 3개의 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, $-C(=O)NH_2$, 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 치환되고;

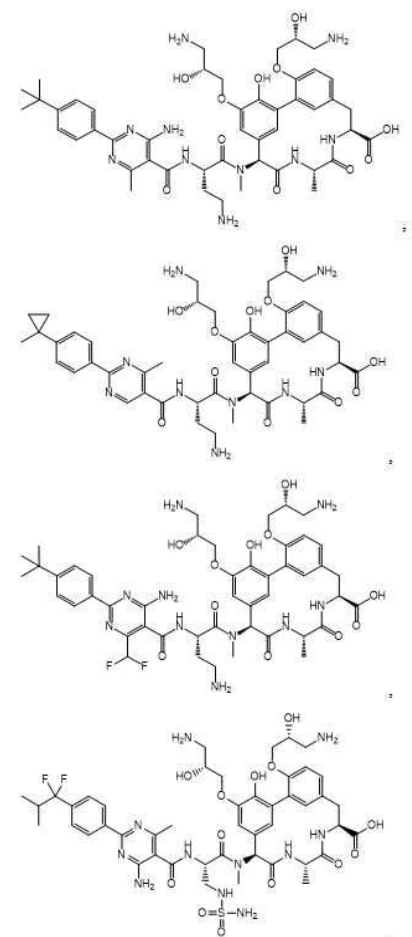
R^b 는 각각 독립적으로 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_6)$ 아미노알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, (C_2-C_7) 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 독립적으로 1, 2 또는 3개의 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, $-C(=O)NH_2$, 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 치환되고;

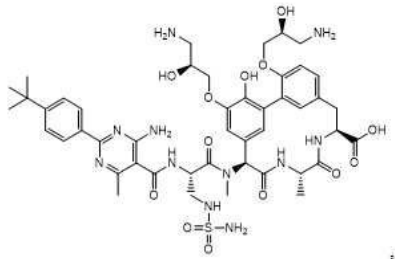
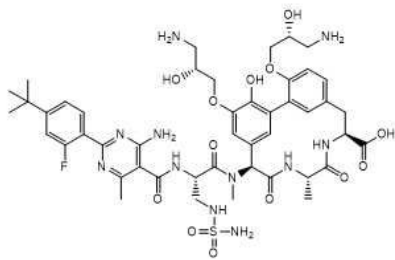
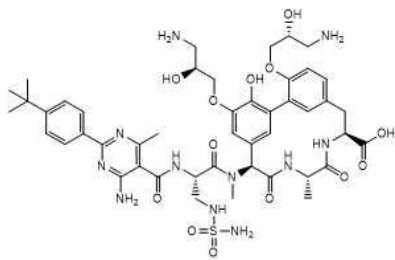
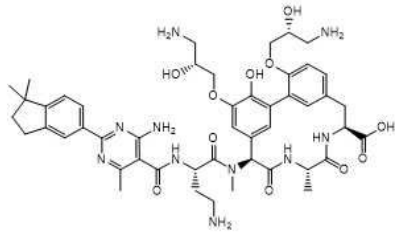
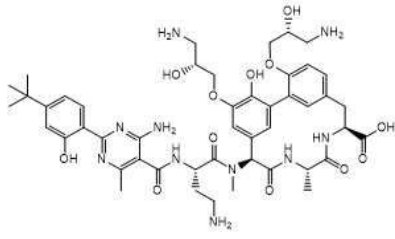
각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_6)$ 아미노알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, (C_2-C_7) 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 독립적으로 1, 2 또는 3개의 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, $-C(=O)NH_2$, 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 치환되거나;

또는 R^c 및 R^d 는 자신들이 부착되는 질소 원자와 함께 취합되어, 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, $-C(=O)NH_2$, 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 선택적으로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고,

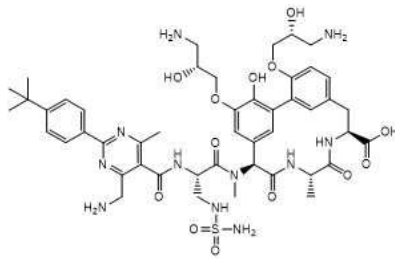
단, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은







또는



, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^2 는 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^2 는 H인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^3 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^3 은 $-(C_1-C_6)$ 알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^3 은 메틸인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^4 는 H인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 8

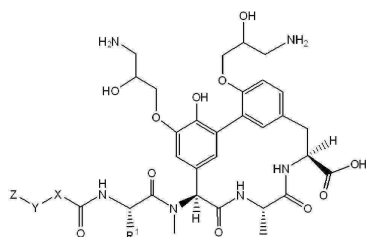
제1항 또는 제2항에 있어서,

R^4 는 메틸인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:

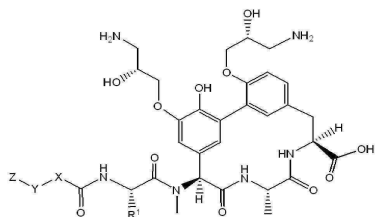


화학식 (Ia).

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (Ib)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:



화학식 (Ib).

청구항 11

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은 1, 2 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환되는 $-(C_1-C_6)$ 알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 12

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은 1개의 R^{1a} 로 치환되는 $-(C_1-C_6)$ 알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 13

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{1a} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^b$, 또는 $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$ 인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 14

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{1a} 는 각각 독립적으로 $-NR^cR^d$ 또는 $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$ 인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 15

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{1a} 는 각각 독립적으로 $-NR^cR^d$ 인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 16

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{1a} 는 각각 독립적으로 $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$ 인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 17

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은 $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHSO_2NH_2$ 또는 $-CH_2NHSO_2NH_2$ 인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 18

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 19

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 20

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 21

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

X 는, 각각 1, 2 또는 3개의 R^X 로 선택적으로 치환되는 $(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 헤테로시클로알킬렌 또는 헤테로아릴렌인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 22

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

X 는 1, 2 또는 3개의 R^X 로 선택적으로 치환되는 $(\text{C}_2\text{-C}_7)$ 헤테로시클로알킬렌인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 23

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

X 는 1, 2 또는 3개의 R^X 로 선택적으로 치환되는 헤테로아릴렌인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 24

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^X 는 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬, 또는 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 할로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^X 가 함께 취합되어 옥소를 형성하는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 25

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^X 는 각각 독립적으로 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 또는 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^X 가 함께 취합되어 옥소를 형성하는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 26

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

Y는, 각각 1개, 2개 또는 3개의 R^Y 로 선택적으로 치환되는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬렌 또는 아릴렌인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 27

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

Y는 1, 2 또는 3개의 R^Y 로 선택적으로 치환되는 아릴렌인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 28

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^Y 는 각각 독립적으로 할로젠, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_6)$ 할로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^Y 가 함께 취합되어 옥소를 형성하는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 29

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

Z는 할로젠, $-OR^{10}$, $-NR^{12,13}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_{12})$ 아미노알킬, $-(C_3-C_9)$ 시클로알킬, 또는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬이되; 상기 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 1, 2 또는 3개의 R^Z 로 선택적으로 치환되는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 30

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

Z는 $-OR^{10}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, 또는 $-(C_3-C_9)$ 시클로알킬이고; 상기 알킬 및 시클로알킬은 1, 2 또는 3개의 R^Z 로 선택적으로 치환되는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 31

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

Z는 1, 2 또는 3개의 R^Z 로 선택적으로 치환되는 $-(C_1-C_{12})$ 알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 32

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

Z는 1, 2 또는 3개의 R^Z 로 선택적으로 치환되는 $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 33

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

Z는 1, 2 또는 3개의 R^Z 로 선택적으로 치환되는 $-(C_3-C_9)$ 시클로알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 34

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

Z는 1, 2 또는 3개의 R^Z 로 선택적으로 치환되는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 35

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^Z 는 각각 독립적으로 할로젠, $-OR^{10}$, $-NR^{12,13}$ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 36

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^Z 는 각각 독립적으로 $-(C_1-C_6)$ 알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 37

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

Z는 $-OR^{10}$ 인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 38

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{10} 은 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬 또는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 39

제38항에 있어서,

R^{10} 은 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 40

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

Z는 $-(C_1-C_{12})$ 알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 41

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

Z는 $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 42

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

Z는 $-(C_3-C_9)$ 시클로알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 43

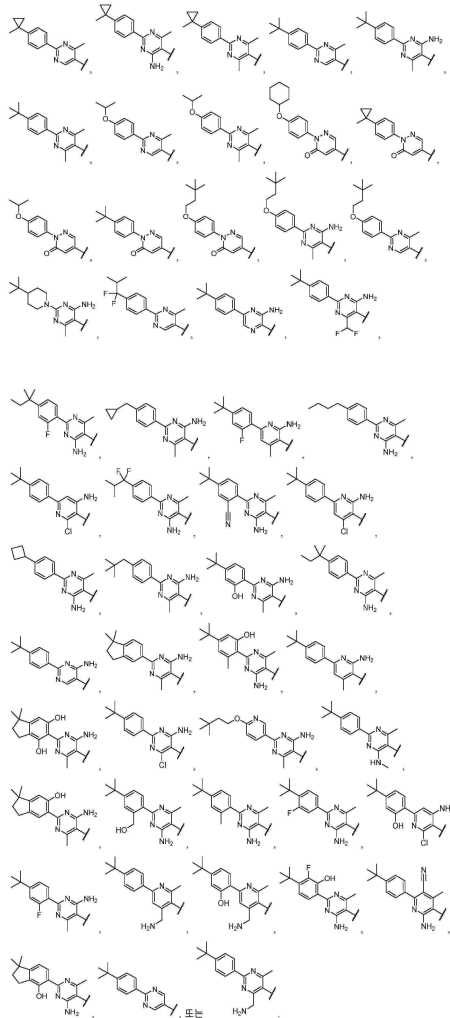
제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

Z는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 44

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

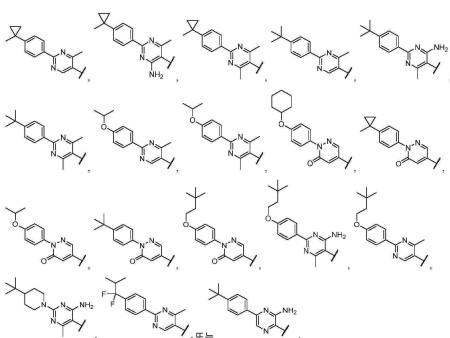
-X-Y-Z는 다음과 같은, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:



청구항 45

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

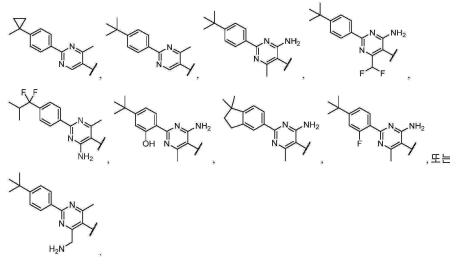
-X-Y-Z는 다음과 같은, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:



청구항 46

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

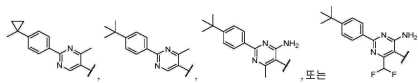
-X-Y-Z는 다음과 같은, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:



청구항 47

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

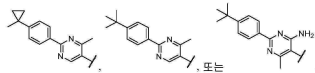
-X-Y-Z는 다음과 같은, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:



청구항 48

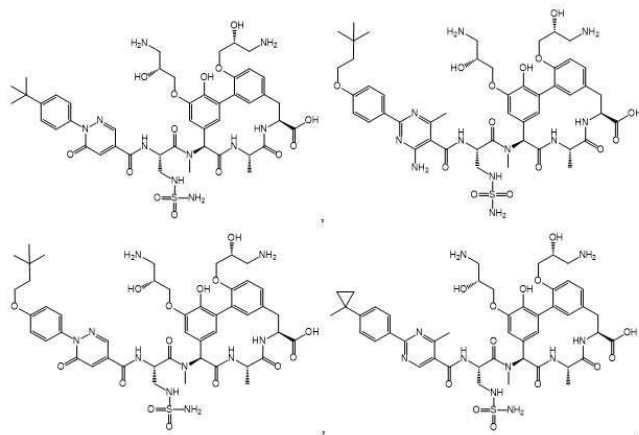
제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

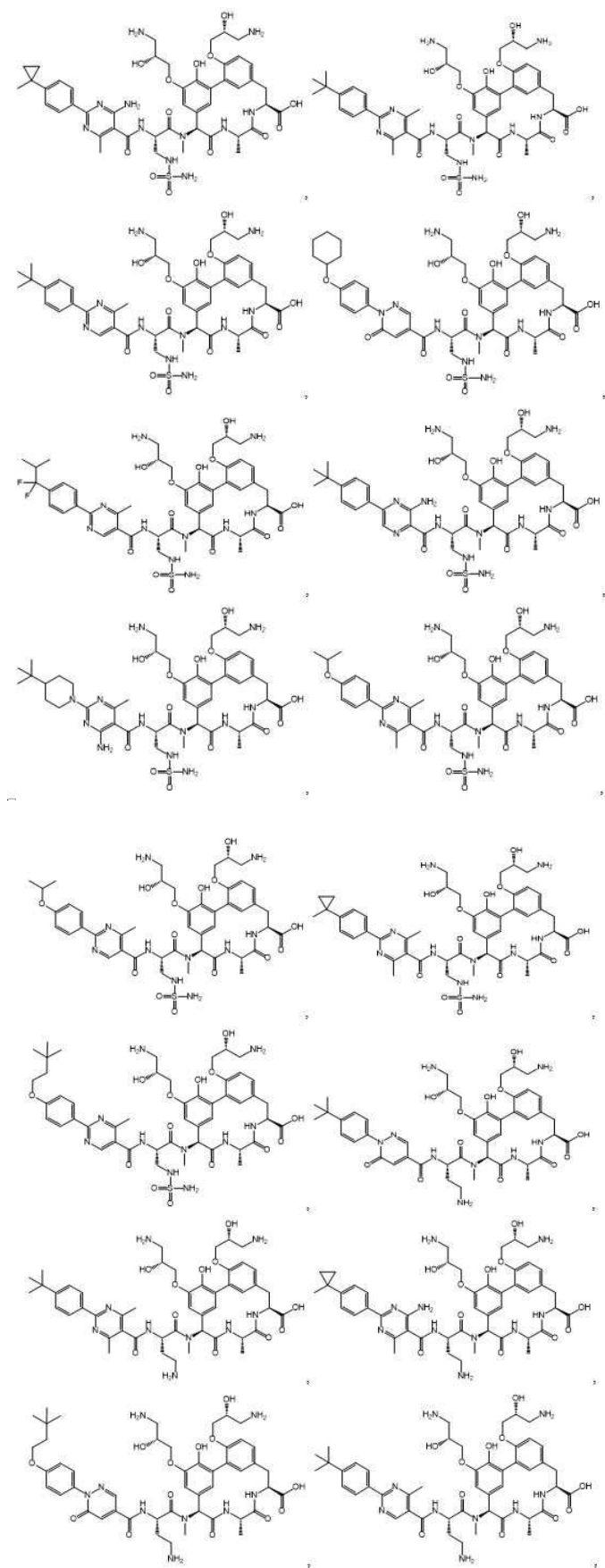
-X-Y-Z는 다음과 같은, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:

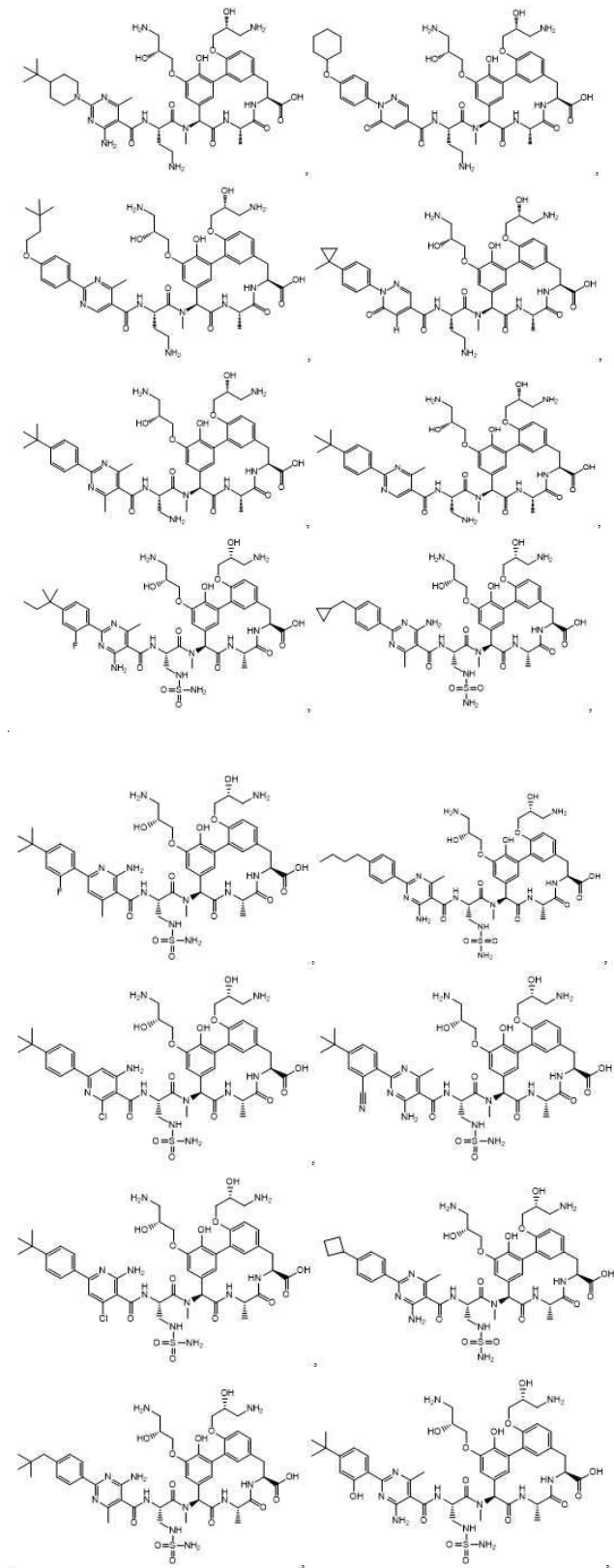


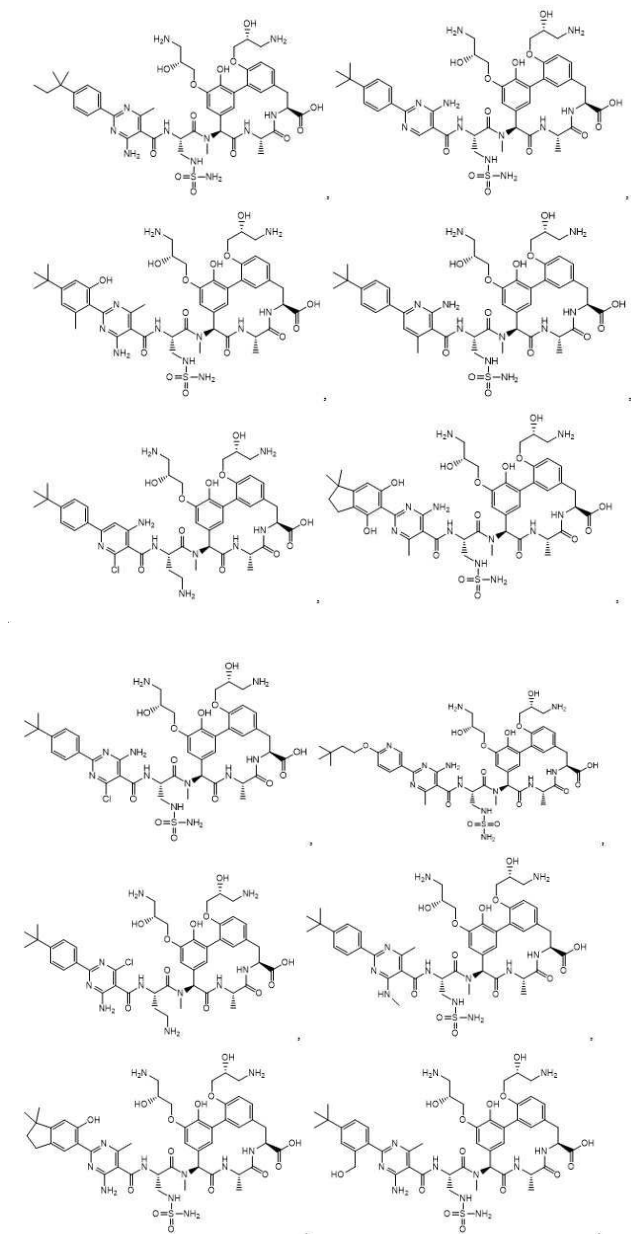
청구항 49

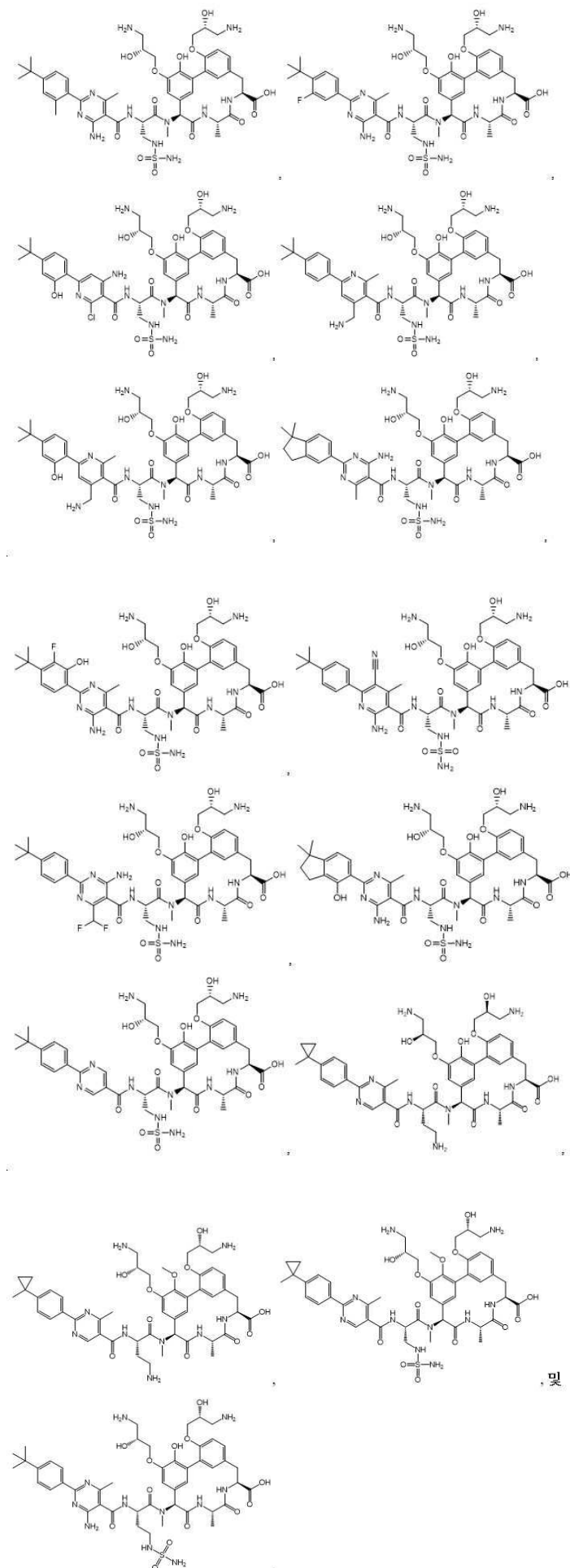
다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:











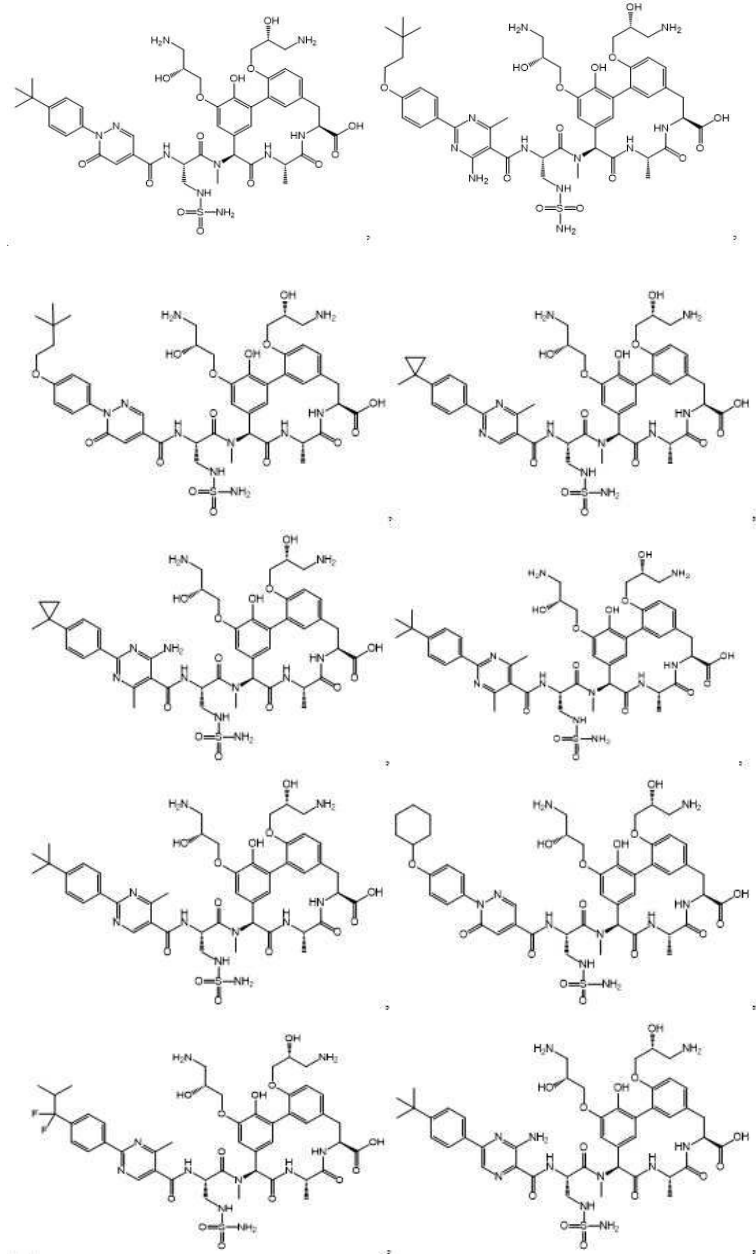
청구항 50

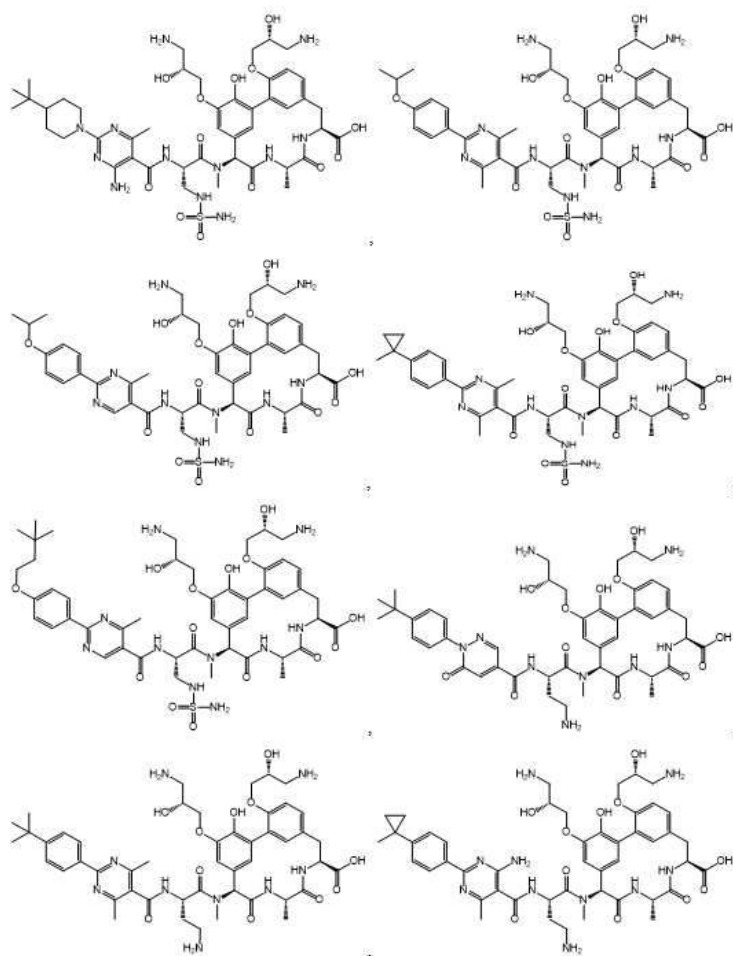
제1항, 제2항, 제9항, 제10항 및 제49항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 환자에서 세균 감염의 치료를 위한 약학적 조성물.

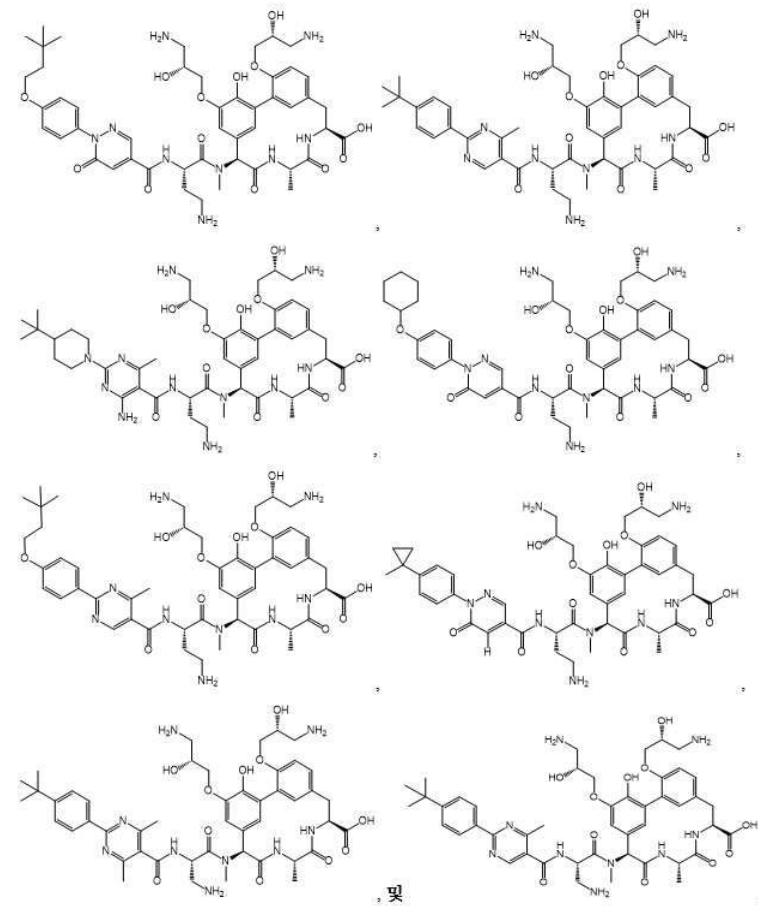
청구항 51

제50항에 있어서,

상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학 조성물:



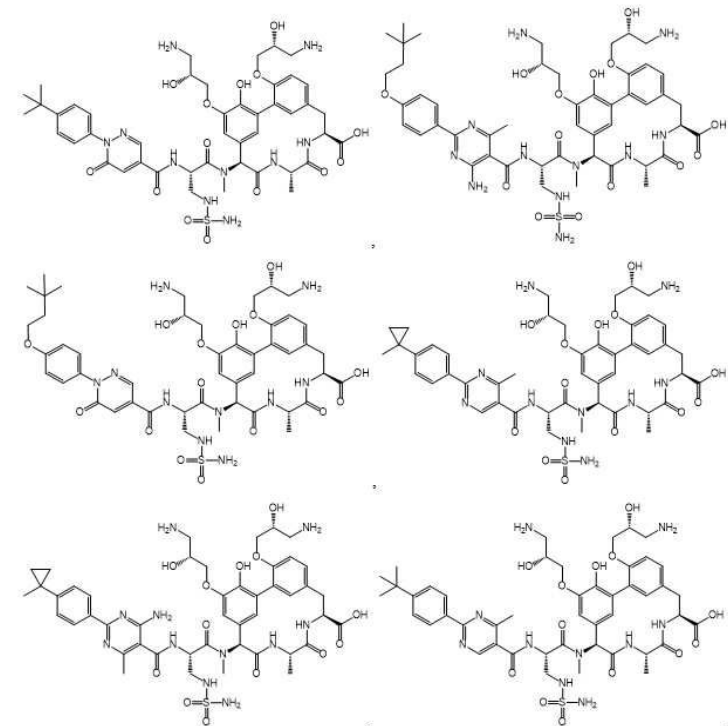


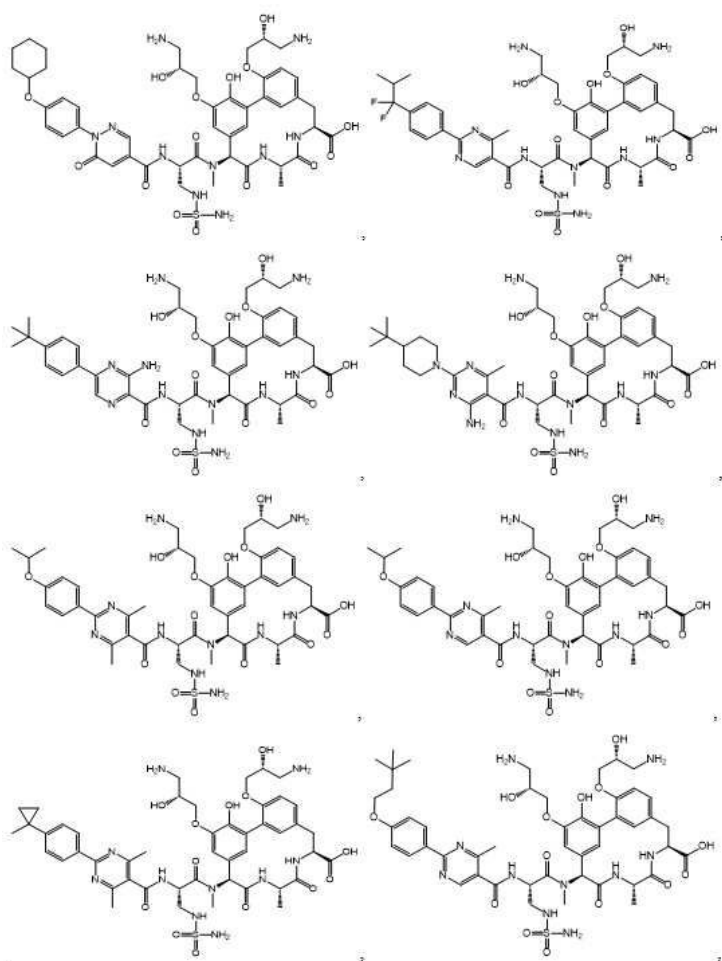


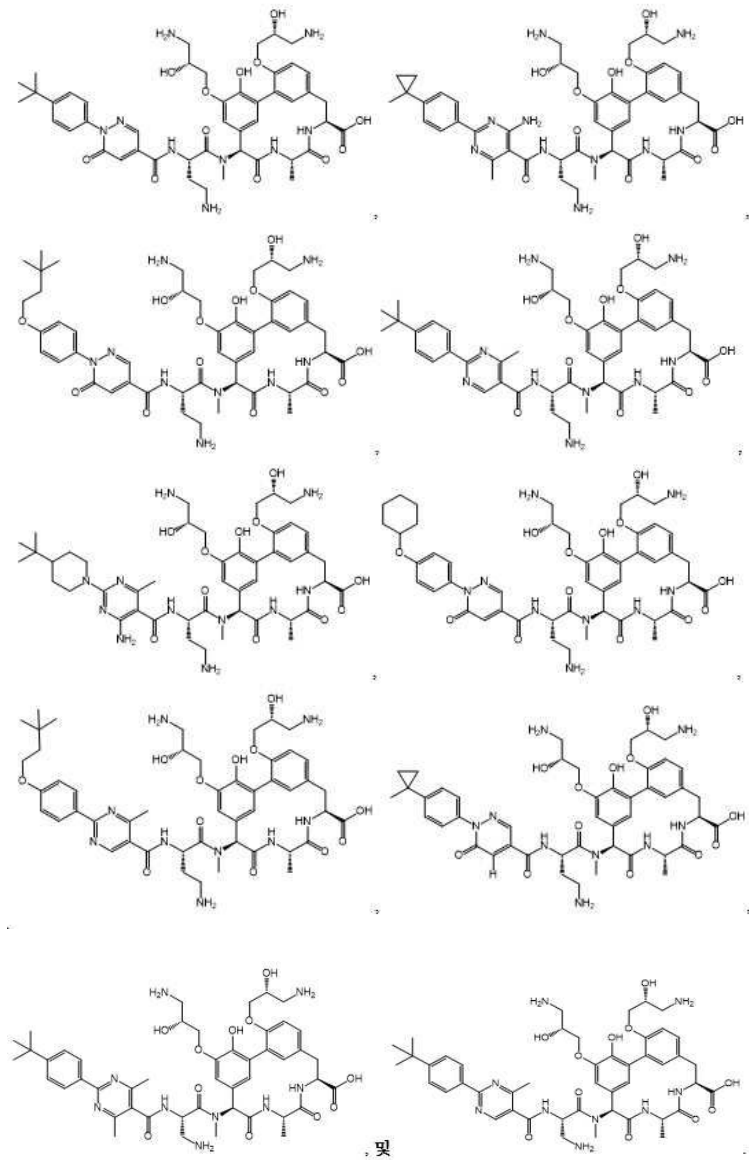
청구항 52

제50항에 있어서,

상기 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학 조성물:



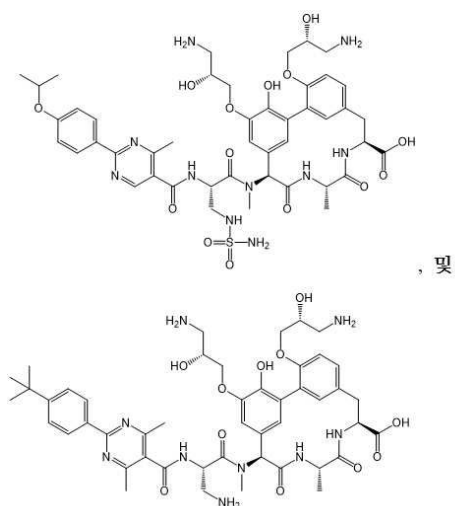




청구항 53

제50항에 있어서,

상기 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학 조성물:



청구항 54

제50항에 있어서,

상기 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 (8S,11S,14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[[메틸-[(2S)-2-[[4-메틸-2-[4-(1-메틸시클로프로필)페닐]피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10,13-디옥소-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산인, 약학 조성물.

청구항 55

제50항에 있어서,

상기 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 (8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-(디플루오로메틸)피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산인, 약학 조성물.

청구항 56

제50항에 있어서, 상기 세균 감염은 lepB 매개 세균 감염인 약학 조성물.

청구항 57

제56항에 있어서,

상기 세균 감염은 슈도모나스 에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 슈도모나스 플루오레스센스(*Pseudomonas fluorescens*), 슈도모나스 아시도보란스(*Pseudomonas acidovorans*), 슈도모나스 알칼리제니즈(*Pseudomonas alcaligenes*), 슈도모나스 퓨티다(*Pseudomonas putida*), 스테노트로포모나스 말토펠리아(*Stenotrophomonas maltophilia*), 버크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*), 아에로모나스 히드로필리아(*Aeromonas hydrophilia*), 대장균(*Escherichia coli*), 시트로박터 프룬디(*Citrobacter freundii*), 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*), 살모넬라 타이피(*Salmonella typhi*), 살모넬라 파라타이피(*Salmonella paratyphi*), 장염균(*Salmonella enteritidis*), 시겔라 디센테리예(*Shigella dysenteriae*), 시겔라 플렉스네리(*Shigella flexneri*), 시겔라 소네이(*Shigella sonnei*), 엔테로박터 클로아케(*Enterobacter cloacae*), 엔테로박터 에어로게네스(*Enterobacter aerogenes*), 클렙시엘라 뉴모니에(*Klebsiella pneumoniae*), 클렙시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 모르가넬라 모르가니(*Morganella morganii*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 프로비덴시아 알칼리파시엔스(*Providencia alcalifaciens*), 프로비덴시아 레트게리(*Providencia rettgeri*), 프로비덴시아 스투아르티(*Providencia stuartii*), 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*), 아시네토박터 칼코아세티쿠스(*Acinetobacter calcoaceticus*), 아시네토박터 헤몰리티쿠스(*Acinetobacter haemolyticus*), 예르시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 예르시니아 슈도튜베르쿨로시스(*Yersinia pseudotuberculosis*), 예르시니아 인터메디아(*Yersinia intermedia*), 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 보르데텔라 파라페르투스시스(*Bordetella parapertussis*), 보르데텔라 브론키셉티카(*Bordetella bronchiseptica*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 헤모필루스 파라인플루엔자(*Haemophilus parainfluenzae*), 헤모필루스 헤몰리티쿠스(*Haemophilus haemolyticus*), 헤모필루스 파라헤몰리티쿠스(*Haemophilus parahaemolyticus*), 헤모필루스 듀크레이(*Haemophilus ducreyi*), 파스퇴렐라 멜토시다(*Pasteurella multocida*), 파스퇴렐라 헤몰리티카(*Pasteurella haemolytica*), 브란하멜라 카타랄리스(*Branhamella catarrhalis*), 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*), 캄필로박터 피터스(*Campylobacter fetus*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 캄필로박터 콜리(*Campylobacter coli*), 보렐리아 버그도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*), 비브리오 파라헤몰리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 리스테리아 모노사이토게네스(*Listeria monocytogenes*), 나이세리아 고노레아(*Neisseria gonorrhoeae*), 나이세리아 메닝지티디스(*Neisseria meningitidis*), 킹젤라(*Kingella*)속, 모락셀라(*Moraxella*)속, 가드네렐라 바기날리스(*Gardnerella vaginalis*), 박테로이데스 프라길리스(*Bacteroides fragilis*), 박테로이데스 디스타소니스(*Bacteroides distasonis*), 박테로이데스 3452A 호몰로지 그룹, 박테로이데스 불가투스

(*Bacteroides vulgatus*), 박테로이데스 오발루스(*Bacteroides ovalus*), 박테로이데스 테타이오타오미크론(*Bacteroides thetaiotaomicron*), 박테로이데스 유니포르미스(*Bacteroides uniformis*), 박테로이데스 에게르티(*Bacteroides eggerthii*), 박테로이데스 스플란크니쿠스(*Bacteroides splanchnicus*), 클로스트리듐 디피실(*Clostridium difficile*), 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*), 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*), 미코박테리움 인트라셀룰라레(*Mycobacterium intracellulare*), 미코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*), 코리네박테리움 디프테리에(*Corynebacterium diphtheriae*), 코리네박테리움 울세란스(*Corynebacterium ulcerans*), 스트렙토코커스 뉴모니에(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코커스 아갈락티에(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코커스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 엔테로코커스 페칼리스(*Enterococcus faecalis*), 엔테로코커스 페시움(*Enterococcus faecium*), 스태필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스태필로코커스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스태필로코커스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 스태필로코커스 인터미디우스(*Staphylococcus intermedius*), 스태필로코커스 하이쿠스 아종 하이쿠스(*Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*), 스태필로코커스 헤몰리티쿠스(*Staphylococcus haemolyticus*), 스태필로코커스 호미니스(*Staphylococcus hominis*), 또는 스태필로코커스 사카롤리티쿠스(*Staphylococcus saccharolyticus*)가 관여하는 감염인, 약학 조성물.

청구항 58

제50항에 있어서,

상기 세균 감염은 아시네토박터 바우마니, 클렙시엘라 뉴모니에 또는 슈도모나스 에루기노사가 관여하는 감염인, 약학 조성물.

청구항 59

제50항에 있어서,

상기 세균 감염은 아시네토박터 바우마니가 관여하는 감염인, 약학 조성물.

청구항 60

제50항에 있어서,

상기 세균 감염은 버크홀데리아 세파시아가 관여하는 감염인, 약학 조성물.

청구항 61

제50항에 있어서,

상기 세균 감염은 그람-음성 세균이 관여하는 감염인, 약학 조성물.

청구항 62

제50항에 있어서,

상기 치료는 제2 치료제를 더 포함하는, 약학 조성물.

청구항 63

제62항에 있어서,

상기 제2 치료제는 SpsB 또는 LepB 억제제가 아닌, 약학 조성물.

청구항 64

제63항에 있어서,

상기 제2 치료제는 아미노글리코시드 항생제, 플루오로퀴놀론 항생제, β -락탐 항생제, 마크롤라이드 항생제, 글리코펩티드 항생제, 리팜피신, 클로람페니콜, 플루오람페니콜, 콜리스틴, 뮤피로신, 바시트라신, 님토마이신 또는 리네졸리드인, 약학 조성물.

청구항 65

제64항에 있어서,

상기 제2 치료제는 β -락탐 항생제인, 약학 조성물.

청구항 66

제65항에 있어서,

상기 β -락탐 항생제는 페니실린, 모노박탐, 세팔로스포린, 세파마이신 및 카르바페넴으로부터 선택되는, 약학 조성물.

청구항 67

제66항에 있어서,

상기 β -락탐 항생제는 아즐로실린, 아목시실린, 암피실린, 도리페넴, 메로페넴, 비아페넴, 세파만돌, 이미페넴, 메즐로실린, 세프메타졸, 세프로질, 피페라실린/타조박탐, 카르베니실린, 세파클로, 세파로신, 에르타페넴, 세파졸린, 세페핌, 세포니시드, 세폭시틴, 세프트리지덤, 옥사실린, 세프디니르, 세픽심, 세포탁심, 세포테탄, 세프트독심, 세프티죽심, 세프트리악손, 파로페넴, 메실리남, 메티실린, 목살락탐, 티카르실린, 토모페넴, 세프트비프롤, 세프트롤린, 플로목세프, 세피프롬, 및 세포조프란으로부터 선택되는, 약학 조성물.

청구항 68

제50항에 있어서,

상기 치료는 β -락타마제 억제제를 더 포함하는, 약학 조성물.

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

발명의 설명

기술 분야

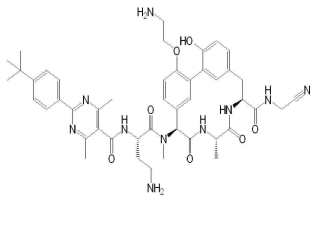
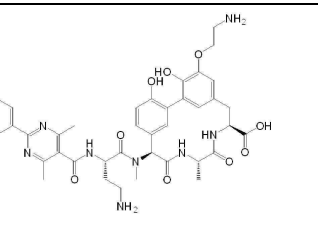
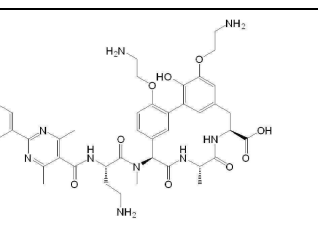
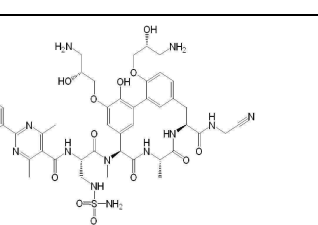
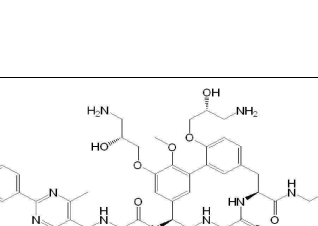
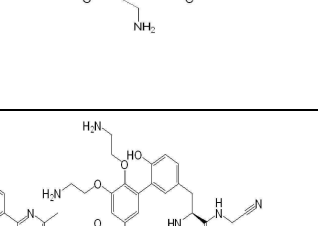
[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

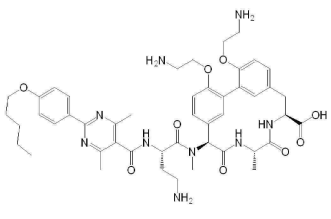
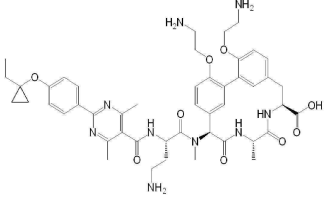
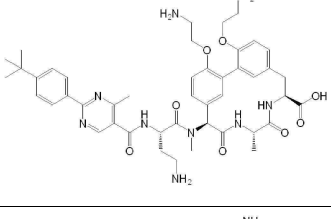
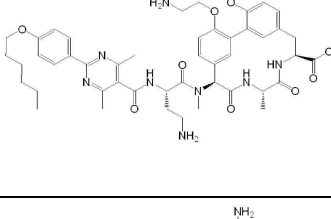
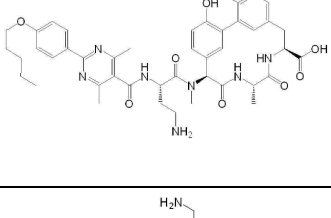
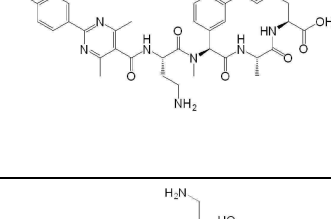
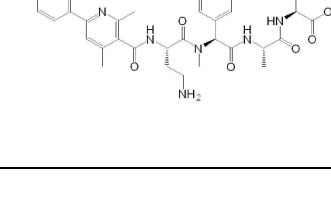
[0002] 본 출원은 2019년 5월 28일 출원된 미국 가출원 제62/853,457호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 원용된다.

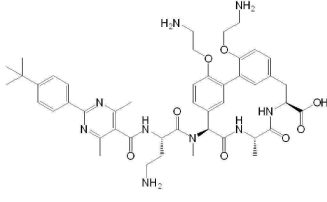
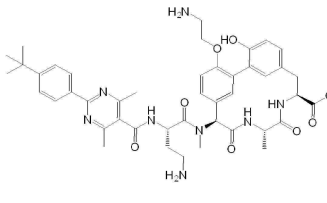
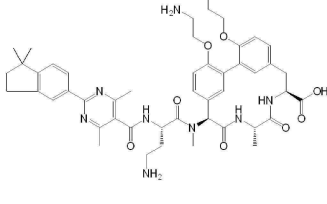
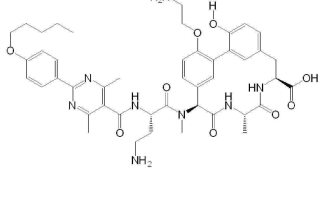
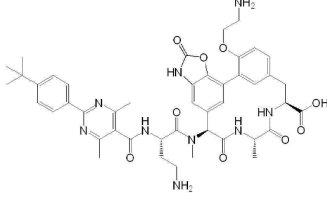
배경 기술

[0003] 항생제 내성은 현대 의학에서 심각하면서도 증가중인 현상으로서, 21세기의 주요한 공공 보건 의 사안으로 부상하였다. 예를 들어, 특정 항균 화합물들이 국제 특허 공개 제WO 2018/149419에 기재되어 있으며, 해당 내용은 그 전체가 본원에 인용된다. 표 1에는 이러한 항균 화합물들 중 일부가 나타나 있다.

표 1

CCp. #	구조	명칭
2254		rac-(8S, 11S, 14S)-18-(2-아미노에톡시)-N-(시아노메틸)-3-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[rac-(2S)-4-아미노-2-[[2-(4-tert-부틸페닐)-4,6-디메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[1.3.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복사미드
556 1- 15		rac-(8S, 11S, 14S)-4-(2-아미노에톡시)-3,18-디히드록시-11-메틸-14-[메틸-[rac-(2S)-4-아미노-2-[[2-(4-tert-부틸페닐)-4,6-디메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[1.3.3.1.12,6]이코사-1(18),2,4,6(20),15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
556 3		rac-(8S, 11S, 14S)-4,18-비스(2-아미노에톡시)-3-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[rac-(2S)-4-아미노-2-[[2-(4-tert-부틸페닐)-4,6-디메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[1.3.3.1.12,6]이코사-1(18),2,4,6(20),15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
558 2		rac-(8S, 11S, 14S)-N-(시아노메틸)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-부틸페닐)-4,6-디메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10,13-디옥소-3,17-비스[rac-(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복사미드
558 6		rac-(8S, 11S, 14S)-N-(시아노메틸)-18-메톡시-11-메틸-14-[메틸-[rac-(2S)-4-아미노-2-[[2-(4-tert-부틸페닐)-4,6-디메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10,13-디옥소-3,17-비스[rac-(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복사미드
663 3		(8S, 11S, 14S)-14-[[2-(2S)-4-아미노-2-[[2-(4-tert-부틸페닐)-4,6-디메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]-메틸-아미노]-17,18-비스(2-아미노에톡시)-N-(시아노메틸)-3-히드록시-11-메틸-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복사미드

663 8		rac-(8S, 11S, 14S)-3, 18-비스(2-아미노에톡시)-11-메틸-14-[메틸-[rac-(2S)-4-아미노-2-[[[4, 6-디메틸]-2-(4-펜톡시페닐)피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
663 9		rac-(8S, 11S, 14S)-3, 18-비스(2-아미노에톡시)-11-메틸-14-[메틸-[rac-(2S)-4-아미노-2-[[2-[4-(1-에틸시클로프로폭시)페닐]-4, 6-디메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
664 0		rac-(8S, 11S, 14S)-3, 18-비스(2-아미노에톡시)-11-메틸-14-[메틸-[rac-(2S)-4-아미노-2-[[2-(4-tert-부틸페닐)-4-디메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 20]이코사-1(18), 2, 6(20), 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
664 1		rac-(8S, 11S, 14S)-3, 18-비스(2-아미노에톡시)-11-메틸-14-[메틸-[rac-(2S)-4-아미노-2-[[2-(4-헥소시페닐)-4-6-디메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
664 2		rac-(8S, 11S, 14S)-3-(2-아미노에톡시)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[rac-(2S)-4-아미노-2-[[[4, 6-디메틸]-2-(4-펜톡시페닐)피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
664 3		rac-(8S, 11S, 14S)-18-비스(2-아미노에톡시)-3-옥소-11-메틸-14-[메틸-[rac-(2S)-4-아미노-2-[[2-(4-헥소시페닐)-4-6-디메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
664 4		rac-(8S, 11S, 14S)-18-(2-아미노에톡시)-3-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[rac-(2S)-4-아미노-2-[[[6-(4-tert-부틸페닐)-2, 4-디메틸-피리미딘-3-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산

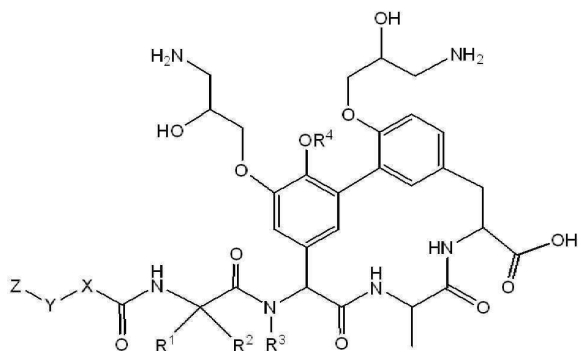
664 5		rac-(8S, 11S, 14S)-3, 18-비스(2-아미노에톡시)-11-메틸-14-[메틸-[rac-(2S)-4-아미노-2-[[2-(4-tert-부틸페닐)-4,6-디메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
664 6		rac-(8S, 11S, 14S)-18-(2-아미노에톡시)-3-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[rac-(2S)-4-아미노-2-[[2-(4-tert-부틸페닐)-4,6-디메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
664 7		rac-(8S, 11S, 14S)-3, 18-비스(2-아미노에톡시)-11-메틸-14-[메틸-[rac-(2S)-4-아미노-2-[[2-[1,1-(1-에틸시클로프로폭시)페닐]-4,6-디메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
664 8		rac-(8S, 11S, 14S)-18-(2-아미노에톡시)-3-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[rac-(2S)-4-아미노-2-[[4,6-디메틸-2-(4-펜톡시페닐)피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
664 9		rac-(4S, 7S, 10S)-10-(rac-(S)-4-아미노-2-(2-(4-(tert-부틸)페닐)-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복사미도)-N-메틸부탄아미도)-2-(2-(2-아미노에톡시)-7-메틸-1,6,9-트리옥소 ^{1,1'} -디히드로-5,8-디아자-1-(7,5)-벤조[d]옥사졸라-2(1,3)-벤제나시클로데카판-4-카르복실산

[0005] 다만, 특정 다제내성 병원체들을 치료하기 위해서는 신규한 종류의 광범위한 항생제들이 여전히 더 필요하다.

발명의 내용

[0006] 본원은 세균 감염 치료와 같은 미생물 감염을 치료하기 위한 신규한 마크로시클릭 화합물들을 개시한다. 다양한 구현예에서, 본 개시는 박테리아 감염의 치료를 위한 리포펩티드 마크로시클릭 화합물을 제공한다. 다양한 구현예에서, 본 개시내용은 박테리아 감염의 치료를 위한 아릴로마이신과 구조적으로 관련된 화학적 화합물들의 부류(class) 및 하위부류(subclass)를 제공한다. 다양한 구현예에서, 상기 마크로시클릭 화합물은 박테리아 내의 필수 단백질인 박테리아 유형 1 신호 펩티다제(SpsB)의 억제에 의해 작용한다. 일부 구현예에서, 상기 신호 펩티다제는 그람-음성(Gram-negative) 신호 펩티다제이다. 일부 구현예에서, 상기 신호 펩티다제는 LepB이다. 본 발명의 상기 화합물들은 그람 음성 박테리아 감염의 치료에 유용하며, 특히 비-발효조 박테리아와 연관된 감염의 치료에 유용하다.

[0007] 본원의 일 측면에는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 서술된다:



[0008]

[0009]

화학식 (I);

[0010]

여기서:

[0011]

R^1 은 H 또는 1, 2 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환되는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이고;

[0012]

R^{1a} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NO_2$, $-C(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^b$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aOR^a$, $-NR^aC(=O)NR^aOR^a$, $-O(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-NR^cR^d$, $-NR^aC(=NR^c)R^a$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $-NR^aC(=NR^a)NR^cR^d$, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{1a} 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

[0013]

R^2 는 H, $-NR^cR^d$, 또는 1, 2 또는 3개의 R^{2a} 로 선택적으로 치환되는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이고;

[0014]

R^{2a} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NO_2$, $-C(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^b$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aOR^a$, $-NR^aC(=O)NR^aOR^a$, $-O(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-NR^cR^d$, $-NR^aC(=NR^c)R^a$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $-NR^aC(=NR^a)NR^cR^d$, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{2a} 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

[0015]

R^3 은 H, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 또는 1, 2 또는 3개의 R^{3a} 로 선택적으로 치환되는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이고;

[0016]

R^{3a} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NO_2$, $-C(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^b$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aOR^a$, $-NR^aC(=O)NR^aOR^a$, $-O(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-NR^cR^d$, $-NR^aC(=NR^c)R^a$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $-NR^aC(=NR^a)NR^cR^d$, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{3a} 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

[0017]

R^4 는 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이고;

[0018]

X는 (C_1-C_6) 알킬렌, (C_2-C_6) 알케닐렌, (C_2-C_6) 알키닐렌, (C_3-C_7) 시클로알킬렌, (C_2-C_7) 헤테로시클로알킬렌, 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이되; 상기 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로아시클로알킬렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌은 1, 2 또는 3개의 R^X 로 선택적으로 치환되고;

[0019]

R^X 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-NO_2$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_6)$ 아미노알킬, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, 또는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^X 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

[0020]

Y는 결합, $-O-$, $-S-$, (C_1-C_6) 알킬렌, (C_2-C_6) 알케닐렌, (C_2-C_6) 알키닐렌, (C_3-C_7) 시클로알킬렌, (C_2-C_7) 헤테로시클

로알킬렌, 아릴렌, 또는 헤테로아릴렌이되; 상기 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로아시클로알킬렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌은 1, 2 또는 3개의 R^Y 로 선택적으로 치환되고;

[0021] R^Y 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-NO_2$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_6)$ 아미노알킬, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, 또는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^Y 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

[0022] Z 는 H, 할로젠, $-CN$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^2$, $-C(=O)NR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_{12})$ 아미노알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-(C_3-C_9)$ 시클로알킬, $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 1, 2 또는 3개의 R^Z 로 선택적으로 치환되고;

[0023] R^Z 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^{10}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NO_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)NR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_6)$ 아미노알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, 또는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^Z 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

[0024] R^{10} 은 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_6)$ 아미노알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 선택적으로 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{10a} 로 치환되고;

[0025] R^{10a} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_6)$ 할로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{10a} 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

[0026] R^{11} 은 각각 독립적으로 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_6)$ 아미노알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 1, 2 또는 3개의 R^{11a} 로 선택적으로 독립적으로 치환되고;

[0027] R^{11a} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_6)$ 할로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{11a} 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

[0028] R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_6)$ 아미노알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 1, 2 또는 3개의 R^{12a} 로 선택적으로 독립적으로 치환되거나;

[0029] 또는 R^{12} 및 R^{13} 은 자신들이 부착되는 질소 원자와 함께 취합되어, 1, 2 또는 3개의 R^{12b} 로 선택적으로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0030] R^{12a} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_6)$ 할로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{12a} 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

[0031] R^{12b} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬, 또는 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 할로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{12b} 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

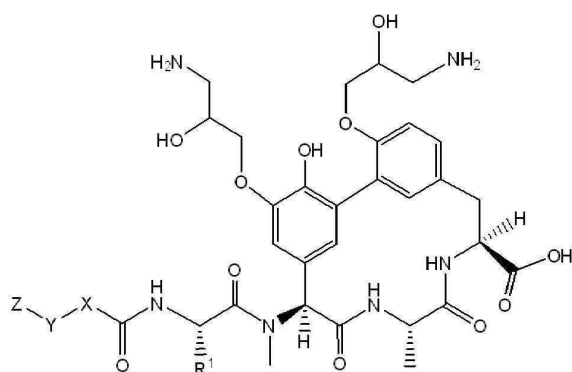
[0032] R^a 는 각각 독립적으로 H, (C_1-C_6) 알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 할로알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 헤테로알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 히드록시알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 아미노알킬, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 시클로알킬, (C_2-C_7) 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 독립적으로 1, 2 또는 3개의 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, 또는 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬로 치환되고;

[0033] R^b 는 각각 독립적으로 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 할로알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 헤테로알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 히드록시알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 아미노알킬, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 시클로알킬, (C_2-C_7) 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 독립적으로 1, 2 또는 3개의 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, 또는 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬로 치환되고;

[0034] R^c 및 R^d 는 각각 독립적으로 H, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 할로알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 헤테로알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 히드록시알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 아미노알킬, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 시클로알킬, (C_2-C_7) 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 독립적으로 1, 2 또는 3개의 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, 또는 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬로 치환되거나;

[0035] 또는 R^c 및 R^d 는 자신들이 부착되는 질소 원자와 함께 취합되어, 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, 또는 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬로 선택적으로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성한다.

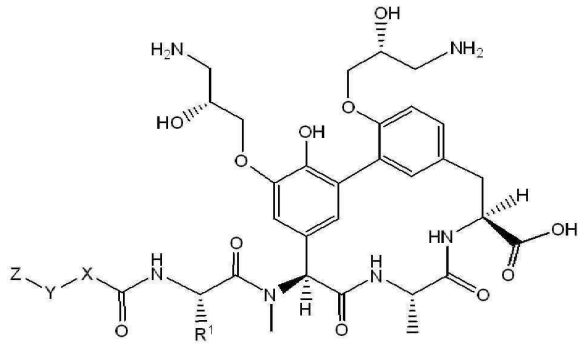
[0036] 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 하기 화학식 (Ia)의 구조를 갖는다:



[0037]

[0038] 화학식 (Ia).

[0039] 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 하기 화학식 (Ib)의 구조를 갖는다:



[0040]

[0041]

화학식 (Ib).

[0042]

또한, 본원에 개시된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다.

[0043]

또한, 포유동물에게 유익한 효과를 제공하기에 충분한 빈도 및 기간 동안 본원에 개시된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 유효량을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물 내 박테리아 감염을 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

[0044]

또한, 포유동물에게 유익한 효과를 제공하기에 충분한 빈도 및 기간 동안 본원에 개시된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 유효량을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물 내 lepB-매개 감염을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 세균 감염은 *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides 3452A* homology group, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, 또는 *Staphylococcus saccharolyticus*에 관련된 감염이다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 박테리아 감염은 *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, 또는 *Pseudomonas aeruginosa*에 관련된 감염이다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 박테리아 감염은 *Acinetobacter baumannii*에 관련된 감염이다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 박테리아 감염은 그람-음성 박테리아에 관련된 감염이다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 방법은 제2 치료제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 SpsB 또는 LepB 억제제가 아니다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 제2 치료제는 아미노글리코시드 항생제, 플루오로퀴놀론 항생제, β -락탐 항생제, 마크롤라이드 항생제, 글리코펩티드 항생제, 리팜피신, 클로람페니콜, 플루오람페니콜, 콜리스틴, 뮤피로신, 바시트라신, 담토마이신, 또는 리네졸리드이다. 제48항에 있어서, 상기 추가 치료제는 면역 관문 억제제이

다. 제50항에 있어서, 상기 β -락탐 항생제는 페니실린, 모노박탐, 세팔로스포린, 세파마이신 및 카르바페넴으로부터 선택된다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 β -락탐 항생제는 세파클로, 세팔로틴, 에르타페넴, 세파졸린, 세페픽, 세포니시드, 세폭시틴, 세프트라지딤, 옥사실린, 세프디니르, 세픽심, 세포탁심, 세포테탄, 세프포독심, 세프트리독심, 세프트리악손, 파로페넴, 메실리남, 메티실린, 목살락탐, 티카르실린, 토모페넴, 세프트비프롤, 세프트라롤린, 플록세프론, 세피프론, 및 세프조프란에서 선택된다. 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 방법은 β -락타마제 억제제를 투여하는 단계를 더 포함한다.

[0045] 참조 문헌으로서 포함

[0046] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되도록 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 참조로 본원에 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 정의

[0048] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는, 단수형 "하나" 및 "그것"은 문맥에서 명백하게 달리 언급하지 않는 한 복수형을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "작용제(agent)"에 대한 언급은 복수의 작용제를 포함하고, "세포"에 대한 언급은 당업자 등에게 공지된 하나 이상의 세포(또는 복수의 세포) 및 그의 등가물에 대한 언급을 포함한다. 분자량과 같은 물리적 특성, 또는 화학식과 같은 화학적 특성에 대해 본원에서 범위를 사용하는 경우, 해당 범위 모든 조합 및 하위 조합과 그 안에서의 특정 구현예들이 포함되는 것으로 의도된다. 숫자 또는 숫자 범위를 언급하는 경우의 용어 "약"은 상기 언급된 숫자 또는 숫자 범위가 실험적 가변성 내(또는 통계적 실험 오차 내)의 근사치인 것을 의미하며, 따라서 상기 숫자 또는 숫자 범위는, 일부 경우에 있어서, 언급된 숫자 또는 수치 범위의 1% 및 15% 사이에서 변동된다. "포함하는"(및 "포함하다", "갖는" 또는 "구비하는"과 같은 관련 용어)이라는 용어는 다른 특정 구현예, 예를 들어, 본원에 기재된 물질의 조성, 조성물, 방법 또는 프로세스 등, 및 기재된 특징들을 "구성하다" 또는 "본질적으로 구성하다"를 배제하는 것으로 의도되지 않는다.

[0049] 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 하기 용어들은 다음과 같은 의미를 갖는다.

[0050] "알킬"은 1 내지 약 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선택적으로 치환된 직쇄 또는 선택적으로 치환된 분지쇄 포화 탄화수소 모노라디칼을 가리킨다. 그 예에는, 제한적이지 않지만, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, tert-아밀 및 헥실, 및 헵틸, 옥틸 등과 같은 더 긴 알킬기를 포함한다. 본원에서 각각의 경우, "C₁-C₆알킬"과 같은 수치 범위는 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 구성되는 것을 의미하지만, 본원의 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 "알킬"이라는 용어의 존재도 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬은 C₁-C₂₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₉ 알킬, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₇ 알킬, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₅ 알킬, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₂ 알킬, 또는 C₁ 알킬이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알킬 기는 하기에 서술된, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 상기 알킬은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 상기 알킬은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 상기 알킬은 할로젠으로 선택적으로 치환된다.

[0051] "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 선택적으로 치환된 직쇄 또는 선택적으로 치환된 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 상기 기는 이중 결합(들)에 대해 시스 또는 트랜스 형태(conformation)일 수 있으며 두 이성질체를 모두 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예로서, 제한적이지 않지만, 에테닐(-CH=CH₂), 1-프로페닐(-CH₂CH=CH₂), 이소프로페닐(-C(CH₃)=CH₂), 부테닐, 1,3-부타디에닐 등을 포함한다. 본원에 나타날 때마다, "C₂-C₆ 알케닐"과 같은 수치 범위는 알케닐 기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개

의 탄소 원자로 구성되는 것을 의미하지만, 본원의 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 "알케닐"이라는 용어의 존재도 포함한다. 일부 구현예에서, 알케닐은 C₂-C₂₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₉ alkenyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₇ alkenyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₃ alkenyl, 또는 C₂ alkenyl이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알케닐 기는 하기에 서술된, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알케닐은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알케닐은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알케닐은 할로젠으로 선택적으로 치환된다.

[0052]

"알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 선택적으로 치환된 직쇄 또는 선택적으로 치환된 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 예로서, 제한되지 않지만, 에티닐, 2-프로피닐, 2-부티닐, 1,3-부타다이닐 등을 포함한다. 본원에 나타날 때마다, "C₂-C₆ 알키닐"과 같은 수치 범위는 알키닐 기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 구성될 수 있음을 의미하지만, 본원의 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 "알키닐"이라는 용어의 존재도 포함한다. 일부 구현예에서, 알키닐은 C₂-C₂₀ alkynyl, a C₂-C₁₀ alkynyl, a C₂-C₉ alkynyl, a C₂-C₈ alkynyl, a C₂-C₇ alkynyl, a C₂-C₆ alkynyl, a C₂-C₅ alkynyl, a C₂-C₄ alkynyl, a C₂-C₃ alkynyl, 또는 a C₂ alkynyl이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알키닐 기는 하기에 서술된, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알키닐은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알키닐은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알키닐은 할로젠으로 선택적으로 치환된다.

[0053]

"알킬렌"은 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬을 지칭한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알킬렌 기는 하기에 서술된, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 알킬렌은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬렌은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬렌은 할로젠으로 선택적으로 치환된다.

[0054]

"알콕시"는 화학식 -OR_a의 라디칼을 의미하되, R_a는 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알콕시 기는 하기에 서술된, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 알콕시는 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알콕시는 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알콕시는 할로젠으로 선택적으로 치환된다.

[0055]

"아릴"은 수소, 6 내지 30개의 탄소 원자 및 하나 이상의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리 시스템으로부터 유도된 라디칼을 지칭한다. 아릴 라디칼은 융합(시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리와 융합되는 경우, 아릴이 방향족 고리 원자를 통해 결합)되거나 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있는 모노시클릭, 바이시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리 시스템일 수 있다. 일부 구현예에서, 아릴은 6원 내지 10원 아릴이다. 일부 구현예에서, 아릴은 6원 아릴이다. 아릴 라디칼은, 제한되지 않지만, 안트라렌, 나프틸렌, 페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크라이센, 플루오란텐, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아덴, 피렌, 및 트리페닐렌의 탄화수소 고리 시스템으로부터 유도된 아릴 라디칼을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 아릴은 페닐이다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 아릴은 하기 서술된 바와 같이 예를 들어 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 아릴은 할로젠

또는 메틸로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 아릴은 할로겐으로 선택적으로 치환된다.

[0056]

“시클로알킬”은 융합(아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합되는 경우, 시클로알킬이 비방향족 고리 원자를 통해 결합됨)되거나 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있는 안정적인 부분적 또는 완전히 포화된 모노시클릭 또는 폴리시클릭 카보시클릭 고리를 지칭한다. 대표적인 시클로알킬에는, 제한되지 않지만, 3 내지 15개의 탄소 원자(C_3 - C_{15} 시클로알킬), 3 내지 10개의 탄소 원자(C_3 - C_{10} 시클로알킬), 3 내지 8개의 탄소 원자(C_3 - C_8 시클로알킬), 3 내지 6개의 탄소 원자(C_3 - C_6 시클로알킬), 3 내지 5개의 탄소 원자(C_3 - C_5 시클로알킬), 또는 3 내지 4개의 탄소 원자(C_3 - C_4 시클로알킬)를 갖는 시클로알킬을 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 시클로알킬은 3원 내지 6원 시클로알킬이다. 일부 구현예들에서, 상기 시클로알킬은 5원 내지 6원 시클로알킬이다. 모노시클릭 시클로알킬은 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 포함한다. 폴리시클릭 시클로알킬 또는 카보시클은 예를 들어 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 바이시클로[3.3.0]옥탄, 바이시클로[4.3.0]노난, 시스-데칼린, 트랜스-데칼린, 바이시클로[2.1.1]헥산, 바이시클로[2.2.1]헵탄, 바이시클로[2.2.2]옥탄, 바이시클로[3.2.2]노난, 및 바이시클로[3.3.2]데칸, 및 7,7-디메틸-바이시클로[2.2.1]헵타닐을 포함한다. 부분 포화된 시클로알킬은 예를 들어 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 및 시클로옥테닐을 포함한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 시클로알킬은 하기 서술된 바와 같이 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 할로젠 또는 메틸로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 할로겐으로 선택적으로 치환된다.

[0057]

“할로” 또는 “할로젠”은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도를 지칭한다. 일부 구현예에서, 할로젠은 플루오로 또는 클로로이다. 일부 구체예에서, 할로젠은 플루오로이다.

[0058]

1. “할로알킬”은, 상기 정의된 바와 같이, 하나 이상의 할로 라디칼, 예를 들어 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다.

[0059]

2. “아미노알킬”은 하나 이상의 -NH₂, 예를 들어 -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH(NH₂)CH₃, -CH₂CH(NH₂)CH₃, -CH(NH₂)CH₂CH₃ 등에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은, 알킬 라디칼을 지칭한다.

[0060]

3. “히드록시알킬”은 하나 이상의 -OH, 예를 들어 -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH(OH)CH₂CH₃ 등에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은, 알킬 라디칼을 지칭한다.

[0061]

“헤테로시클로알킬”은 2개 내지 23개의 탄소 원자를 포함하고 질소, 산소, 인 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 내지 8개의 헤테로원자를 포함하는 안정적인 3-원 내지 24-원의 부분 또는 완전 포화된 고리 라디칼을 지칭한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬 라디칼은 융합(아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합되는 경우, 헤테로시클로알킬은 비방향족 고리 원자를 통해 결합)되거나 가교되는 고리 시스템을 포함할 수 있는 모노시클릭, 바이시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리 시스템일 수 있고; 헤테로시클로알킬 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있으며; 질소 원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 6-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 5-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 (C_2 - C_7)헤테로시클로알킬이다. 이러한 헤테로시클로알킬 라디칼의 예로는, 제한되지는 않지만, 아지리디닐, 아제티디닐, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌린, 옥타히드로이소인돌린-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴놀리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 1,3-디히드로이소벤조푸란-1-일, 3-옥소-1,3-디히드로이소벤조푸란-1-일, 메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일, 및 2-옥소-1,3-디옥솔-4-일을 포함한다. 헤테로시클로알킬이라는 용어는 단당류, 이당류 및 올리고당류를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

모든 고리 형태의 탄수화물도 포함한다. 달리 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬은 고리 내에 2 내지 10개의 탄소를 갖는다. 헤테로시클로알킬 내의 탄소 원자의 개수를 언급하는 경우, 헤테로시클로알킬 내의 탄소 원자의 개수는 헤테로시클로알킬(즉, 헤테로시클로알킬 고리의 골격 원자)을 구성하는 (헤테로원자를 포함하는) 원자들의 총 개수와 동일하지 않는 것으로 이해된다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬은 하기 서술된 바와 같이 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 할로젠 또는 메틸로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 할로젠으로 선택적으로 치환된다.

[0062]

“헤테로알킬”은 알킬의 하나 이상의 골격 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들어, 산소, 질소(예를 들어, -NH-, -N(알킬)-), 황, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 알킬 기를 지칭한다. 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착된다. 일 측면에서, 헤테로알킬은 산소, 질소(예를 들어, -NH-, -N(알킬)-), 또는 황으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 C₁-C₆ 헤테로알킬이다. 일 측면에서, 헤테로알킬은 산소, 질소(예를 들어, -NH-, -N(알킬)-), 또는 황으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 C₁-C₆ 헤테로알킬이다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 헤테로알킬은 하기 서술된 바와 같이 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬은 할로젠으로 선택적으로 치환된다.

[0063]

“헤테로아릴”은 수소 원자, 1 내지 13개의 탄소 원자, 질소, 산소, 인 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자, 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 5 내지 14원 고리 시스템 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴 라디칼은 융합(시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리와 융합되는 경우, 헤테로아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합)되거나 가교되는 고리 시스템을 포함할 수 있는 모노시클릭, 바이시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리 시스템일 수 있고; 헤테로아릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있으며; 질소 원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 헤테로아릴은 5 내지 10원 헤테로아릴이다. 일부 구현예들에서, 상기 헤테로아릴은 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 예로서, 이에 제한되지 않지만, 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤진돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오펜), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오펜, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 및 티오펜(즉, 티에닐)을 포함한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 헤테로아릴은 하기 서술된 바와 같이 예를 들어 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 할로젠 또는 메틸로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 할로젠으로 선택적으로 치환된다.

[0064]

용어 “oxo”는 =O를 의미한다.

[0065]

본 명세서에 사용된 용어 “치료하다”, “예방하다”, “개선하다” 및 “억제하다” 및 그로부터 파생된 단어는 100% 또는 완전한 치료, 예방, 개선 또는 억제를 반드시 내포하는 것은 아니다. 오히려, 당업자가 잠재적인 이익 또

는 치료 효과를 갖는 것으로 인식하는 다양한 정도의 치료, 예방, 개선 및 억제가 존재한다. 이와 관련하여, 개시된 방법은 포유동물의 장애를 소정 수준으로 치료, 예방, 개선 또는 억제하는 소정의 양을 제공할 수 있다. 예를 들어, 증상 또는 이의 상태를 포함하는 장애는 예를 들어 약 100%, 약 90%, 약 80%, 약 70%, 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 또는 약 10%만큼 감소될 수 있다. 또한, 본원에 개시된 방법에 의해 제공되는 치료, 예방, 개선 또는 억제는 장애, 예를 들어 암 또는 염증성 질병의 하나 이상의 상태 또는 증상의 치료, 예방, 개선 또는 억제를 포함할 수 있다. 또한, 본원의 목적을 위해, "치료", "예방", "개선" 또는 "억제"는 장애, 또는 그의 증상 또는 상태의 발병을 지연시키는 것을 아우른다.

[0066] 본원에 사용되는 용어 “유효량” 또는 “치료학적 유효량”은 암 또는 염증성 질병 등 치료중인 질병의 하나 이상의 증상 또는 상태를 어느 정도로 해소하도록 부여되는 개시된 화합물의 충분한 양을 지칭한다. 일부 구현예에서, 그 결과는 질병의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 기타 소정의 바람직한 생물학적 시스템의 변경이다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 “유효량”은 질병 증상의 임상적으로 실질적인 감소를 제공하는 데 필요한 본원에 개시된 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 일부 구현예에서, 소정의 개별적인 경우에 있어서 적절한 “유효”량은 투여량(dose) 증량 연구와 같은 기술을 사용하여 판단된다.

[0067] 본원에 사용된, (치료의 대상에 있어서) “개별적인”이란 포유동물 및 비-포유류 모두를 의미한다. 포유류에는 예를 들어 인간; 비-인간 영장류, 예를 들어 유인원 및 원숭이; 및 비영장류, 예를 들어 개, 고양이, 소, 말, 양 및 염소를 포함한다. 비-포유동물은 예를 들어 어류 및 조류를 포함한다.

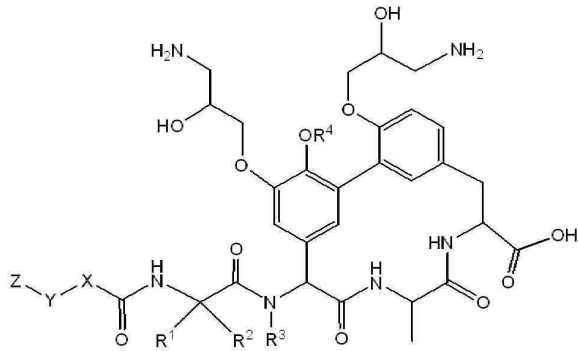
[0068] 용어 “질병”, “장애” 또는 “이상 상태”는 상호교환적으로 사용되며, 세균성 SPase가 효소에 작용함으로써 질병 또는 이상 상태와 연관된 생화학적 기전에서 역할을 하여 치료적으로 유의한 효과를 달성할 수 있도록 하는 질병 또는 상태를 지칭하는 데 사용된다. SPase”에 대한 작용”은 SPase에 결합하는 것 및/또는 SPase의 생물활성 억제하는 것을 포함할 수 있다.

[0069] 본원에 사용된 용어 “전구약물”은 생체내에서 대사될 수 있는 하나 이상의 모이어티를 갖는 화합물을 의미한다. 예를 들어, 전구약물은 생체내에서 에스테라제 또는 기타 기전에 의해 활성 약물로 대사된다. 전구약물의 예 및 그 용도는 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19 참조). 전구약물은 화합물의 최종적 단리 및 정제 중에, 또는 유리산 형태 또는 히드록실 형태의 정제된 화합물을 적절한 에스테르화제와 별도로 반응시킴으로써 체자리에서(in situ) 제조될 수 있다. 히드록실기는 카르복실산으로 처리함으로써 에스테르로 전환될 수 있다. 전구약물 모이어티의 예로는 치환 및 비치환된, 분지 또는 비분지의 저급 알킬 에스테르 모이어티(예: 프로피온산 에스테르), 저급 알케닐 에스테르, 디-저급 알킬-아미노 저급 알킬 에스테르(예: 디메틸아미노에틸 에스테르), 아실아미노 저급 알킬 에스테르(예: 아세틸 옥시메틸 에스테르), 아실옥시 저급 알킬 에스테르(예: 피발로일옥시메틸 에스테르), 아릴 에스테르(페닐 에스테르), 아릴-저급 알킬 에스테르(예: 벤질 에스테르), (메틸, 할로 또는 메톡시 치환기 등으로) 치환된 아릴 및 아릴-저급 알킬 에스테르, 아마이드, 저급 알킬 아마이드, 디-저급 알킬 아마이드, 및 히드록시 아마이드를 포함한다.

[0070] 본원에 사용된 용어 “실질적으로”는 완전히 또는 거의 완전히를 의미한다; 예를 들어, 성분이 “실질적으로 없는” 조성물은 해당 성분이 전혀 없거나, 미량만을 함유하여 상기 조성물과 연관된 어떠한 기능적 특성도 해당 미량의 존재에 의해 영향을 받지 않는다는 것이며, 화합물이 “실질적으로 순수”하다는 것은 무시할 수 있는 정도의 불순물만 존재한다는 것이다.

[0071] 화합물

[0072] 본원의 일 측면에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 개시된다:



[0073]

[0074]

화학식 (I);

[0075]

여기서:

[0076]

R^1 은 H 또는 1, 2 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환되는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이고;

[0077]

R^{1a} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NO_2$, $-C(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^b$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aOR^a$, $-NR^aC(=O)NR^aOR^a$, $-O(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-NR^cR^d$, $-NR^aC(=NR^c)R^a$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $-NR^aC(=NR^a)NR^cR^d$, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{1a} 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

[0078]

R^2 는 H, $-NR^cR^d$, 또는 1, 2 또는 3개의 R^{2a} 로 선택적으로 치환되는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이고;

[0079]

R^{2a} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NO_2$, $-C(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^b$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aOR^a$, $-NR^aC(=O)NR^aOR^a$, $-O(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-NR^cR^d$, $-NR^aC(=NR^c)R^a$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $-NR^aC(=NR^a)NR^cR^d$, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{2a} 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

[0080]

R^3 은 1, 2 또는 3개의 R^{3a} 로 선택적으로 치환되는 H, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이고;

[0081]

R^{3a} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NO_2$, $-C(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^b$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aOR^a$, $-NR^aC(=O)NR^aOR^a$, $-O(C_1-C_6)$ 알킬렌- $-NR^cR^d$, $-NR^aC(=NR^c)R^a$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $-NR^aC(=NR^a)NR^cR^d$, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{3a} 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

[0082]

R^4 는 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이고;

[0083]

X는 (C_1-C_6) 알킬렌, (C_2-C_6) 알케닐렌, (C_2-C_6) 알키닐렌, (C_3-C_7) 시클로알킬렌, (C_2-C_7) 헤테로시클로알킬렌, 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이되; 상기 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로아시클로알킬렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌은 1, 2 또는 3개의 R^X 로 선택적으로 치환되고;

[0084]

R^X 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-NO_2$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_6)$ 아미노알킬, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, 또는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^X 가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

- [0085] Y는 결합, -O-, -S-, (C₁-C₆)알킬렌, (C₂-C₆)알케닐렌, (C₂-C₆)알키닐렌, (C₃-C₇)시클로알킬렌, (C₂-C₇)헤테로시클로알킬렌, 아릴렌, 또는 헤테로아릴렌이되; 상기 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로아시클로알킬렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌은 1, 2 또는 3개의 R^Y로 선택적으로 치환되고;
- [0086] R^Y는 각각 독립적으로 할로젠, -CN, -OR^a, -NR^cR^d, -NO₂, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^cR^d, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)할로알킬, -(C₁-C₆)헤테로알킬, -(C₁-C₆)히드록시알킬, -(C₁-C₆)아미노알킬, -(C₃-C₇)시클로알킬, 또는 -(C₂-C₇)헤테로시클로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^Y가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;
- [0087] Z는 H, 할로젠, -CN, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -NR¹²R¹³, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR², -C(=O)NR¹²R¹³, -(C₁-C₁₂)알킬, -(C₁-C₁₂)헤테로알킬, -(C₁-C₁₂)할로알킬, -(C₁-C₁₂)히드록시알킬, -(C₁-C₁₂)아미노알킬, -(C₂-C₁₂)알케닐, -(C₂-C₁₂)알키닐, -(C₃-C₉)시클로알킬, -(C₂-C₇)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 1, 2 또는 3개의 R^Z로 선택적으로 치환되고;
- [0088] R^Z는 각각 독립적으로 할로젠, -CN, -OR¹⁰, -NR¹²R¹³, -NO₂, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NR¹²R¹³, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)할로알킬, -(C₁-C₆)헤테로알킬, -(C₁-C₆)히드록시알킬, -(C₁-C₆)아미노알킬, -(C₂-C₆)알케닐, -(C₂-C₆)알키닐, -(C₃-C₇)시클로알킬, 또는 -(C₂-C₇)헤테로시클로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^Z가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;
- [0089] R¹⁰은 각각 독립적으로 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)할로알킬, -(C₁-C₆)헤테로알킬, -(C₁-C₆)히드록시알킬, -(C₁-C₆)아미노알킬, -(C₂-C₆)알케닐, -(C₂-C₆)알키닐, -(C₃-C₇)시클로알킬, (C₂-C₇)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 선택적으로 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{10a}로 치환되고;
- [0090] R^{10a}는 각각 독립적으로 할로젠, -CN, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^cR^d, -(C₁-C₆)알킬, 또는 -(C₁-C₆)할로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{10a}가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;
- [0091] R¹¹은 각각 독립적으로 -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)할로알킬, -(C₁-C₆)헤테로알킬, -(C₁-C₆)히드록시알킬, -(C₁-C₆)아미노알킬, -(C₂-C₆)알케닐, -(C₂-C₆)알키닐, -(C₃-C₇)시클로알킬, (C₂-C₇)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 1, 2 또는 3개의 R^{11a}로 선택적으로 독립적으로 치환되고;
- [0092] R^{11a}는 각각 독립적으로 할로젠, -CN, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^cR^d, -(C₁-C₆)알킬, 또는 -(C₁-C₆)할로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{11a}가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;
- [0093] R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)할로알킬, -(C₁-C₆)헤테로알킬, -(C₁-C₆)히드록시알킬, -(C₁-C₆)아미노알킬, -(C₂-C₆)알케닐, -(C₂-C₆)알키닐, -(C₃-C₇)시클로알킬, (C₂-C₇)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 1, 2 또는 3개의 R^{12a}로 선택적으로 독립적으로 치환되거나;
- [0094] 또는 R¹² 및 R¹³은 자신들이 부착되는 질소 원자와 함께 취합되어, 1, 2 또는 3개의 R^{12b}로 선택적으로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0095] R^{12a}는 각각 독립적으로 할로젠, -CN, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^cR^d, -(C₁-C₆)알킬, 또는 -(C₁-

C₆)할로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{12a}가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

[0096] R^{12b}는 각각 독립적으로 할로젠, -CN, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^cR^d, -(C₁-C₆)알킬, 또는 -(C₁-C₆)할로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{12b}가 함께 취합되어 옥소를 형성하고;

[0097] R_a는 각각 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)할로알킬, -(C₁-C₆)헤테로알킬, -(C₁-C₆)히드록시알킬, -(C₁-C₆)아미노알킬, -(C₂-C₆)알케닐, -(C₂-C₆)알키닐, -(C₃-C₇)시클로알킬, (C₂-C₇)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 독립적으로 1, 2 또는 3개의 할로젠, -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)NH₂, 또는 -(C₁-C₆)알킬로 치환되고;

[0098] R_b는 각각 독립적으로 -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)할로알킬, -(C₁-C₆)헤테로알킬, -(C₁-C₆)히드록시알킬, -(C₁-C₆)아미노알킬, -(C₂-C₆)알케닐, -(C₂-C₆)알키닐, -(C₃-C₇)시클로알킬, (C₂-C₇)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 독립적으로 1, 2 또는 3개의 할로젠, -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)NH₂, 또는 -(C₁-C₆)알킬로 치환되고;

[0099] R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)할로알킬, -(C₁-C₆)헤테로알킬, -(C₁-C₆)히드록시알킬, -(C₁-C₆)아미노알킬, -(C₂-C₆)알케닐, -(C₂-C₆)알키닐, -(C₃-C₇)시클로알킬, (C₂-C₇)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 독립적으로 1, 2 또는 3개의 할로젠, -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)NH₂, 또는 -(C₁-C₆)알킬로 치환되거나;

[0100] 또는 R^c 및 R^d는 자신들이 부착되는 질소 원자와 함께 취합되어, 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)NH₂, 또는 -(C₁-C₆)알킬로 선택적으로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0101] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R²은 H 또는 1, 2 또는 3개의 R^{2a}로 선택적으로 치환된 -(C₁-C₆)알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R²은 H 또는 1개의 R^{2a}로 선택적으로 치환된 -(C₁-C₆)알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R²은 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R²은 H이다.

[0102] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{2a}는 독립적으로 할로젠, -CN, -OR^a, -NR^cR^d, -NR^cC(=O)R^b, -NR^cC(=O)NR^cR^d, -NR^cS(=O)₂R^b, 또는 -NR^cS(=O)₂NR^cR^d이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{2a}는 독립적으로 -NR^cR^d 또는 -NR^cS(=O)₂NR^cR^d이다.

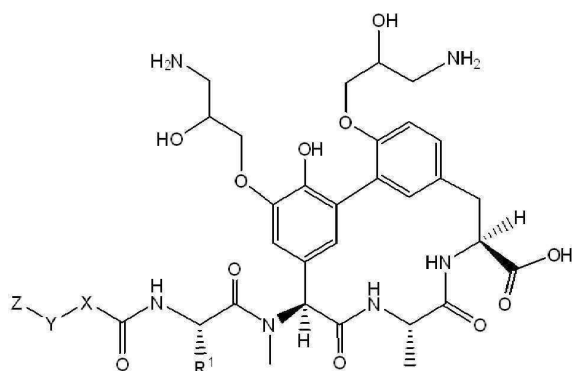
[0103] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R³은 H 또는 1, 2 또는 3개의 R^{3a}로 선택적으로 치환된 -(C₁-C₆)알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R³은 H 또는 1개의 R^{3a}로 선택적으로 치환된 -(C₁-C₆)알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R³은 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R³은 H이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R³은 -(C₁-C₆)알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R³은 메틸이다.

[0104] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{3a}는 독립적으로 할로젠, -CN, -OR^a, -NR^cR^d, -NR^cC(=O)R^b,

$-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}}$, 또는 $-\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{d}}$ 이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 $\text{R}^{3\text{a}}$ 는 독립적으로 $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 또는 $-\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{d}}$ 이다.

[0105] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^4 는 H이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^4 는 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^4 는 메틸이다.

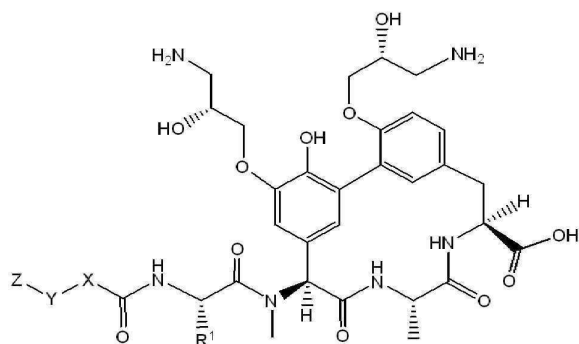
[0106] 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 하기 화학식 (Ia)의 구조를 갖는다:



[0107]

[0108] 화학식 (Ia).

[0109] 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 구현예에서, 상기 화합물은 하기 화학식 (Ib)의 구조를 갖는다:



[0110]

[0111] 화학식 (Ib).

[0112] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 은 1, 2 또는 3개의 $\text{R}^{1\text{a}}$ 로 선택적으로 치환된 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 은 1 또는 2개의 $\text{R}^{1\text{a}}$ 로 선택적으로 치환된 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 은 1개의 $\text{R}^{1\text{a}}$ 로 치환된 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 또는 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 이다.

[0113] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 $\text{R}^{1\text{a}}$ 는 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}}$, 또는 $-\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{d}}$ 이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의

일부 구현예에서, 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 $-NR^cR^d$ 또는 $-NR^cS(=O)_2NR^d$ 이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 $-NR^cR^d$ 이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 $-NR^cS(=O)_2NR^d$ 이다.

[0114]

화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 (C_2-C_7) 헤테로시클로알킬렌 또는 헤테로아릴렌이고; 각각은 1, 2 또는 3개의 R^x 로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 (C_2-C_7) 헤테로시클로알킬렌 또는 헤테로아릴렌이고; 각각은 1 또는 2개의 R^x 로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 (C_2-C_7) 헤테로시클로알킬렌 또는 헤테로아릴렌이고; 각각은 1개의 R^x 로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 1, 2 또는 3개의 R^x 로 선택적으로 치환되는 (C_2-C_7) 헤테로시클로알킬렌이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 1 또는 2개의 R^x 로 선택적으로 치환되는 (C_2-C_7) 헤테로시클로알킬렌이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 1개의 R^x 로 선택적으로 치환되는 (C_2-C_7) 헤테로시클로알킬렌이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 1, 2 또는 3개의 R^x 로 선택적으로 치환되는 헤테로아릴렌이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 1 또는 2개의 R^x 로 선택적으로 치환되는 헤테로아릴렌이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 1개의 R^x 로 선택적으로 치환되는 헤테로아릴렌이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 1 또는 2개의 R^x 로 선택적으로 치환되는 피리미디닐렌이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 1, 2 또는 3개의 R^x 로 선택적으로 치환되는 피리디닐렌이다.

[0115]

화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^x 는 독립적으로 할로젠, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_6)$ 할로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상에 있는 2개의 R^x 가 함께 취합되어 옥소를 형성한다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^x 는 독립적으로 $-NR^cR^d$ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상에 있는 2개의 R^x 가 함께 취합되어 옥소를 형성한다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^x 는 독립적으로 $-NR^cR^d$ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^x 는 독립적으로 Cl, -CN, 메틸, 에틸, $-CF_2H$, $-CF_3$, $-CH_2NH_2$, 시클로프로필, 또는 3-아미노아제티딘-1-일이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^x 는 독립적으로 Cl, -CN, 메틸, 또는 $-CH_2NH_2$ 이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^x 는 독립적으로 Cl, 메틸, 또는 $-CH_2NH_2$ 이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^x 는 독립적으로 메틸, 또는 $-CH_2NH_2$ 이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 1개의 R^x 는 독립적으로 3-아미노아제티딘-1-일이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^x 는 독립적으로 메틸이다.

[0116]

화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Y는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬렌 또는 아릴렌이고; 각각은 1, 2 또는 3개의 R^y 로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Y는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬렌 또는 아릴렌이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Y는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬렌 또는 아릴렌이고; 각각은 1 또는 2개의 R^y 로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Y는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬렌 또는 아릴렌이고; 각각은 1개의

R^Y 로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Y는 1, 2 또는 3개의 R^Y 로 선택적으로 치환되는 아릴렌이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Y는 1 또는 2개의 R^Y 로 선택적으로 치환되는 아릴렌이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Y는 1개의 R^Y 로 선택적으로 치환되는 아릴렌이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Y는 아릴렌이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Y는 1, 2 또는 3개의 R^Y 로 선택적으로 치환되는 페닐렌이다. . 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Y는 결합이다.

[0117] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^Y 는 독립적으로 할로젠, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_6)$ 할로알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상에 있는 2개의 R^Y 가 함께 취합되어 옥소를 형성한다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^Y 는 독립적으로 할로젠, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_6)$ 할로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^Y 는 독립적으로 할로젠, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_6)$ 할로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^Y 는 독립적으로 F 또는 -OH이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^Y 는 F이다.

[0118] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 H, 할로젠, $-CN$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^2$, $-C(=O)NR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_{12})$ 아미노알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 1, 2 또는 3개의 R^Z 로 선택적으로 치환된다.

[0119] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 할로젠, $-OR^{10}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_{12})$ 아미노알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-(C_3-C_9)$ 시클로알킬, 또는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬이며; 상기 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로아시클로알킬은 1, 2 또는 3개의 R^Z 로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 할로젠, $-OR^{10}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_{12})$ 아미노알킬, $-(C_3-C_9)$ 시클로알킬, 또는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬이며; 상기 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로아시클로알킬은 1 또는 2개의 R^Z 로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 할로젠, $-OR^{10}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_{12})$ 아미노알킬, $-(C_3-C_9)$ 시클로알킬, 또는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬이다.

[0120] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 할로젠, $-OR^{10}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_{12})$ 아미노알킬, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, 또는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬이며; 상기 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로아시클로알킬은 1, 2 또는 3개의 R^Z 로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 할로젠, $-OR^{10}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_{12})$ 아미노알킬, $-(C_3-C_7)$ 시

클로알킬, 또는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬이며; 상기 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로아시클로알킬은 1 또는 2개의 R^Z 로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 할로젠, $-OR^{10}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_{12})$ 아미노알킬, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, 또는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬이며; 상기 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로아시클로알킬은 1개의 R^Z 로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 할로젠, $-OR^{10}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, $-(C_1-C_{12})$ 히드록시알킬, $-(C_1-C_{12})$ 아미노알킬, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, 또는 $-(C_2-C_7)$ 헤테로시클로알킬이다.

[0121] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 $-OR^{10}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, 또는 $-(C_3-C_9)$ 시클로알킬이며; 상기 알킬 및 시클로알킬은 1, 2, 또는 3개의 R^Z 로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 $-OR^{10}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, 또는 $-(C_3-C_9)$ 시클로알킬이며; 상기 알킬 및 시클로알킬은 1 또는 2개의 R^Z 로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 $-OR^{10}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, 또는 $-(C_3-C_9)$ 시클로알킬이며; 상기 알킬 및 시클로알킬은 1개의 R^Z 로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 $-OR^{10}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, 또는 $-(C_3-C_9)$ 시클로알킬이다.

[0122] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 $-OR^{10}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, 또는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬이며; 상기 알킬 및 시클로알킬은 1, 2, 또는 3개의 R^Z 로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 $-OR^{10}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, 또는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬이며; 상기 알킬 및 시클로알킬은 1 또는 2개의 R^Z 로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 $-OR^{10}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, 또는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬이며; 상기 알킬 및 시클로알킬은 1개의 R^Z 로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 $-OR^{10}$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬, 또는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬이다.

[0123] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 $-OR^{10}$ 이다.

[0124] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 1, 2 또는 3개의 R^Z 로 선택적으로 치환되는 $-(C_1-C_{12})$ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 1 또는 2개의 R^Z 로 선택적으로 치환되는 $-(C_1-C_{12})$ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 1개의 R^Z 로 선택적으로 치환되는 $-(C_1-C_{12})$ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 $-(C_1-C_{12})$ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 2,2-디메틸프로필이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 tert-부틸이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 이소부틸이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 1개의 R^Z 로 치환된 Z는 시클로프로필메틸이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 1개의 R^Z 로 치환된 Z는 시클로부틸메틸이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 1개의 R^Z 로 치환된 Z는 1-플루오로-2-메틸프로필이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 2개의 R^Z 로 치환된 Z는 1,1-디플루오로-2-메틸프로필이다.

[0125] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 1, 2 또는 3개의 R^Z 로 선택적으로 치환되는

$-(C_1-C_{12})$ 할로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 1 또는 2개의 R^Z 로 선택적으로 치환되는 $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 1개의 R^Z 로 선택적으로 치환되는 $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 $-(C_1-C_{12})$ 할로알킬이다.

[0126] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 1, 2 또는 3개의 R^Z 로 선택적으로 치환되는 $-(C_3-C_9)$ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 1 또는 2개의 R^Z 로 선택적으로 치환되는 $-(C_3-C_9)$ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 1개의 R^Z 로 선택적으로 치환되는 $-(C_3-C_9)$ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 $-(C_3-C_9)$ 시클로알킬이다.

[0127] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 1, 2 또는 3개의 R^Z 로 선택적으로 치환되는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 1 또는 2개의 R^Z 로 선택적으로 치환되는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 1개의 R^Z 로 선택적으로 치환되는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Z는 2,3-디히드로-1H-인텐-5-일이다.

[0128] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^Z 는 독립적으로 할로젠, $-OR^{10}$, $-NR^{12,13}$, 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^Z 는 독립적으로 $-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^Z 는 독립적으로 메틸이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^Z 는 독립적으로 F이다.

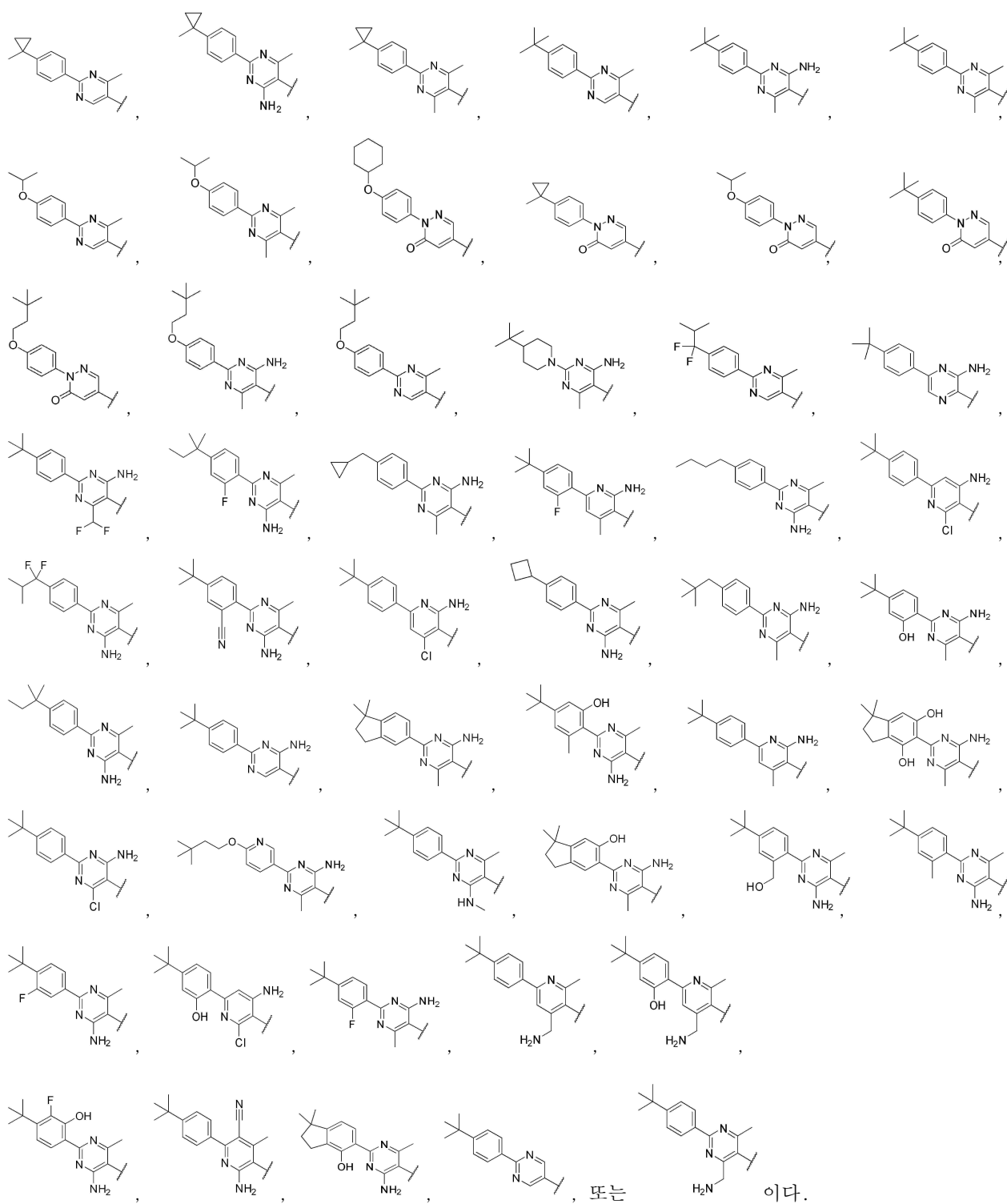
[0129] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{10} 은 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, 또는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{10} 은 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, 또는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{10} 은 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{10} 은 2,2-디메틸부틸이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{10} 은 이소프로필이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{10} 은 시클로헥실이다.

[0130] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{11} 은 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, 또는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{11} 은 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬이다.

[0131] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, 또는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬이다.

[0132] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, $-X-Y-Z$ 는

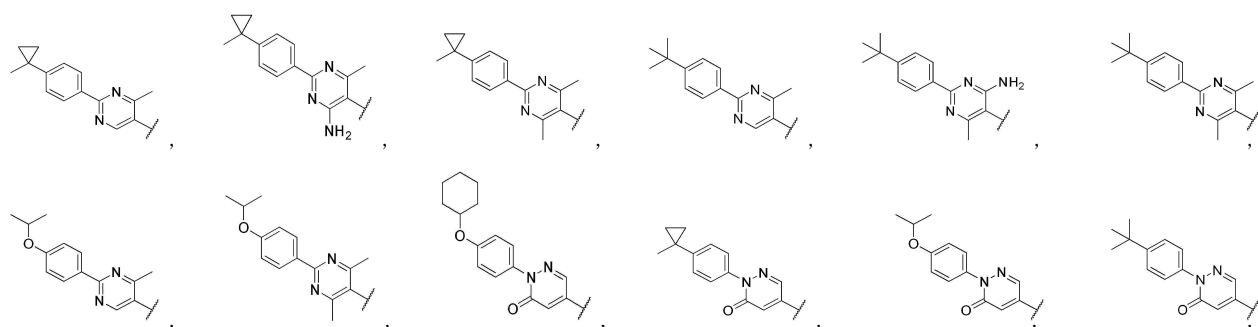
[0133]



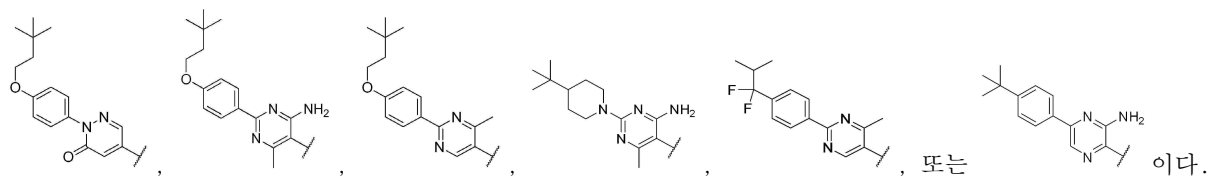
[0134]

화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, -X-Y-Z는

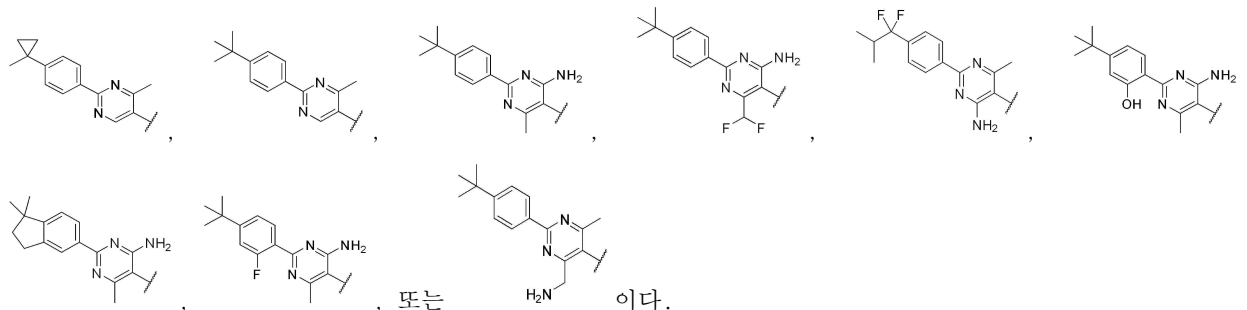
[0135]



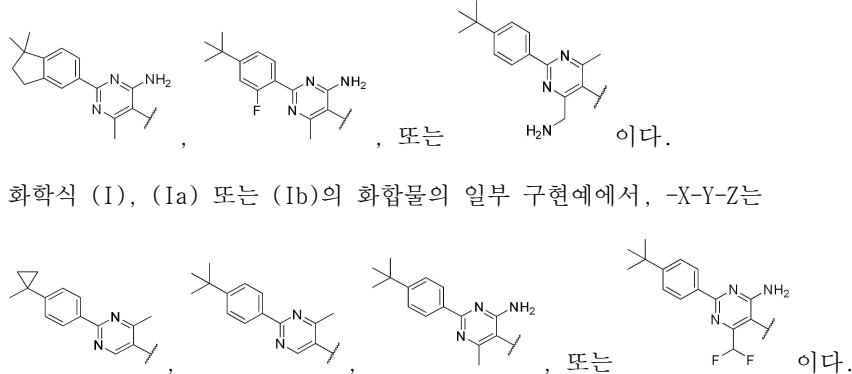
[0136]



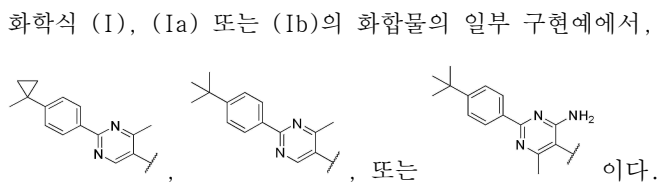
[0137] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, -X-Y-Z는



[0138] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, -X-Y-Z는



[0140] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, -X-Y-Z는



[0142] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, 또는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 H이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 $-(C_1-C_6)$ 알킬이다.

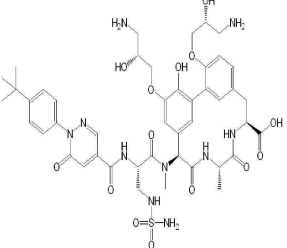
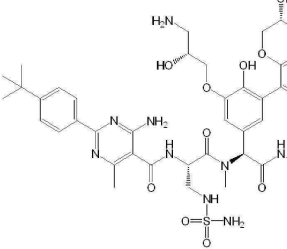
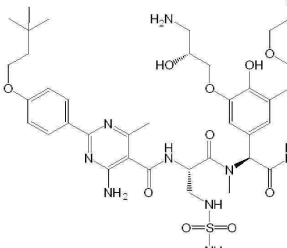
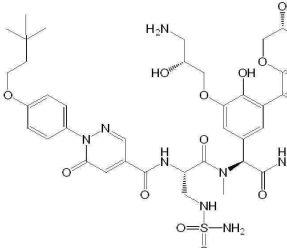
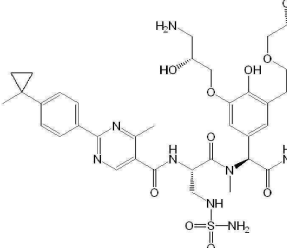
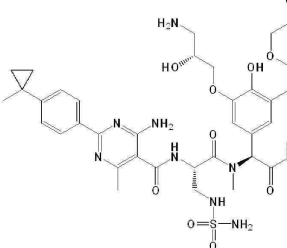
[0144] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, 또는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 $-(C_1-C_6)$ 알킬이다.

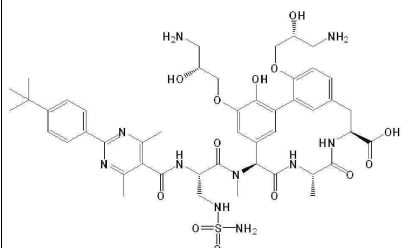
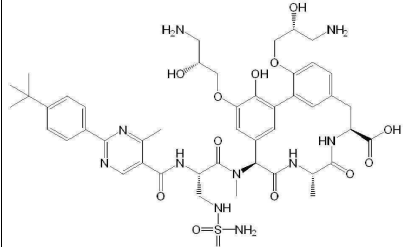
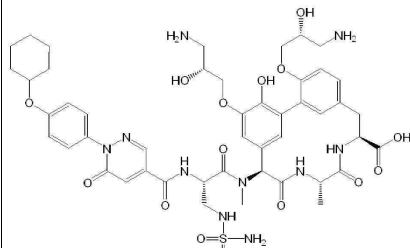
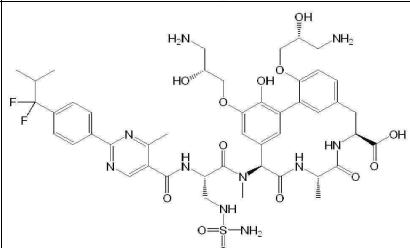
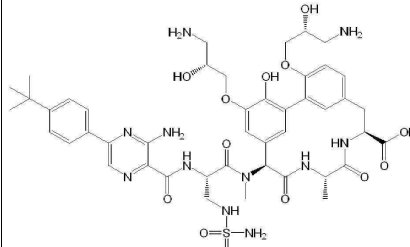
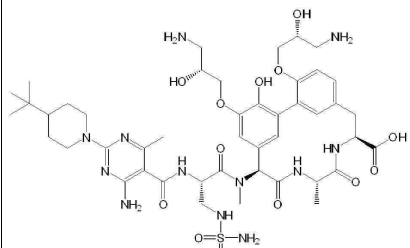
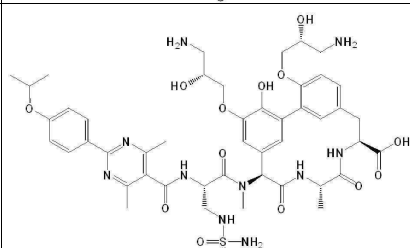
[0145] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬, 또는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^c 및 R^d 는 H이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 $-(C_1-C_6)$ 알킬이다.

[0146] 일부 구현예에서, 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 표 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체로부터 선택된다.

표 2

[0147]

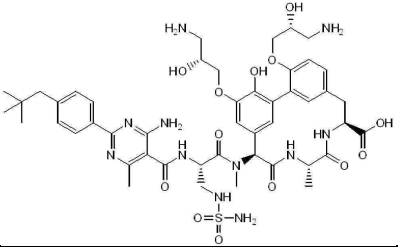
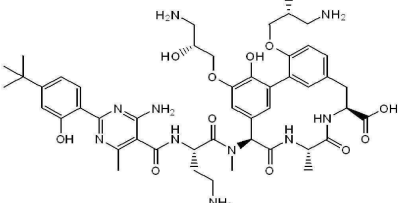
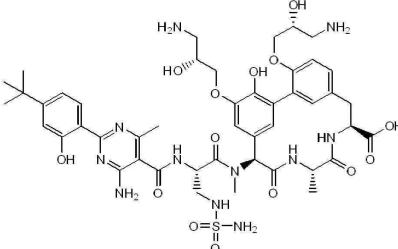
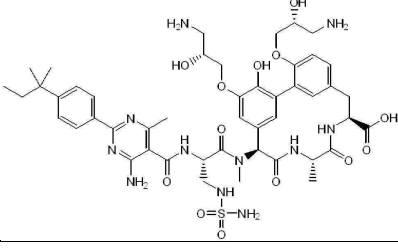
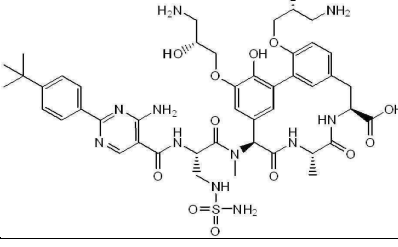
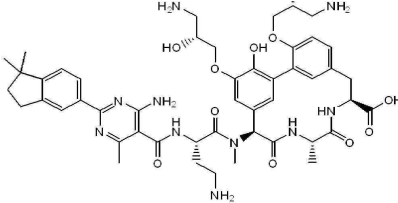
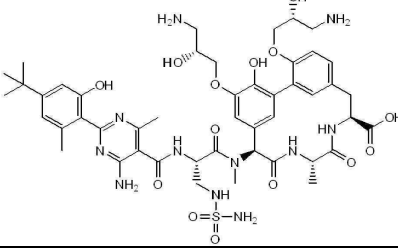
EEx. #	구조	명칭
11		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[1-(4-tert-부틸페닐)-6-옥소-피리다진-4-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
22		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
33		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
44		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[1-[4-(3,3-디메틸부톡시)페닐]-6-옥소-피리다진-4-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
55		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[4-메틸-2-[4-(1-메틸시클로프로필)페닐]피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
66		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[4-아미노-6-메틸-2-[4-(1-메틸시클로프로필)페닐]피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산

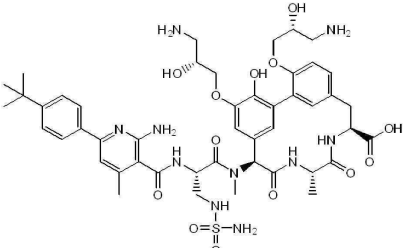
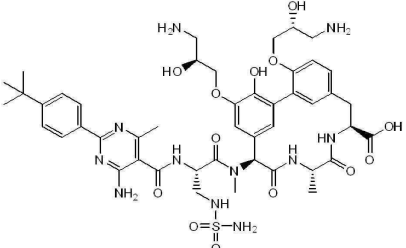
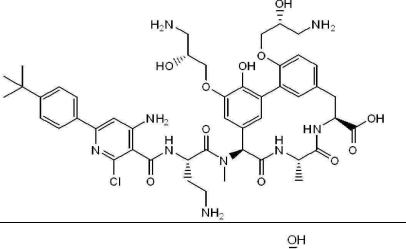
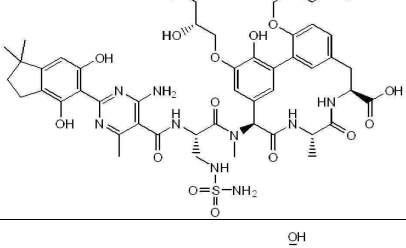
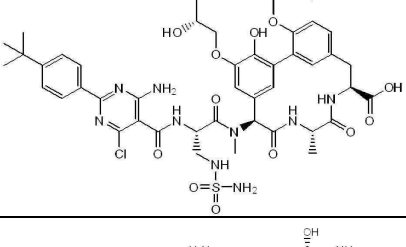
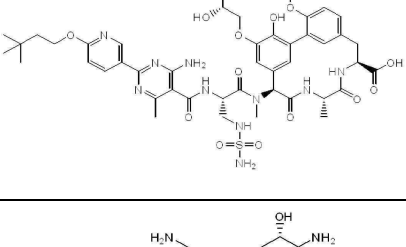
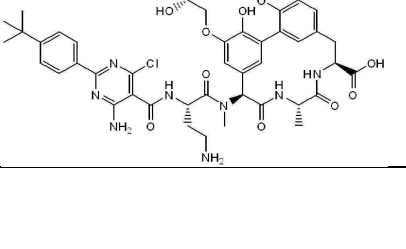
77		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[2-(4-tert-부틸페닐)-4,6-디메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10,13-디옥소-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
88		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[2-(4-tert-부틸페닐)-4-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10,13-디옥소-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
99		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[1-[4-(시클로헥속시)페닐]-6-옥소-피리다진-4-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10,13-디옥소-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
110		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[2-[4-(1,1-디플루오로-2-메틸-프로필)페닐]-4-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10,13-디옥소-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
111		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[3-아미노-5-(4-tert-부틸페닐)피라진-2-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10,13-디옥소-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
112		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸-1-피페리딜)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10,13-디옥소-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
113		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[2-(4-이소프로폭시페닐)-4,6-디메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10,13-디옥소-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산

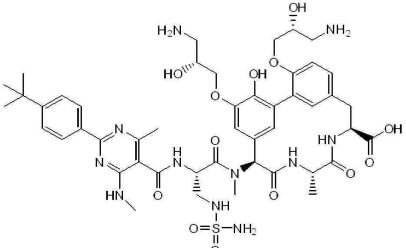
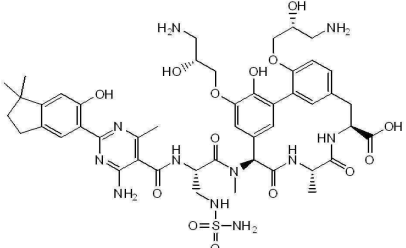
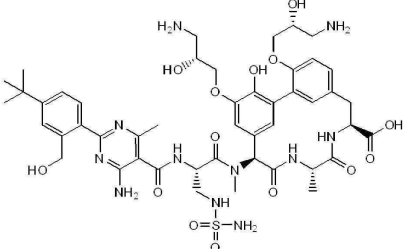
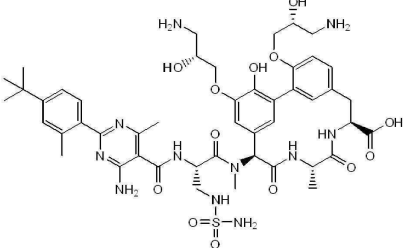
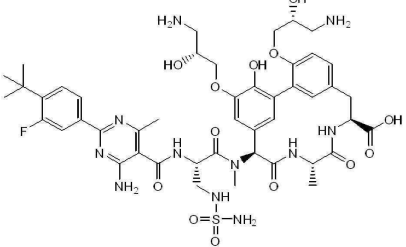
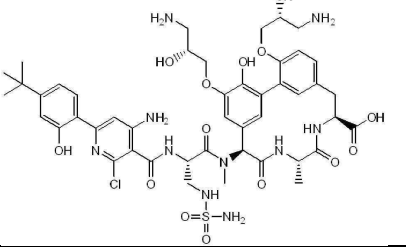
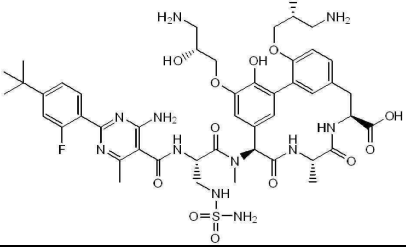
221		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-4-아미노-2-[[4-아미노-6-메틸-2-[4-(1-메틸시클로프로필)페닐]피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12.6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
222		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-4-아미노-2-[[1-[4-(3,3-디메틸부톡시)페닐]-6-옥소-피리다진-4-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12.6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
223		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-4-아미노-2-[[2-(4-tert-부틸페닐)-4-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12.6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
224		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-4-아미노-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12.6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
225		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-4-아미노-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸-1-피페리딜)]-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12.6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
226		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-4-아미노-2-[[1-[4-(시클로헥속시)페닐]-6-옥소-피리다진-4-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12.6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
227		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-4-아미노-2-[[2-[4-(3,3-디메틸부톡시)페닐]-4-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12.6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산

228		(8S,11S,14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-4-아미노-2-[[4-메틸-2-[4-(1-메틸시클로프로필)페닐]피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10,13-디옥소-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
229		(8S,11S,14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-4-아미노-2-[[1-[4-(1-메틸시클로프로필)페닐]-6-옥소-피리다진-4-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10,13-디옥소-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
330		(8S,11S,14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-3-아미노-2-[[2-(4-tert-부틸페닐)-4,6-디메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]프로파노일]아미노]-10,13-디옥소-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
331		(8S,11S,14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-3-아미노-2-[[2-(4-tert-부틸페닐)-4-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]프로파노일]아미노]-10,13-디옥소-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
332		(8S,11S,14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-4-아미노-2-[[2-(4-tert-부틸페닐)-4-아미노-6-디플루오로메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10,13-디옥소-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
333		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-2-[4-(1,1-디메틸프로필)-2-플루오로-페닐]-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술포모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
334		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-2-[4-(시클로프로필메틸)페닐]-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술포모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산

335		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[2-아미노-6-(4-tert-부틸-2-플루오로-페닐)-4-메틸-피리딘-3-카르보닐] 아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13. 3. 1. 12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
336		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-부틸페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐] 아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13. 3. 1. 12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
337		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-6-(4-tert-부틸페닐)-2-클로로-피리딘-3-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13. 3. 1. 12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
338		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-(1, 1-디플루오로-2-메틸-프로필)페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13. 3. 1. 12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
339		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸-2-시아노-페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐] 아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13. 3. 1. 12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
440		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[2-아미노-6-(4-tert-부틸페닐)-4-클로로-피리딘-3-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13. 3. 1. 12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
441		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-시클로부틸페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13. 3. 1. 12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산

442		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-2-[4-(2,2-디메틸프로필)페닐]-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술팜아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
443		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-4-아미노-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸-2-히드록시-페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(19),2(20),3,5,15,17-헥사엔-8-카르복실산
444		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸-2-히드록시-페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술팜아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
445		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-2-[4-(1,1-디메틸프로필)페닐]-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술팜아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
446		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술팜아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
447		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-4-아미노-2-[[4-아미노-2-(1,1-디메틸인단-5-일)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산
448		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸-2-히드록시-6-메틸-페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술팜아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르복실산

449		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[2-아미노-6-(4-tert-부틸페닐)-4-메틸-피리딘-3-카르보닐]아미노]-3-(숏파모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
550		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(숏파모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3-[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-17-[(2S)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(19), 2(20), 3, 5, 15, 17-헥사엔-8-카르복실산
551		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-4-아미노-2-[[4-아미노-6-(4-tert-부틸페닐)-2-클로로-피리딘-3-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
552		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4, 6-디히드록시-1, 1-디메틸-인단)-5-일]-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(숏파모일아미노)프로파노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
553		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-클로로-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(숏파모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
554		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-2-[6-(3, 3-디메틸부톡시)-3-피리딘]-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(숏파모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
555		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-4-아미노-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-클로로-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산

556		(8S, 11S, 14S)-3, 17-비스[[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-14-[[(2S)-2-[[2-(4-tert-부틸페닐) -4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12- 디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
557		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[4-아미노-2-(6-히드록시-1, 1-디메틸-인단-5 -일)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
558		(8S, 11S, 14S)-14-[[(2S)-2-[[4-아미노-2-[4-tert-부틸-2-(히드록시메틸)페닐]-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
559		(8S, 11S, 14S)-14-[[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸-2-메틸-페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
660		
661		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[4-아미노-6-(4-tert-부틸-2-히드록시-페닐)-2-클로로-피리딘-3-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
662		(8S, 11S, 14S)-14-[[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸-2-플루오로-페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산

663		(8S, 11S, 14S)-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-14-[[(2S)-2-[[4-(아미노메틸)-6-(4-tert-부틸페닐)-2-메틸-피리딘-3-카르보닐]아미노]-3-(술포모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
664		(8S, 11S, 14S)-14-[[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술포모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2S)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
665		(8S, 11S, 14S)-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-14-[[(2S)-2-[[4-(아미노메틸)-6-(4-tert-부틸-2-히드록시-페닐)-2-메틸-피리딘-3-카르보닐]아미노]-3-(술포모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(19), 2(20), 3, 5, 15, 17-헥사엔-8-카르복실산
666		(8S, 11S, 14S)-14-[[(2S)-2-[[4-아미노-2-(1, 1-디메틸인단-5-일)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술포모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
667		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸-3-플루오로-2-히드록시-페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술포모일아미노)프로파노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산
668		(8S, 11S, 14S)-14-[[(2S)-2-[[2-아미노-6-(4-tert-부틸페닐)-5-시아노-4-메틸-피리딘-3-카르보닐]아미노]-3-(술포모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(19), 2(20), 3, 5, 15, 17-헥사엔-8-카르복실산
669		(8S, 11S, 14S)-14-[[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-(디플루오로메틸)피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술포모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산

770		(8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸- -[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-히드록시-1,1-디 메틸-인단-5-일)-6-메틸-피리미딘-5-카르보 닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일] 아미노]-10,13-디옥소-3,17-비스[(2R)-3-아 미노-2-히드록시-프로폭시]-9,12-디아자트 리시클로[13.3.1.12,6]이코사- 1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르 복실산
771		(8S, 11S, 14S)-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2- 히드록시-프로폭시]-14-[[[(2S)-2-[[2-(4- tert-부틸페닐)피리미딘-5-카르보닐]아미노] -3-(술파모일아미노)프로파노일]-메틸-아미 노]-18-히드록시-11-메틸-10,13-디옥소- 9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사- 1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르 복실산
772		(8S, 11S, 14S)-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2- 히드록시-프로폭시]-14-[[[(2S)-2-[[4-(아미 노메틸)-2-(4-tert-부틸페닐)-6-메틸-피리 미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미 노)프로파노일]-메틸-아미노]-18-히드록시- 11-메틸-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클 로[13.3.1.12,6]이코사- 1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르 복실산
773		(8S, 11S, 14S)-3,17-비스[(2S)-3-아미노-2- 히드록시-프로폭시]-14-[[[(2S)-4-아미노-2- [[4-메틸-2-[[4-(1-메틸시클로프로필)페닐] 피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]-메틸 -아미노]-18-히드록시-11-메틸-10,13-디옥소 -9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사 -1(19),2(20),3,5,15,17-헥사엔-8-카르복실 산
774		(8S, 11S, 14S)-3,17-비스[(2R)-3-아미노-2- 히드록시-프로폭시]-14-[[[(2S)-4-아미노-2- [[4-메틸-2-[4-(1-메틸시클로프로필)페 닐]피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]- 메틸-아미노]-18-메톡시-11-메틸-10,13-디 옥소-9,12-디아자트리시클로[13.3.1.12, 6]이코사-1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔 -8-카르복실산
775		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-2- (4-tert-부틸페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르 보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노 일]-메틸-아미노]-3,17-비스[(2R)-3-아미노- 2-히드록시-프로폭시]-18-메톡시-11-메틸- 10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[13.3. 1.12,6]이코사- 1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르 복실산
776		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-2- (4-tert-부틸페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르 보닐]아미노]-4-(술파모일아미노)부타노일] -메틸-아미노]-3,17-비스[(2R)-3-아미노- 2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸- 10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[13.3. 1.12,6]이코사- 1(18),2(20),3,5,15(19),16-헥사엔-8-카르 복실산

[0148] 일부 구현예에서, 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매

화물 또는 입체이성질체이며, 상기 화합물은 (8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산이다.

[0149] 일부 구현예에서, 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화물 또는 입체이성질체이며, 상기 화합물은 (8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-2-[[4-메틸-2-[4-(1-메틸시클로프로필)페닐]피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화물 또는 입체이성질체이며, 상기 화합물은 (8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-4-아미노-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산이다.

[0150] 일부 구현예에서, 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화물 또는 입체이성질체이며, 상기 화합물은 (8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-4-아미노-2-[[4-메틸-2-[4-(1-메틸시클로프로필)페닐]피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산이다.

[0151] 일부 구현예에서, 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화물 또는 입체이성질체이며, 상기 화합물은 (8S, 11S, 14S)-18-히드록시-11-메틸-14-[메틸-[(2S)-4-아미노-2-[[2-(4-tert-부틸페닐)-4-아미노-6-디플루오로메틸-피리미딘-5-카르보닐]아미노]부타노일]아미노]-10, 13-디옥소-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산이다.

[0152] 일부 구현예에서, 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화물 또는 입체이성질체이며, 상기 화합물은 (8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-(디플루오로메틸)피리미딘-5-카르보닐]아미노]-3-(술파모일아미노)프로파노일]-메틸-아미노]-3, 17-비스[(2R)-3-아미노-2-히드록시-프로폭시]-18-히드록시-11-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[13.3.1.12,6]이코사-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-헥사엔-8-카르복실산이다.

[0153] 일부 구현예에서, 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 전구약물의 형태이다. 일부 구현예는 생체내 기타의 기전들을 통해 활성 형태로 전환되는 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 전구약물을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 본원의 소정의 화학식의 전구약물이다.

[0154] 4. 본원에 개시된 화합물의 추가 형태

[0155] 5. 이성질체/입체이성질체

[0156] 일부 구현예에서, 본원에 서술된 화합물은 기하 이성질체로서 존재한다. 일부 구현예에서, 본원에 서술된 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 갖는다. 본원에 제시된 화합물은 모든 시스, 트랜스, 신, 안티, 엔트게겐(E) 및 주삼덴(Z) 이성질체 뿐만 아니라 이들의 상응하는 혼합물을 포함한다. 일부 상황에서, 본원에 서술된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가지며, 각 중심은 R 배열 또는 S 배열로 존재한다. 본원에 서술된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태 뿐만 아니라 이들의 상응하는 혼합물을 포함한다. 본원에 제공된 화합물 및 방법의 추가 구현예에서, 단일 제조 단계, 조합 또는 상호전환으로부터 생성된 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물들은 본원에 서술된 응용에 유용하다. 일부 구현예에서, 화합물의 라세미 혼합물을 광학 활성 분할제와 반응시켜 한 쌍의 부분입체이성질체 화합물을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 본원에 서술된 화합물은 개별 입체이성질체로서 제조된다. 일부 구현예에서, 해리성 복합체가 바람직하다. 일부 구현예에서, 부분입체이성질체는 뚜렷한 물리적 특성들(예: 용점, 끓는점, 용해도, 반응성 등)을 가지며, 이러한 비유사성들을 활용하여 분리된다. 일부 구현예에서, 부분입체이성질체는 키랄 크로마토그래피에 의해, 또는 바람직하게는, 용해도의 차이에 기초한 분리/분리도 기술에 의해 분리된다. 일부 구현예에서, 광학적으로 순수한 거울상이성질체는 다음으로 분할제와 함께 회수된다.

[0157] 6. 표지 화합물

[0158] 일부 구현예에서, 본원에 서술된 화합물은 그의 동위원소-표지된 형태로 존재한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 동위원소-표지된 화합물을 투여하여 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 동위원소-표지된 화합물을 약학적 조성물로서 투여하여 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 본원에 인용된 것과 동일한 동위원소-표지된 화합물을 포함하지만, 하나 이상의 원자가 원자 질량 또는 상기 원자 질량과 상이한 원자 질량 또는 질량수 또는 자연에서 일반적으로 발견되는 질량수를 갖는 원자로 대체된다는 사실에 유의한다. 본원에 서술된 화합물, 또는 그의 용매화물, 또는 입체이성질체에 포함될 수 있는 동위원소의 예에는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염화물의 동위원소, 예를 들어 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , 및 ^{36}Cl 를 포함한다. 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 포함된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중수소, 즉 ^3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C , 동위원소는 제조 및 검출의 용이성으로 인해 특히 바람직하다. 또한, 중수소, 즉 ^2H 와 같은 무거운 동위 원소로 치환하면 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여 요구량과 같은 더 큰 대사 안정성에 따른 소정의 치료적 이점들을 야기한다. 일부 구현예에서, 동위원소-표지된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체는 임의의 적합한 방법으로 제조된다.

[0159] 일부 구현예에서, 본원에 서술된 화합물은 발색단 또는 형광성 모이어티, 생물발광성 표지, 또는 화학발광성 표지의 사용을 포함하지만 이에 제한되지 않는 기타의 수단에 의해 표지된다.

[0160] 7. 약학적으로 허용가능한 염

[0161] 일부 구현예에서, 본원에 서술된 화합물은 그의 약학적으로 허용가능한 염으로서 존재한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 약학적으로 허용가능한 염을 약학적 조성물로서 투여함으로써 질병을 치료하는 방법을 포함한다.

[0162] 8. 일부 구현예에서, 본원에 서술된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 보유하므로 소정의 다수의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기 산과 반응하여, 약학적으로 허용가능한 염을 형성한다. 일부 구현예에서, 이들 염은 본원에 개시된 화합물의 최종적 단리 및 정제 중에, 또는 유리된 형태의 정제된 화합물을 적절한 산 또는 염기와 별도로 반응시키고 이를 통해 형성된 염을 단리함으로써 제자리 제조된다.

[0163] 약제학적으로 허용가능한 염의 예는 본원에 서술된 화합물이 미네랄, 유기산 또는 무기 염기와 반응하여 제조된 염을 포함하며, 이러한 염은 아세테이트, 아크릴레이트, 아디핀산염, 알지네이트, 아스파르트산염, 안식향산염, 벤젠술포네이트, 중황산염, 중아황산염, 브롬화물, 부티레이트, 부틴-1,4-디오에이트, 장뇌, 캄포설포네이트, 카프로아테, 카프릴레이트, 클로로벤조에이트, 염화물, 구연산염, 시클로펜탄프로피오네이트, 데카노네이트, 디글루코네이트, 인산이수소, 디니트로벤조에이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 폼산염, 푸마르산염, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 히드록시벤조에이트, γ -히드록시부티레이트, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소, 2-히드록시에탄설포네이트, 옥화물, 이소부티레이트, 젖산, 말레산염, 말로네이트, 메탄설포네이트, 만델레이트 메타인산염, 메탄설포네이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, 인산일수소, 1-나프탈렌술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코틴산, 질산염, 팔모에이트, 펙틴, 과황산염, 3-페닐프로피오네이트, 인산염, 피크레이트, 피발산, 프로피오네이트, 피로황산염, 피로인산염, 프로피올산 프탈레이트, 페닐아세테이트, 페닐부티레이트, 프로판설포네이트, 살리실산, 숙시네이트, 황산염, 아황산염, 숙시네이트, 수베르산염, 세바케이트, 설포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트운데코네이트, 및 자일렌술포네이트를 포함한다.

[0164] 또한, 본원에 서술된 화합물은 유리 염기 형태의 화합물을 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기산과 반응시켜 형성되는 약학적으로 허용가능한 염으로서 제조될 수 있으며, 상기 무기 또는 유기산은 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산메타인산 등의 무기산; 및 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 유산, 말론산, 숙신산, 농금산, 말레산, 푸마르산, p-톨루엔술포산, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 구연산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 계피산, 만델산, 아릴설포산, 메탄설포산, 에탄설포산, 1,2-에탄디설포산, 2-히드록시에탄설포산, 벤젠설포산, 2-나프탈렌설포산, 4-메틸비시클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카복실산), 3-페닐프로피온

산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등의 유기산.

[0165] 일부 구현예에서, 유리산 기를 포함하는 본원에 서술된 화합물은 약학적으로 허용가능한 금속 양이온의 적합한 염기, 예컨대 수산화물, 탄산염, 중탄산염, 황산염과, 암모니아와, 또는 약학적으로 허용가능한 유기 1차, 2차, 3차, 또는 4차 아민과 반응한다. 대표적인 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 또는 알칼리 토류 염, 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기의 예시적인 예는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화콜린, 탄산나트륨, $N^+(C_{1-4} \text{알킬})_4$ 등을 포함한다.

[0166] 염기성 부가 염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다. 또한, 본원에 서술된 화합물들은 이들이 함유하는 임의의 염기성 질소-함유기의 4차화 반응을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 구현예에서, 수용성 또는 유용성 또는 분산성 생성물은 이러한 4차화 반응에 의해 획득된다.

[0167] 9. 용매화물

[0168] 일부 구현예에서, 본원에 서술된 화합물은 용매화물로서 존재한다. 본 개시는 이러한 용매화물을 투여함으로써 질병을 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시는 약학적 조성물로서 이러한 용매화물을 투여함으로써 질병을 치료하는 방법을 더 제공한다.

[0169] 10. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하며, 일부 구현예에서 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용가능한 용매로 결정화 공정 중에 형성된다. 용매가 물이면 수화물이 형성되고, 용매가 알코올이면 알코올산염이 형성된다. 본원에 서술된 화합물의 용매화물은 본원에 서술된 공정 중에 용이하게 제조 또는 형성될 수 있다. 단지 예로서, 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 메탄올을 포함하나 이에 제한되지 않는 유기 용매를 사용하여 수성/유기 용매 혼합물로부터 재결정화함으로써 본원에 서술된 화합물의 수화물이 용이하게 제조될 수 있다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 비용매화된 형태 뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 본원에 제공된 화합물 및 방법의 목적상, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 균등하게 간주된다.

[0170] 11. 호변이성질체

[0171] 일부 상황에서, 화합물은 호변이성질체로 존재한다. 본원에 서술된 화합물은 본원에 서술된 화학식 내에서 가능한 모든 호변이성질체를 포함한다. 호변이성질체는 단일 결합 및 인접한 이중 결합의 전환에 수반하여, 수소 원자의 이동에 의해 상호 호환가능한 화합물이다. 호변이성질체화가 가능한 결합 배열에서 호변이성질체들의 화학적 평형이 존재하게 된다. 본원에 개시된 화합물의 모든 호변이성 형태가 고려된다. 호변이성질체의 정확한 비율은 온도, 용매 및 pH를 포함한 여러 요인에 따라 다르다.

[0172] 다른 측면에서, 전술한 화합물 중 임의의 것의 수화물 또는 대사산물이 제공된다.

[0173] 다른 측면에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께 전술한 화합물 중 임의의 것을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0174] 다른 측면에서, 환자의 세균 감염 치료용 약제의 제조에 있어서의 본 명세서에 서술된 화합물의 사용이 제공된다.

[0175] 다른 측면에서, 포유동물에게 유익한 효과를 제공하기에 충분한 빈도 및 기간 동안 전술한 소정의 화합물의 평균 유효량을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 치료가 필요한 포유동물을 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 포유동물은 아틸로마이신 A2를 사용한 치료에 내성인 박테리아 관련 감염을 갖는다. 추가적인 구현예에서, 박테리아 감염의 원인성 박테리아 종은 *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus*

parainfluenzae, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides 3452A* homology group, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, 또는 *Staphylococcus saccharolyticus*에 관련된 감염이다.

[0176] 다른 구현예에서, 박테리아 감염은 그람-음성 박테리아 관련된 감염이다. 이러한 구현예에서, 그람-음성 박테리아는 예컨대, *Escheria coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Chlamydia trachomatis*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *Vibrio cholerae*, *Pseudomonas stutzeri*, *Ralstonia solanacearum*, 또는 *Xylella fastidiosa*일 수 있다.

[0177] 특정 구현예에서, 박테리아 감염은 비-발효기 박테리아 관련된 감염이다. 이러한 비-발효기 박테리아는, 예를 들어, *Acinetobacter baumannii*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Bordetella pertussis*, *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*라고도 함), *Burkholderia pseudomallei* (*Pseudomonas pseudomallei*라고도 함), *Elizabethkingia meningoseptica* (*Chryseobacterium meningosepticum*라고도 함), *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*라고도 함), *Pseudomonas aeruginosa*, 또는 *Stenotrophomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*라고도 함)일 수 있다.

[0178] 다른 구현예에서, 박테리아 감염은 *lepB*-매개 감염이다.

[0179] 추가 구현예에서, 박테리아 감염은 그람-양성 박테리아 관련 감염이다.

[0180] 추가 구현예에서 포유동물에게 전술한 소정의 치료 방법에 대한 제2 치료제를 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 포유동물을 치료하는 방법이 제공된다. 다른 구현예에서, 제2 치료제는 *SpsB* 또는 *LepB* 억제제가 아니다. 다른 구현예에서, 제2 치료제는 아미노글리코시드 항생제, 플루오로퀴놀론 항생제, β -락탐 항생제, 마크롤라이드 항생제, 글리코펩티드 항생제, 리팜피신, 클로람페니콜, 플루오람페니콜, 콜리스틴, 뮤피로신, 바시트라신, 닙토마이신, 또는 리네졸리드이다.

[0181] 일부 구현예에서 환자, 바람직하게는 인간에의 세균 감염을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 치료는 다음을 조합한 치료적 또는 약리학적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다: 1) β -락탐 항생제; 2) 본원에 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체; 및 3) 약제학적으로 허용가능한 담체. β -락탐 항생제가 본원에 개시된 화합물과 조합되어 사용되는 구현예에서, β -락탐 항생제는 카르바페넴, 세팔로스포린, 세파마이신, 모노박탐 또는 페니실린일 수 있다. 본 발명의 방법에 유용한 예시적인 카르바페넴 항생제는 에르타페넴, 이미페넴, 비아페넴 및 메로페넴을 포함한다. 본 발명의 방법에 유용한 예시적인 세팔로스포린 항생제는 세프트비프롤, 세프트롤린, 세피프롬, 세포조프란, 세페픽, 세포탁심, 및 세프트리아존을 포함한다. 본 발명의 방법에 유용한 예시적인 페니실린 항생제는 암피실린, 아목사실린, 피페라실린, 옥사실린, 클록사실린, 메티실린, 및 나프실린을 포함한다. 본 발명의 일부 구현예에서, β -락탐은 β -락타마제 억제제와 함께 투여될 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에서, 카르바페넴은 DHP 억제제, 예를 들어 실라스타틴과 함께 투여될 수 있다.

[0182] 본원에 개시된 화합물 및 β -락탐 항생제가 조합되어 사용되는 본 발명의 다양한 구현예에서, β -락탐 항생제 및 본원에 개시된 화합물은 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 바람직하게는, 본원에 개시된 β -락탐 항생제 및 화합물은 함께 투여된다. 동시에 투여되는 경우, 본 명세서에 개시된 β -락탐 항생제 및 화합물은 동일한 제형으로 또는 별도의 제형으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, 본원에 개시된 β -락탐 또는 화합물 중 어느 하나가 먼저 투여될 수 있다. 제1 화합물을 투여한 후, 다른 화합물은 예를 들어 1 내지 60분 내, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 30, 또는 60분 내에 투여된다. 본 발명의 일 측면에서, β -락타마제 억제제

가 사용되는 경우, 별도로 투여되거나 본원에 개시된 화합물 및/또는 β -락탐 항생제와의 제제로 투여될 수 있다. 본 발명의 일 측면에서, DHP 억제제가 카르바페넴의 안정성을 개선하기 위해 사용되는 경우, 별도로 투여되거나 본원에 개시된 화합물 및/또는 카르바페넴과의 제제로 투여될 수 있다.

[0183] 본원에 개시된 화합물, 약학적으로 허용가능한 담체, 및 선택적으로 β -락탐 항생제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 더 서술된다. 조합이 사용되는 구현예에서, β -락탐 항생제 및 본원에 개시된 화합물은 이들의 조합이 치료 유효량을 구성하는 양으로 존재한다. 본 명세서에 개시된 화합물의 약효 증강 효과로 인해, 조합에 존재하는 β -락탐 항생제의 양은 단독으로 사용되는 β -락탐 항생제의 양보다 적을 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 조성물은 β -락타마제 항생제를 더 포함한다.

[0184] β -락탐 항생제가 카르바페넴인 추가 구현예에서, 카르바페넴 항생제, DHP 억제제, 본원에 개시된 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. β -락타마 항생제가 카르바페넴인 일부 구현예에서, 카르바페넴 항생제는 바람직하게는 에르타페넴, 이미페넴 및 메로페넴으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0185] 일부 구현예에서, 박테리아 감염을 치료하는데 사용하기 위한 화합물이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서 박테리아 감염 치료용으로 사용하기 위한, β -락탐 항생제를 포함하는 하나 이상의 추가 치료제와 조합된 화합물이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 박테리아 감염을 치료하기 위한 약제로 사용하기 위한 화합물이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 세균 감염을 치료하기 위한 약제로 사용하기 위한, β -락탐 항생제를 포함하는 하나 이상의 추가 치료제와 조합된 화합물이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 박테리아 감염을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 화합물이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 세균 감염을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한, β -락탐 항생제를 포함하는 하나 이상의 추가 치료제와 조합된 화합물이 본원에 개시된다.

[0186] 본원에 서술된 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 MRSA와 같은 약물 내성 균주에서 항균제에 대한 감수성을 유도함으로써 β -락탐 항균제의 활성을 향상시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 약물-민감성 균주에서 치료 효과에 필요한 항균제의 투여량을 감소시킴으로써 β -락탐 항균제의 활성을 향상시킬 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물이 감수성 균주에서 항균제의 최소 억제 농도(MIC)를 감소시키는 경우(이때 MIC는 성장을 완전히 억제할 항균제의 최소 농도임), 이러한 치료는 항균제 투여량을 줄이도록 하거나(항생제의 부작용을 줄일 수 있음) 투여 빈도를 줄이는 효용이 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 내성 하위 집단을 갖는 이중 박테리아 집단에서 내성 하위 집단의 출현을 방지하기 위해 카르바페넴과 같은 항균제의 활성을 향상시킬 수 있다.

[0187] 강화제(potentiator)는 내성 균주들의 유병률 증가로 인해 임상 효능이 제한된 항균제의 활성을 향상시키도록 사용할 수 있다. 본원에 서술된 일부 구현예에서, 본원에 서술된 화합물은 강화제로 사용되며, 본원에 서술된 화합물은 β -락탐 항생제와 함께(동시에 또는 순차적으로) 투여되어 내성 박테리아 관련 감염을 효과적으로 치료하도록 하거나, 감염 치료에 필요한 항균제의 양을 줄인다.

[0188] 일 구현예에서, 오직 예로서 다양한 균종의 *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *B. subtilis* 및 *E. coli*와 같이, 많은 공지된 항생제에 내성이 있는 메티실린-내성 *S. aureus*(MRSA), 반코마이신-내성 *Enterococcus* sp. (VRE), 다제내성 *E. faecium*, macrolide-내성 *S. aureus* 및 *S. epidermidis*, 및 linezolid-내성 *S. aureus* 및 *E. faecium* 등의 종들을 포함하는 세균 감염의 치료에 유용한 항생제 활성을 나타내는 화합물이 본원에 서술된다.

[0189] 메티실린-내성 황색 포도구균

[0190] 구체형 세균인 황색포도상구균(*S. aureus*)은 포도상구균 감염의 가장 흔한 원인이다. *S. aureus*는 뽀루지, 농가진, 종기, 봉와직염 모낭염, 절종, 종기, 화상 피부 증후군, 농양과 같은 경미한 피부 감염에서부터 폐렴, 수막염, 골수염, 심내막염, 독성 쇼크 증후군 및 패혈증과 같은 생명을 위협하는 질병에 이르기까지 광범위한 질환을 유발하는 것으로 알려져 있다. 또한, *S. aureus*는 병원 내 감염의 가장 흔한 원인 중 하나이며 종종 수술 후 상처 감염을 유발한다.

[0191] 메티실린은 페니실린-내성 *S. aureus*로 인한 감염을 치료하기 위해 1950년대 후반에 도입되었다. *S. aureus* 분리가 메티실린(메티실린-내성 *S. aureus*, MRSA)에 대한 내성을 획득한 것으로 그 이전에 보고된 바 있다. 메티실린 내성 유전자(*mecA*)는 감수성 균주에 존재하지 않는 메티실린-내성 페니실린-결합 단백질을 부호화한다. *mecA*는 이동성 유전 요소인 포도상구균 카세트 염색체 *mec* (SCC*mec*) 상에서 운반되며, 그 중 크기와 유전적 구성이 다른 4가지 형태가 기재되었다. 메티실린-내성 페니실린-결합 단백질은 β -락탐 항생제에 대한 내성을 허

용하며 MRSA 감염 중의 임상 사용을 배제시킨다.

[0192] 일 측면에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 내성 박테리아를 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 박테리아는 그람-양성 박테리아이다. 다른 구현예에서, 그람-양성 박테리아는 *S. aureus*이다. 추가 구현예에서, *S. aureus*는 베타-락탐 항생제에 대해 내성 또는 불응성이다. 다른 추가 구현예에서, 베타-락탐 항생제는 페니실린 부류에 속한다. 추가 구현예에서, 베타-락탐 항생제는 메티실린이다. 다른 추가 구현예에서, 대상체는 메티실린-내성 *S. aureus* 박테리아를 갖는다. 일 구현예에서, 베타-락탐 항생제는 플루클록사실린이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 디클록사실린-내성 박테리아를 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법에 있어서, 상기 대상체는 디클록사실린에 불응성이다. 또한, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하는 메티실린-내성 박테리아를 갖는 대상체를 치료하는 방법이 개시되며, 상기 대상체는 메티실린-내성 박테리아를 갖는 것으로 판단됐다. 일 구현예에서, 대상체는 메티실린-내성 박테리아에 대해 스크리닝된다. 다른 구현예에서, 대상체 스크리닝은 비강 배양을 통해 수행된다. 추가 구현예에서, 메티실린-내성 박테리아는 대상체의 콧구멍(들)을 면봉으로 세척하고 박테리아를 단리하여 검출된다. 다른 구현예에서, 실시간 PCR 및/또는 정량적 PCR을 사용하여 대상체가 메티실린-내성 박테리아를 갖고 있는 여부를 판단한다.

[0193] 일 구현예에서 본원에 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함하는 1세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법에 있어서, 상기 대상체는 1세대 세팔로스포린에 불응성이다. 일 구현예에서, 박테리아는 1세대 세팔로스포린에 내성이다. 추가 구현예에서, 박테리아는 세파세트릴에 내성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 세파드록실에 내성이다. 또 다른 구현예에서, 박테리아는 세팔렉신에 내성이다. 일 구현예에서, 박테리아는 세팔로글리신에 내성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 세팔로늄에 내성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 세팔로리딘에 내성이다. 또 다른 다른 구현예에서, 박테리아는 세팔로틴에 내성이다. 추가 구현예에서, 박테리아는 세파피린에 내성이다. 다른 추가 구현예에서, 박테리아는 세파트리진에 내성이다. 일 구현예에서, 박테리아는 세파자플루르에 내성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 세파제돈에 내성이다. 또 다른 구현예에서, 박테리아는 세파줄린에 내성이다. 추가 구현예에서, 박테리아는 세프라딘에 내성이다. 다른 추가 구현예에서, 박테리아는 세프록사딘에 내성이다. 일 구현예에서, 박테리아는 세프테졸에 내성이다.

[0194] 일 구현예에서 본원에 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함하는 2세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법으로서, 상기 대상체는 2세대 세팔로스포린에 불응성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 2세대 세팔로스포린에 내성이다. 추가 구현예에서, 박테리아는 세파클로에 내성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 세포니시드에 내성이다. 또 다른 구현예에서, 박테리아는 세프프로질에 내성이다. 일 구현예에서, 박테리아는 세푸록심에 내성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 세푸조남에 내성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 세프메타졸에 내성이다. 또 다른 구현예에서, 박테리아는 세포테탄에 내성이다. 추가 구현예에서, 박테리아는 세폭시틴에 내성이다.

[0195] 일 구현예에서 본원에 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함하는, 3세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법으로서, 상기 대상체는 3세대 세팔로스포린에 불응성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 3세대 세팔로스포린에 내성이다. 추가 구현예에서, 박테리아는 세프카펜에 내성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 세프달록심에 내성이다. 또 다른 구현예에서, 박테리아는 세프디니르에 내성이다. 일 구현예에서, 박테리아는 세프디토렌에 내성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 세픽심에 내성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 세프메독심에 내성이다. 또 다른 구현예에서, 박테리아는 세포디짐에 내성이다. 추가 구현예에서, 박테리아는 세포탁심에 내성이다. 더 추가적인 구현예에서, 박테리아는 세피미줄에 내성이다. 일 구현예에서, 박테리아는 세프포독심에 내성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 세프테람에 내성이다. 또 다른 구현예에서, 박테리아는 세프티부텐에 내성이다. 추가 구현예에서, 박테리아는 세프티오푸르에 내성이다. 더 추가적인 구현예에서, 박테리아는 세프티올렌에 내성이다. 일 구현예에서, 박테리아는 세프티족심에 내성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 세프트리악손에 내성이다. 또 다른 구현예에서, 박테리아는 세포페라존에 내성이다. 더 추가적인 구현예에서, 박테리아는 세프타지딤에 내성이다.

[0196] 일 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함하는 4세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법으로서, 상기

대상체는 4세대 세팔로스포린에 불응성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 4세대 세팔로스포린에 내성이다. 추가 구현예에서, 박테리아는 세프클리딘에 내성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 세페핌에 내성이다. 또 다른 구현예에서, 박테리아는 세플루프레남에 내성이다. 일 구현예에서, 박테리아는 세포셀리스에 내성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 세포조프란에 내성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 세피롬에 내성이다. 또 다른 구현예에서, 박테리아는 세프퀴놈에 불응성이다.

[0197] 일 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함하는 카르바페넴-내성 박테리아를 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법으로서, 상기 대상체는 카르바페넴에 불응성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 카르바페넴에 내성이다. 추가 구현예에서, 박테리아는 이미페넴에 내성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 메로페넴에 내성이다. 또 다른 구현예에서, 박테리아는 에르타페넴에 내성이다. 일 구현예에서, 박테리아는 파로페넴에 내성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 도리페넴에 내성이다. 다른 구현예에서, 박테리아는 파니페넴에 내성이다. 또 다른 구현예에서, 박테리아는 비아페넴에 내성이다.

[0198] 반코마이신-중간체 및 반코마이신-내성 황색포도상구균

[0199] 반코마이신-중간체 황색포도상구균 및 반코마이신-내성 황색포도상구균은 반코마이신 치료에 불응성인 특정 유형의 항균제-내성 Staph 박테리아이다. 반코마이신 MIC가 4~8 $\mu\text{g/mL}$ 인 *S. aureus* 분리주는 반코마이신-중간체로 분류되며, 반코마이신 MIC가 $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ 인 분리주는 반코마이신-내성체로 분류된다(Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. 항균제 감수성 테스트용 성능 표준. 16차 정보 증보판. M100-S16. Wayne, PA: CLSI, 2006).

[0200] 본원에 사용된 용어 "최소 억제 농도"(MIC)는 시험관내 박테리아 분리주의 성장을 억제하는 데 필요한 항생제의 최저 농도를 가리킨다. 항생제의 MIC를 판단하기 위한 통상적인 방법은 항생제의 연속적 희석액을 함유하는 다수의 튜브를 준비한 후에 관심 있는 박테리아 분리주로 접종하는 것이다. 항생제의 MIC는 탁도(성장 없음)를 나타내지 않는 가장 낮은 농도의 튜브에서 판단된다.

[0201] 일 측면에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 대상체에게 투여하는 방법을 포함하는, 박테리아 감염을 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법으로서, 상기 박테리아 감염은 반코마이신-중간체 황색포도상구균 박테리아를 포함한다. 일 구현예에서, 반코마이신-중간체 황색포도상구균 박테리아는 약 4 내지 약 8 $\mu\text{g/mL}$ 사이의 MIC를 갖는다. 다른 구현예에서, 반코마이신-중간체 황색포도상구균 박테리아는 약 4 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 반코마이신-중간체 황색포도상구균 박테리아는 약 5 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는다. 추가 구현예에서, 반코마이신-중간체 황색포도상구균 박테리아는 약 6 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 반코마이신-중간체 황색포도상구균 박테리아는 약 7 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는다. 일 구현예에서, 반코마이신-중간체 황색포도상구균 박테리아는 약 8 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는다.

[0202] 다른 측면에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 박테리아 감염을 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법으로서, 상기 박테리아 감염은 반코마이신-내성 황색포도상구균 박테리아를 포함한다. 일 구현예에서, 반코마이신-내성 황색포도상구균 박테리아는 약 16 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는다. 다른 실시형태에서, 반코마이신-내성 황색포도상구균 박테리아는 약 $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 반코마이신-내성 황색포도상구균 박테리아는 약 20 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는다. 추가 구현예에서, 반코마이신 내성 황색 포도상구균 박테리아는 약 25 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는다.

[0203] 일 구현예에서, 본원에 서술된 화합물에 의해 치료되는 병태는 심내막염, 골수염, 뇌막염, 피부 및 피부 구조 감염, 비뇨생식기 감염, 농양 및 괴사 감염을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 다른 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 당뇨병성 족부 감염, 욕창 궤양, 화상 감염, 동물 또는 인간 교상 감염, 상충적 괴사 괴저, 괴사 근막염, 장 장벽의 브리칭(breeching) 관련 복강내 감염, 장 장벽의 브리칭 관련 골반 감염, 흡인성 폐렴 및 수술 후 상처 감염 같은 상태를 치료하는데 사용되지만 이에 제한되지는 않는다. 다른 구현예에서, 본원에 열거된 병태들은 VISA 및/또는 VRSA를 함유함에 의해 또는 VISA 및/또는 VRSA의 존재로 인해 야기된다.

[0204] 반코마이신-내성 장구균

[0205] 장구균은 인간의 장과 여성의 생식기에 정상적으로 존재하며 주위 환경에서 흔히 발견되는 박테리아에 해당한다. 이러한 박테리아는 감염을 일으키기도 한다. 경우에 따라, 장구균은 반코마이신에 내성을 갖는다((반코마이신-내성 장구균 또는 VRE라고도 함). 펩티도글리칸 전구체가 D-Ala-D-Ala 대신 D-Ala-D-Lac를 통합하도록 지시하는 단백질을 부호화하는 유전자 세트의 획득을 포함하는 장구균 균주에서 반코마이신에 대한 내성의 일반

적인 형태가 발생한다. 장구균에 의해 나타나는 반코마이신 내성의 6가지 상이한 유형은 다음과 같다: Van-A, Van-B, Van-C, Van-D, Van-E 및 Van-F. 일부 경우에는 Van-A VRE가 반코마이신과 테이코플라닌 모두에 내성이 있는 반면, 다른 경우에는 Van-B VRE는 반코마이신에 내성이 있지만 테이코플라닌에는 민감하다; 또 다른 경우 Van-C는 반코마이신에 부분적으로 내성이 있고 테이코플라닌에 민감하다.

[0206] 일 측면에서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 반코마이신-내성 장구균을 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법으로서, 상기 장구균은 반코마이신에 대한 발달된 내성을 갖는다. 일 구현예에서, 대상체는 이전에 지속적인 기간 동안 반코마이신으로 치료를 받은 적이 있다. 다른 구현예에서, 대상체는 입원하였다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 중환자실이나 암 또는 이식 병동의 환자와 같은 약화된 면역계를 갖는다. 추가 구현예에서, 대상체는 예를 들어 복부 또는 흉부 수술과 같은 외과 시술을 경험하였다. 더 추가적인 구현예에서, 대상체는 VRE에 집락화된 적이 있다. 일 구현예에서, 대상체는 감염이 진행된 경우의 의료 장치를 구비한다. 다른 구현예에서, 상기 의료 장치는 요도 카테터 또는 중심 정맥(IV) 카테터이다.

[0207] 다른 구현예에서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체를 대상체에게 투여하는 간계를 포함하는, 반코마이신-내성 장구균을 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법으로서, 상기 장구균은 Van-A 내성을 갖는다.

[0208] 다른 구현예에서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 반코마이신-내성 장구균을 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법으로서, 상기 장구균은 Van-B 내성을 갖는다.

[0209] 다른 구현예에서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 반코마이신-내성 장구균을 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법으로서, 상기 장구균은 Van-C 내성을 갖는다.

[0210] 투여 및 약학적 조성물

[0211] 본 명세서에 서술된 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 제형화된 본원에 서술된 화합물(즉, 본원에 개시된 화합물)의 치료학적 유효량을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 소정의 유형의 무독성, 불활성 고체, 반고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질 또는 제제 보조제를 의미한다. 약제학적으로 허용가능한 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예시는 락토스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스 및 그 유도체; 분말형 트라가칸스; 맥아; 젤라틴; 활석; 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제; 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 한천; 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄과 같은 완충제; 알긴산; 발열원이 없는 물; 등장 식염수; 링거액; 에틸 알코올; 및 인산염 완충액이고, 뿐만 아니라 소듐 라우릴설페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 기타 무독성 호환 윤활제, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미료, 향료 및 방향제, 방부제 및 항산화제도 조제자의 판단에 따라 약제학적 조성물 내에 존재할 수 있다. 본원에 서술된 약제학적 조성물은 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고 또는 점적제), 구강으로, 또는 흡입용 구강 또는 비강 스프레이 또는 액체 에어로졸 또는 건조 분말 제형으로 인간 및 기타 동물에게 투여될 수 있다.

[0212] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 약학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 화합물 외에도, 액체 투여 형태는 선택적으로 당업계에서 일반적으로 사용되는 예를 들어, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 예를 들어 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면실, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르와 같은 유화제, 및 이들의 혼합물 등의 불활성 희석제를 함유한다. 불활성 희석제 외에, 경구 약제학적 조성물은 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향료 및 방향제와 같은 보조제도 포함할 수 있다.

[0213] 주사가 가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가 가능 수성 또는 유지성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지 기술에 따라 선택적으로 제제화된다. 멸균 주사가 가능 제제는 선택적으로, 예를 들어 1,3-부탄디올 내의 용액으로서, 무독성 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능 용액, 현탁액 또는 에

멸전이다. 선택적으로 사용되는 상기 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액, USP 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균된 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매체로 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하여 임의의 블랜드 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사제 제제에서 사용된다.

[0214] 주사가능 약제학적 조성물은 예를 들어 박테리아-고정 필터를 통해 여과함으로써, 또는 사용하기 전에 멸균수 또는 기타 멸균된 주사가능 매체에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.

[0215] 약물의 효과를 연장하기 위해서는 피하 또는 근육 주사로부터의 약물의 흡수를 지연시키는 것이 바람직하기도 하다. 이는 양호하지 않은 수용성을 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용하여 선택적으로 구현된다. 약물의 흡수율은 그 용해율에 따라 달라지며, 용해율은, 결국, 결정 크기와 결정 형태에 따라 달라질 수 있다. 또는, 비경구 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 내에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 선택적으로 구현된다. 주사가능 데포 형태는 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 폴리머 내에 약물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 만들어진다. 약물-폴리머 비율 및 사용된 특정 폴리머의 특성에 따라 약물 방출 속도를 제어할 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예시는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)를 포함한다. 데포 주사가능 제형은 선택적으로 약물을 신체 조직과 호환가능한 리포솜 또는 마이크로에멀전 내에 포획하여 제조된다.

[0216] 직장 또는 질 투여용 조성물은 바람직하게는 좌약에 해당하며, 본원에 서술된 화합물(즉, 본원에 개시된 화합물)을 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약 왁스와 같이 주위 온도에서 고체이지만 체온에서 액체이므로 직장이나 질강에서 녹아서 활성 화합물을 방출하는 적절한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합하여 제조할 수 있다.

[0217] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘과 같은 적어도 하나의 불활성의 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체 및/또는 a) 전분, 유당, 자당, 포도당, 만니톨 및 규산과 같은 충전제 또는 증량제, b) 예를 들어 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 보습제, d) 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨과 같은 붕해제, e) 파라핀과 같은 용액 지연제, f) 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 예를 들어 아세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제, 및 i) 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트와 같은 윤활제, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 선택적으로 완충제를 포함한다.

[0218] 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당과 같은 부형제 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하는 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐의 충전제로서 선택적으로 사용된다.

[0219] 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 코팅 및 셸, 예컨대 장용 코팅 및 약제학적 제형화 분야에서 공지된 기타 코팅으로 제조될 수 있다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 함유하며, 활성 성분(들)만을 방출하거나, 바람직하게는, 장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 임베딩 조성물의 예시는 중합성 물질 및 왁스를 포함한다.

[0220] 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당과 같은 부형제 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하는 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐의 충전제로서 선택적으로 사용된다.

[0221] 활성 화합물은 전술한 바와 같이 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수도 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 코팅 및 셸, 예컨대 장용 코팅, 방출 조절 코팅 및 약제학적 제형화 분야에서 공지된 기타 코팅으로 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서 활성 화합물은 수크로스, 락토스 또는 전분과 같은 하나 이상의 불활성 희석제와 선택적으로 혼합된다. 이러한 투여 형태는 통상의 실무에서와 같이, 불활성 희석제 외의 부가적 물질, 예를 들어, 타정 활택제 및 다른 타정 보조제 가령 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정 셀룰로스를 또한 포함한다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우는 투여 형태는 완충제도 선택적으로 포함한다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 함유하며, 활성 성분(들)만을 방출하거나, 바람직하게는, 장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 임베딩 조성물의 예시는 중합성 물질 및 왁스를 포함한다.

[0222] 본원에 서술된 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말,

용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 약학적으로 허용가능한 담체 및 선택적으로 요구되는 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 무균 조건 하에 혼합된다. 안과용 제형, 귀 점적액 등도 고려된다.

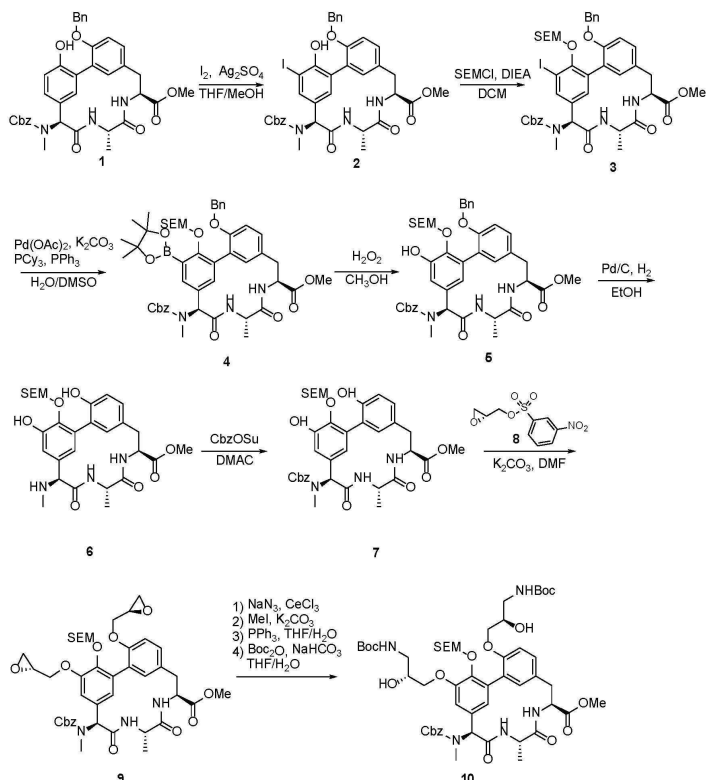
- [0223] 연고, 페이스트, 크림 및 겔은 본원에 서술된 활성 화합물 이외에도, 동물 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다.
- [0224] 본원에 서술된 조성물은 전달을 위해 액체 에어로졸 또는 흡입가능한 건조 분말로서 선택적으로 제형화된다. 액체 에어로졸 제형은 만성 기관지염 및 폐렴과 같은 기관지 감염 환자 내에서 박테리아가 거주하는 말단 및 호흡기 세기관지로 전달될 수 있는 입자 크기로 주로 분무될 수 있다. 병원성 박테리아는 기관지, 세기관지 및 폐유조직에 이르는 기도 전체, 특히 말단 및 호흡 세기관지에 통상적으로 존재한다. 감염이 악화되는 중에는 박테리아가 폐포에도 존재할 수 있다. 액체 에어로졸 및 흡입가능한 건조 분말 제제는 바람직하게는 기관지 트리를 통해 말단 세기관지로 그리고 결국 유조직으로 전달된다.
- [0225] 본원에 서술된 에어로졸화된 제제는 주로 1 내지 5 미크론 사이의 질량 매체 평균 직경을 갖는 에어로졸 입자의 형성이 가능하도록 바람직하게 선택된 제트, 진동 다공성 플레이트 또는 초음파 분무기와 같은 에어로졸 형성 장치를 사용하여 선택적으로 전달된다. 또한, 상기 제형은 바람직하게는 균형 잡힌 삼투질농도 이온 강도 및 염화물 농도, 및 본원에 서술된 화합물(즉, 본원에 개시된 화합물)의 유효량을 감염 부위에 전달할 수 있는 최소로 에어로졸화가능한 부피를 구비한다. 추가로, 에어로졸화된 약제학적 조성물은 기도의 기능을 부정적으로 손상시키지 않을 수 있고 바람직하지 않은 부작용을 유발하지 않는다.
- [0226] 본 개시물의 에어로졸 제제의 투여에 적합한 에어로졸화 장치는, 예를 들어, 상기 제제를 주로 1~5 μ 크기 범위의 에어로졸 입자 크기로 분무할 수 있는 제트, 진동 다공성 플레이트, 초음파 분무기 및 활성화된 건조 분말 흡입기를 포함한다. 본 출원에서, 생성된 모든 에어로졸 입자의 70% 이상, 바람직하게는 90% 초과는 1~5 μ 범위임을 주로 의미한다. 제트 분무기는 기압에 의해 작동하여 액체 용액을 에어로졸 방울로 분해한다. 진동 다공성 플레이트 분무기는 빠르게 진동하는 다공성 플레이트에 의해 생성된 음파 진공을 사용하여 다공성 플레이트를 통해 용매 방울을 압출하는 방식으로 작동한다. 초음파 분무기는 액체를 작은 에어로졸 방울로 전단하는 압전 결정에 의해 작동한다. 예를 들어 AeroNeb™ 및 AeroDose™ 진동 다공성 플레이트 분무기(AeroGen, Inc., Sunnyvale, CA), Sidestream® 분무기(Medic-Aid Ltd., West Sussex, England), Pari LC® 및 Pari LC Star® 제트 분무기(Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia) 및 Aerosonic™(DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany) 및 UltraAire®(Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois) 초음파 분무기를 포함하는, 다양한 적절한 장치를 이용할 수 있다.
- [0227] 일부 구현예에서, 본원에 서술된 화합물(즉, 본원에 개시된 화합물)은 본원에 서술된 화합물 이외에 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산 칼슘 및 폴리이미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물과 같은 부형제를 함유하는 국소 분말 및 스프레이로서 사용하기 위해 제제화된다. 스프레이는 클로로플루오로탄화수소와 같은 통상적인 추진제를 선택적으로 함유한다.
- [0228] 경피 패치는 신체로의 화합물의 제어된 전달을 제공하는 추가 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 적절한 매질에 화합물을 용해시키거나 분배함으로써 제조될 수 있다. 흡수 증진제는 피부를 가로지르는 화합물의 흐름을 증가시키는 데 사용할 수도 있다. 속도 조절 막을 제공하거나 폴리머 매트릭스 또는 겔에 화합물을 분산시켜 속도를 조절할 수 있다.
- [0229] 본원에 기술된 치료 방법에 따르면, 원하는 결과를 달성하도록 필요한 양 및 시간으로 본원에 기술된 화합물의 치료학적 유효량을 환자에게 투여함으로써 인간 또는 하등 포유동물 등의 환자 내에서의 박테리아 감염이 치료 또는 방지된다.
- [0230] 본원에 서술된 화합물의 "치료학적 유효량"은 임의의 의학적 치료에 적용할 수 있는 합리적인 이익/위험 비율로 박테리아 감염을 치료하기에 충분한 양의 화합물을 의미한다. 그러나, 본 명세서에 서술된 화합물 및 조성물의 1일 총사용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 판단되는 것으로 이해할 수 있다. 특정 환자에 대한 특정 치료 유효 용량 수준은 치료할 장애 및 장애의 중증도; 사용된 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 약학적 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별 및 식이; 사용된 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배설 속도; 치료 기간; 사용된 특정 화합물과 함께 또는 동시에 사용되는 약물; 그리고 의학 분야에서 잘 알려진 유사 요인을 포함한 다양한 요인에 따라 달라진다.
- [0231] 단일 또는 분할 용량으로 인간 또는 기타 포유동물에게 투여되는 본원에 서술된 화합물(즉, 본원에 개시된 화합

물)의 1일 총용량은 예를 들어 0.01 내지 50 mg/kg체중, 또는 더 일반적으로는 0.1 내지 25 mg/kg체중일 수 있다. 단일 용량 조성물은 상기 양 또는 그 하위 배수를 함유하여 1일 용량을 구성할 수 있다. 일반적으로, 본원에 서술된 치료 요법은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 단일 또는 다중 용량으로 1일당 본원에 서술된 화합물(들) 약 10 mg 내지 약 2000 mg을 투여하는 것을 포함한다.

[0232] 실시예

[0233] 본원에 개시된 화합물은 하기에 나타난 반응식에 도시된 방법에 의해 제조된다. 당업자의 합성 유기 화학자의 지식과 조합하여, 일부 구현예에서 본원에 개시되고 청구된 바와 같은 전체 범위의 화합물을 제조하기 위한 절차가 본원에 제공된다.

[0234] 일반 절차 A:



[0235]

[0236] 단계 1: MeOH(250mL) 및 THF(250mL) 중 화합물 1(51.0g, 78.3mmol), Ag₂SO₄(17.1g, 54.8mmol)의 용액에 I₂(21.8g, 86.1mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 교반하고 여과하였다. 여액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(300mL)와 포화 수성 Na₂S₂O₃용액(300mL) 사이에 구획하였다. 유기상을 분리하고 염수(2 x 300mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축 건조하여 황색 고체로서 조(crude) 화합물 2(60.0g, 98.6%수율)를 수득하였다.

[0237]

단계 2: CH₂Cl₂(600mL) 중 화합물 2(60.0g, 77.2mmol) 및 DIEA(38.3mL, 231.0mmol)의 용액에 SEMCl(27.1mL, 154.0mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(500mL)로 희석하고, 물(2 x 500mL) 및 염수(2 x 500mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축 건조시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 10~40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 황색 고체로서 화합물 3(65.0g, 92.8%수율)을 수득하였다.

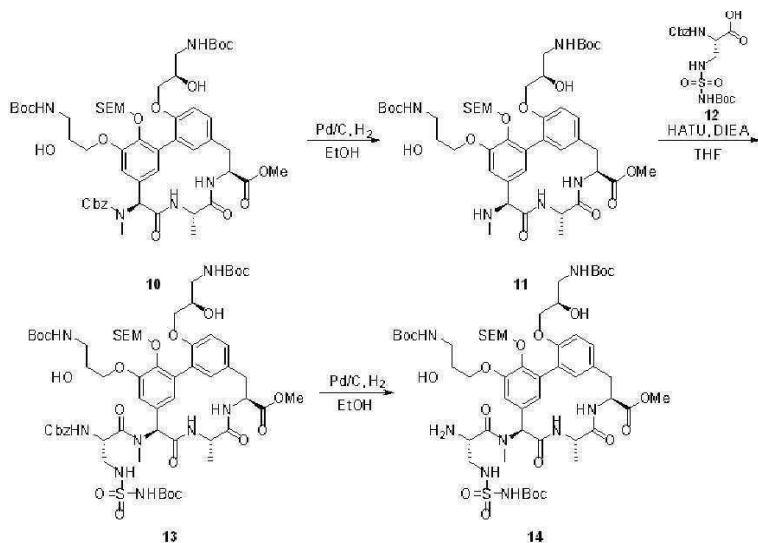
[0238]

단계 3: 화합물 3(20.00g, 22.0mmol), 비스(피나콜라토)디붕소(8.39g, 33.0mmol), 트리페닐포스핀(1.16g, 4.4mmol), 트리스클로헥실포스핀(1.24g, 4.4mmol), Pd(OAc)₂(0.49g, 2.2mmol), 및 K₂OAc(8.65g, 88.1mmol)의 혼합물을 DMSO(200mL) 및 물(20mL)에 질소 분위기 하에 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(200mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 물(2 x 200mL) 및 염수(200mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 회색 고체로서 조 화합물 4(20.00g, 97%수율)를 제공하였다(이 단계에서 3

개의 병렬 배치를 조합하였다).

- [0239] 단계 4: MeOH(600mL) 중 화합물 4(60.0g, 66.0mmol)의 용액에 H_2O_2 (135mL, 1.3mol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트(700mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (2 x 200mL), 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ (500mL), 염수(2 x 200mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 10~50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 조 생성물을 얻었고, 이를 조제용 HPLC(물(0.04% NH_3H_2O + 10mM NH_4HCO_3)-ACN)로 더 정제하여 백색 고체로서의 화합물 5(37.0g, 70.1%수율)를 수득하였다.
- [0240] 단계 5: 에탄올(700mL) 중 화합물 5(50.0g, 62.7mmol)의 용액에 10% Pd/C(14.7g, 13.8mmol) 및 한 방울의 암모니아를 첨가하였다. 혼합물을 수소(50 psi) 하에 40℃에서 5시간 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 농축하여 백색 고체로서 조 화합물 6(35.0g, 97.4%수율)을 수득하였다.
- [0241] 단계 6: DMA(400mL) 중 화합물 6(35.0g, 61.0mmol)의 용액에 DMA(20.0mL) 중 CbzOSu(15.2g, 60.9mmol)를 0℃에서 적가하였다. 분리된 유기상을 염수(3 x 200mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 55% 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서의 화합물 7(21.0g, 97.0%수율)을 수득하였다.
- [0242] 단계 7: DMF(84.0mL) 중 화합물 7(21.0g, 29.7mmol)의 용액에 화합물 8(23.1g, 89.0mmol) 및 K_2CO_3 (24.6g, 178.0mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하고, 화합물 8(23.1g, 89.0mmol) 및 K_2CO_3 (24.6g, 178mmol)의 또 다른 부분을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(500mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 염수(2 x 300mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 농축 건조시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 55% 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 화합물 9(20.0g, 83.3%수율)를 수득하였다.
- [0243] 단계 8: MeCN(200mL) 및 물(100mL) 중 화합물 9(24.0g, 29.3mmol)의 용액에 NaN_3 (27.3g, 420mmol) 및 $CeCl_3$ (3.6g, 14.6mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(700mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 염수(2 x 200mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 DMF(200mL)에 용해시키고 K_2CO_3 (16.2g, 117mmol) 및 MeI(12.5g, 87.8mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(600mL)로 희석하고, 여과하였다. 여액을 염수(3 x 300mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 농축 건조시켰다.
- [0244] 잔류물을 THF(480mL)에 용해시키고 PPh_3 (46.1g, 176mmol) 및 H_2O (6.33g, 351mmol)를 첨가하였다. 용액을 35℃에서 16시간 동안 교반하였다.
- [0245] Boc_2O (14.7g, 67.3mmol)를 전술한 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 30℃에서 추가로 1시간 동안 교반하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(700mL)로 희석하고, 염수(2 x 300mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 17% 아세톤 및 이후에 석유 에테르 중 85% 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 화합물 10(24.4g, 79.2%수율)을 수득하였다.

[0246] 일반 절차 B:



[0247]

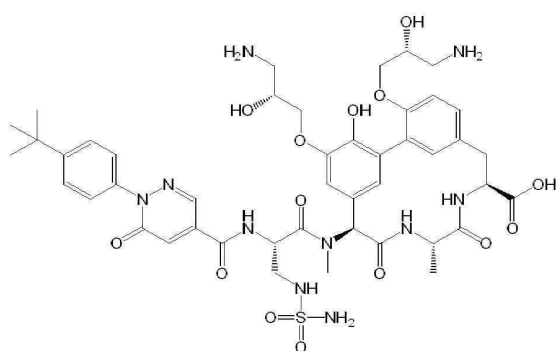
[0248] 단계 1: 에탄올(100mL) 중 화합물 10(5.00g, 4.74mmol) 및 탄소 상의 10% 팔라듐(1.51g, 1.42mmol)의 혼합물을 수소(50psi) 하에 35℃에서 2시간 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 농축하여 백색 고체로서 조 화합물 11(4.30g, 98.5%수율)을 수득하였다.

[0249] 단계 2: THF(43mL) 중 화합물 11(4.30g, 4.67mmol) 및 화합물 12(2.54g, 6.08mmol)의 용액에 DIEA 및 HATU(2.13g, 5.61mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 메탄올(1mL)을 첨가하여 퀀칭하였다. 반응 혼합물을 농축한 다음, 에틸 아세테이트(100mL)로 희석하였다. 용액을 포화 수성 Na₂CO₃(150mL), 염수(150mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에테르 중 50-70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 화합물 13(6.00g, 97.3%수율)을 수득하였다.

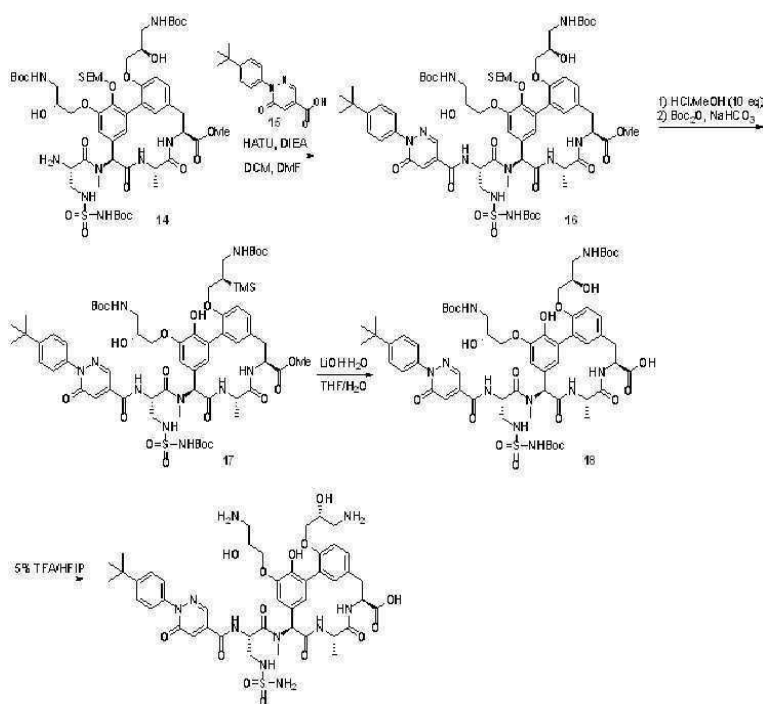
[0250] 단계 3: 에탄올(15.0mL) 중 화합물 13(150mg, 0.11mmol) 및 한 방울의 NH₃·H₂O 용액에 10% Pd/C(36.3mg, 0.03mmol)를 첨가하였다. 반응물을 H₂ 분위기(15psi) 하에 30℃에서 2시간 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 농축하여 백색 고체로서 화합물 14(135mg, 63.0%수율)를 수득하였다.

[0251] LCMS 분석 방법은 다음과 같다. LCMS(방법 5-95 AB, ESI): ESI, 0.7분에 걸쳐 5% AcCN/H₂O에서 95% AcCN/H₂O로의 구배를 사용하여 화합물을 용리하였다. 이 농도는 0.4분 동안 유지됐다. 유량 1.5mL/분, Merck RP-18e, 2x25mm 컬럼 사용. TFA는 모든 크로마토그래피 용매에 0.05%로 존재하였다. LCMS(방법 5-100 AB, 7분): 기구: 40° C 및 ESI 이온화에서 유지되는 2.1 x 30mm CSH 1.8um C18 컬럼을 사용하는 Waters Acquity UPLC. 화합물은 5.2분에 걸쳐 용리액 A 중 5% B에서 100% B로의 구배를 사용하여 용리됐다. 이 농도는 1.8분 동안 유지되었고 총 실행 시간은 7분이었다. 유량은 0.9mL/분이고 용리액은 다음과 같다: (A) Milli-Q 물 + pH=3.8에서 10mM 포름산 암모늄 및 (B) MeCN.

[0252] 실시예 1:



[0253]



[0254]

[0255]

단계 1: DMF(1.00mL) 및 디클로로메탄(8.00mL) 중 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산(46.5mg, 0.17mmol)의 용액(실시에 17에서 제공된 합성)에 DIEA(159 uL, 0.91mmol) 및 HATU(104mg, 0.27mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 5분 후, 화합물 14(135mg, 0.11mmol)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였고 메탄올(0.50mL)을 첨가하여 키펅하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(30mL)와 물(20mL) 사이에 구획하였다. 수성상을 에틸 아세테이트(2 x 30mL)로 추출하였다. 복합된 유기층들을 염수(3 x 80mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축 건조시켰다. 조 물질을 조제용 TLC(디클로로메탄 중 10% 메탄올)로 정제하여 황색 고체로서 화합물 16(80.0mg, 48.8%수율)을 수득하였다.

[0256]

단계 5: 메탄올(1.00mL) 중 화합물 16(80.0mg, 0.06mmol)의 용액에 HCl(메탄올 중 4N, 0.08mL, 0.32mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 0.5시간 동안 교반하였고, NaHCO₃(70.0mg, 0.83mmol)를 첨가하여 키펅하였다. 혼합물을 농축한 다음, THF(5mL), 물(1mL) 및 Boc₂O(0.01mL, 0.06mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 0.5시간 동안 교반하고 물(10mL) 및 에틸 아세테이트(20mL)로 희석하였다. 분리된 수성상을 에틸 아세테이트(2 x 20mL)로 세척하였다. 복합된 유기층들을 염수(60mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 조제용 TLC(디클로로메탄 중 10% 메탄올)로 정제하여 황색 고체로서 화합물 17(50.0mg, 68.7%수율)을 수득하였다.

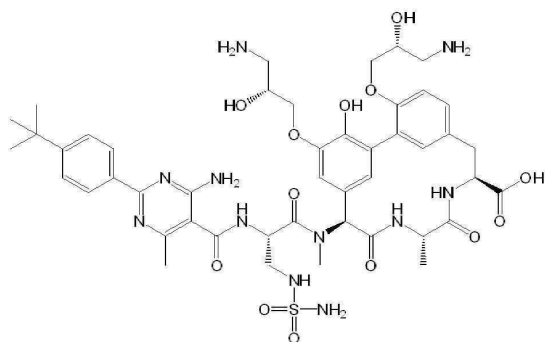
[0257]

단계 6: THF(4.00mL) 중의 화합물 17(50.0mg, 0.04mmol)의 용액에 물(1mL) 중의 LiOH·H₂O(4.8mg, 0.11mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 물(20mL)로 희석하였고 5% 수성 KHSO₄를 첨가하여 pH=4로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 30mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켜 백색 고체로서 조 화합물 18(49.0mg, 99.1%수율)을 수득하였다.

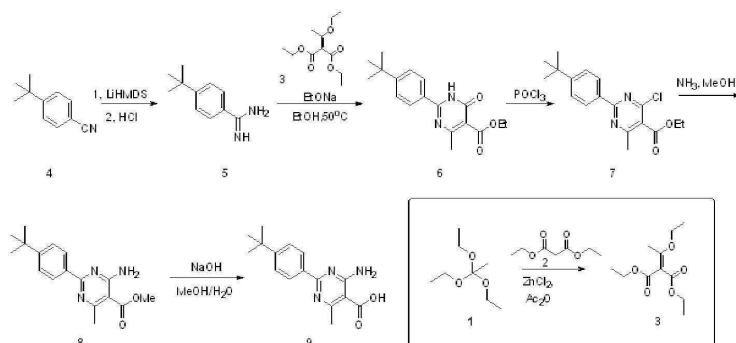
[0258]

단계 7: HFIP 중 5% TFA 중 화합물 18(49mg, 0.04mmol)의 혼합물(3mL, 2.01mmol)을 35℃에서 3시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 메탄올(5mL)로 희석하고 NaHCO₃로 중화시켰다. 여과 후, 여액을 조제용 HPLC(수중 아세토니트릴 19~29%/0.2% 포름산)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(12.6mg, 32.9%수율)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 9.39(s, 1H), 8.47~8.30(m, 2H), 7.57~7.50(m, 5H), 7.05~6.73(m, 5H), 6.36~6.22(m, 2H), 5.13~5.01(m, 1H), 4.64(s, 1H), 4.22~3.99(m, 10H), 3.25~2.67(m, 12H), 1.32~1.06(m, 12H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.789분, [M+H]⁺ = 995.8.

[0259] 실시예 2:



[0260]



[0261]

[0262]

단계 1: 디에틸 말로네이트(8.00g, 50.00mmol), 트리에틸오르토아세테이트(24.30g, 150.00mmol), $ZnCl_2$ (2.01mg, 0.01mmol) 및 Ac_2O (1.00mL, 4.32mmol)의 용액을 135℃에서 6시간 동안 가열하면서 추가 Ac_2O (1.00mL, 4.32mmol)를 30분마다 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고(200mL) 및 에틸 아세테이트(200mL) 사이에 구획하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 10~20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 황색 고체로서 디에틸 2-(1-에톡시에틸리덴)말로네이트(9.00g, 78.3%수율)를 수득하였다.

[0263]

단계 2: LHMDs(THF 중 1N, 50.2mL, 50.2mmol)를 0℃에서 THF(30mL) 중 4-(tert-부틸)벤조니트릴(4.00g, 25.1mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 수성 HCl(4M, 20mL)을 첨가하여 퀀칭한 다음, 수성 NaOH(4M)를 첨가하여 pH>8로 조정하였다. 분리된 수성 층을 디클로로메탄(3 x 30mL)으로 추출하였다. 복합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축 건조하여 갈색 고체로서 조 4-(tert-부틸)벤조이미다미드(3.30g, 74.5%수율)를 수득하였다.

[0264]

단계 3: 나트륨(470mg, 20.4mmol)을 에탄올(10mL)에 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 이렇게 새로 제조된 나트륨 에톡사이드 용액을 에탄올(30mL) 중 디에틸 2-(1-에톡시에틸리덴)말로네이트(4.23g, 18.4mmol) 및 4-(tert-부틸)벤조이미다미드(1.80g, 10.2mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하고, 포화 수성 NH_4Cl (30mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(30mL)로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 0~5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 에틸 2-(4-(tert-부틸)페닐)-4-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-5-카복실레이트(1.00g, 31.1%수율)를 수득하였다.

[0265]

단계 4: $POCl_3$ (5.00mL, 50.6mmol) 및 에틸 2-(4-(tert-부틸)페닐)-4-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-5-카복실레이트(1.00g, 3.2mmol)의 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 에틸 아세테이트(100mL)로 희석하였다. 용액을 포화 수성 $NaHCO_3$ (50mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 중 0~10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 담황색 고체로서 에틸 2-(4-(tert-부틸)페닐)-4-클로로-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트(0.90g, 85.0%수율)를 수득하였다.

[0266]

단계 5: 에틸 2-(4-(tert-부틸)페닐)-4-클로로-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트(1.00g, 3.00mmol) 및 암모니아(MeOH 중 4M, 25.0mL, 100.0mmol)의 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시키고

에틸 아세테이트(100mL)로 희석하였다. 용액을 물(2 x 30mL), 염수(30mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축 건조시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 0~5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 메틸 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트(900mg, 95.6%수율)를 수득하였다.

[0267]

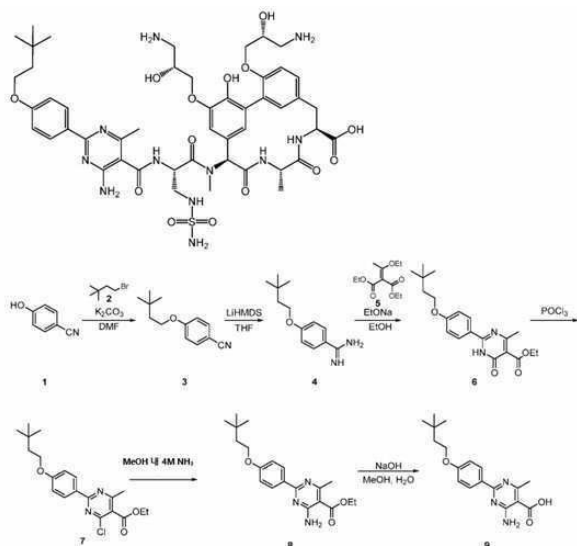
단계 6: 물(5mL) 및 MeOH(15mL) 중 메틸 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트(900mg, 3.0mmol) 및 NaOH(601mg, 15.0mmol)의 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 1M HCl을 첨가하여 pH<5로 산성화하고 에틸 아세테이트(2 x 80mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 조 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카복실산(850mg, 99.1%수율)을 수득하였다.

[0268]

제1 단계에서 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카복실산을 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카복실산으로 대체하는, 실시예 1에서 설명한 바와 같이(포름산 염)을 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ (ppm) 8.36~8.10(m, 3H), 7.63~7.34(m, 2H), 7.27~6.28(m, 6H), 5.28~5.10(m, 1H), 4.74~4.45(m, 2H), 4.42~3.90(m, 6H), 3.87~3.35(m, 3H), 3.29~2.89(m, 8H), 2.87~2.37(m, 3H), 1.49~1.15(m, 12H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.610분, [M+H]⁺ = 1008.4.

[0269]

실시예 3:



[0270]

[0271]

단계 1: DMF(20mL) 중 4-히드록시벤조니트릴(5.0g, 42.0mmol), 1-브로모-3,3-디메틸부탄(10.4g, 63.0mmol) 및 K₂CO₃(17.4g, 126mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(500mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 300mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 물(2 x 300mL), 염수(200mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 무색 오일로서 4-(3,3-디메틸부톡시)벤조니트릴(8.0g, 93.8%수율)을 수득하였다.

[0272]

단계 2: LHMDS(THF 중 1N, 30.0mL, 30.0mmol)를 THF(30mL) 중 4-(3,3-디메틸부톡시)벤조니트릴(3.0g, 14.8mmol)에 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 16시간 동안 교반하고 pH=2가 될 때까지 4M HCl을 첨가하여 퀀칭하였다. 이어서, 4M NaOH를 첨가하여 혼합물을 pH = 12로 조정하고 클로로포름(3 x 100mL)으로 추출하였다. 복합된 유기층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고 농축 건조하여 조 4-(3,3-디메틸부톡시)벤즈이미다미드(3.0g, 92.3%수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0273]

단계 3: 에탄올(20mL) 중 4-(3,3-디메틸부톡시)벤즈이미다미드(4.70g, 20.4mmol) 및 EtONa(1.85g, 27.2mmol)의 용액에 2-(1-에톡시에틸리덴)말로네이트(3.00g, 13.6mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100mL)와 물(100mL) 사이에 구획하였다. 분리된 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카

겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 2-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-4-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트(1.70g, 34.8%수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

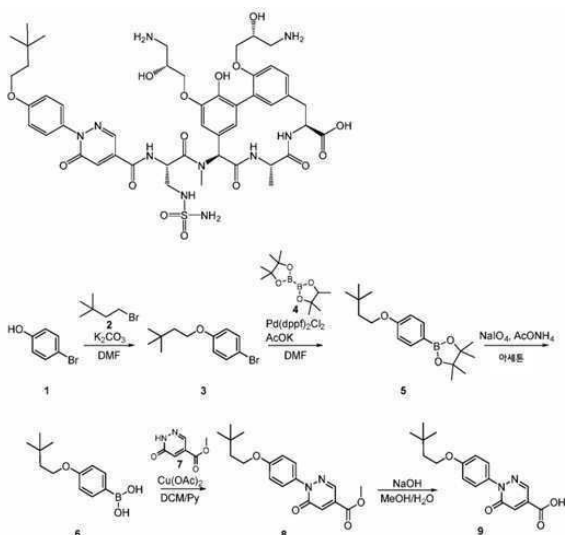
[0274] 단계 4: POCl_3 (30.0mL, 325mmol) 중 에틸 2-(4-(3,3-디메틸부톡시)-4-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-5-카복실산(1.70g, 4.74mmol)의 혼합물을 110° C에서 3시간동안 교반하고 농축 건조시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 0~10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 4-클로로-2-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(1.40g, 78.3%수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0275] 단계 5: 에틸 4-클로로-2-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(1.20g, 3.18mmol) 및 암모니아(MeOH 중 4M, 30.0mL, 120mmol)의 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(200mL)와 물(100mL) 사이에 구획하였다. 분리된 유기층을 염수(100mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 농축 건조시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 0~20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 4-아미노-2-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트(1.00g, 87.9%수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0276] 단계 6: MeOH(15mL) 및 물(10mL) 중 에틸 4-아미노-2-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(1.00g, 2.80mmol) 및 NaOH(560mg, 14.0mmol)의 혼합물을 80°C에서 22시간 동안 교반하고 농축시켰다. 1M HCl을 첨가하여 잔류물을 pH = 5로 조정하였다. 고체를 여과하여 수집하고 건조하여 4-아미노-2-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산(800mg, 86.8%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0277] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에서 설명한 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8.34(s, 1H), 8.20(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12~7.04(m, 1H), 6.95(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92~6.84(m 1H), 6.84~6.74(m, 2H), 8.56(s, 1H), 6.44(s, 1H), 5.23~5.13(m, 1H), 4.83~4.79(m, 2H), 4.54~4.42(m, 1H), 4.26~4.20(m, 1H), 4.18~3.97(m, 7H), 3.65~3.56(m, 1H), 3.40~3.33(m, 4H), 3.28~3.13(m, 3H), 3.12~2.94(m, 5H), 2.45(s, 3H), 1.80~1.68(m, 3H), 1.34(d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.01(s, 9H); LCMS(방법 5-95 AB): R_T = 0.823분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1052.4$

[0278] 실시예 4:



[0279]

[0280] 단계 1: DMF(30.0mL) 중 4-브로모페놀(7.16g, 43.4mmol)의 용액에 1-브로모-3,3-디메틸부탄(5.00g, 28.9mmol) 및 K_2CO_3 (10.0g, 72.2mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고, 여액을 에틸 아세테이트(80mL) 및 물(80mL)로 희석하였다. 분리된 유기층을 염수(3 x 80mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 디클로로메탄 중 5% 메탄올)로 정제하여 1-브로모-4-(3,3-디메틸부톡시)벤젠(6.10g, 82.1%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0281] 단계 2: DMF(60mL) 중 1-브로모-4-(3,3-디메틸부톡시)벤젠(6.10g, 23.7mmol), Pd(dppf)Cl₂(1.74g, 2.37mmol), 비스(피나콜라토)디붕소(9.04g, 35.6mmol) 및 칼륨 아세테이트(7.00g, 71.2mmol)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 4시간 동안 가열한 다음 여과하였다. 여액을 에틸 아세테이트(100mL)와 물(100mL) 사이에 구획하였다. 분리된 유기층을 염수(3 x 150mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 2% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(6.30g, 87.3%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

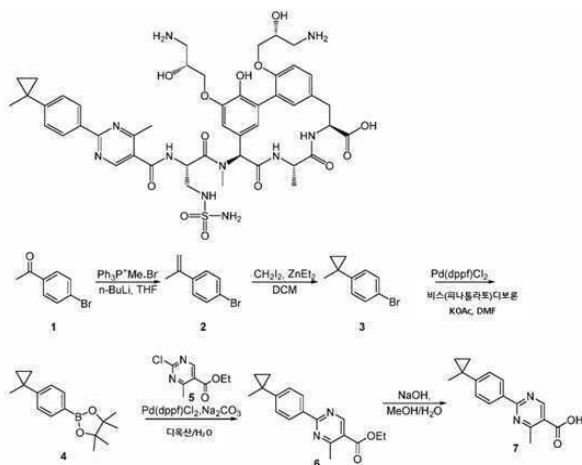
[0282] 단계 3: 아세톤(60mL) 중 2-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(6.30g, 20.7mmol)의 용액에 암모늄 아세테이트(83mL, 82.7mmol) 및 NaIO₄(13.3g, 62.0mmol)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 16시간 동안 교반하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 물(100mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 100mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 디클로로메탄 중 2% 메탄올)로 정제하여 4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)보론산(4.50g, 20.3mmol, 98.0%수율)을 노란색 고체로서 수득하였다.

[0283] 단계 4: 디클로로메탄(6mL) 및 피리딘(1mL) 중 4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)보론산(200mg, 0.90mmol), 구리 디아세테이트(32.7mg, 0.18mmol) 및 메틸 6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실레이트(146mg, 0.95mmol)의 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(80mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 염수(50mL)로 세척하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 조제용 TLC(석유 에테르 중 33% 에틸 아세테이트, R_f = 0.3)로 정제하여 메틸 1-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실레이트(235mg, 79.0%수율)를 녹색 고체로서 수득하였다.

[0284] 단계 5: MeOH(10mL) 및 물(3mL) 중 메틸 1-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실레이트(235mg, 0.71mmol) 및 NaOH(71.1mg, 1.78mmol)의 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. HCl(물 중 1M)로 반응 혼합물을 pH = 5로 조정하고 에틸 아세테이트(2 x 50mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 농축 건조하여 조 1-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산(220mg, 97.8%수율)을 노란색 고체로서 수득하였다.

[0285] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산은 1-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9.33(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.35~8.34(m, 2H), 8.02(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.50~7.47(m, 2H), 7.07~7.05(m, 3H), 6.90~6.66(m, 8H), 6.36(s, 1H), 6.22(s, 1H), 5.05~5.02(m, 2H), 4.67~4.64(m, 2H), 4.10~3.92(m, 8H), 3.25~3.23(m, 6H), 3.08~3.07(m, 3H), 2.97~2.95(m, 3H), 2.85~2.83(m, 4H), 2.68(s, 1H), 1.68(t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.16(d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.98(s, 9H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI), R_T = 0.830분, [M+H]⁺ = 1039.3.

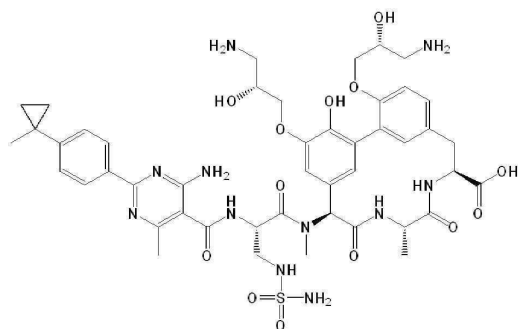
[0286] 실시예 5:



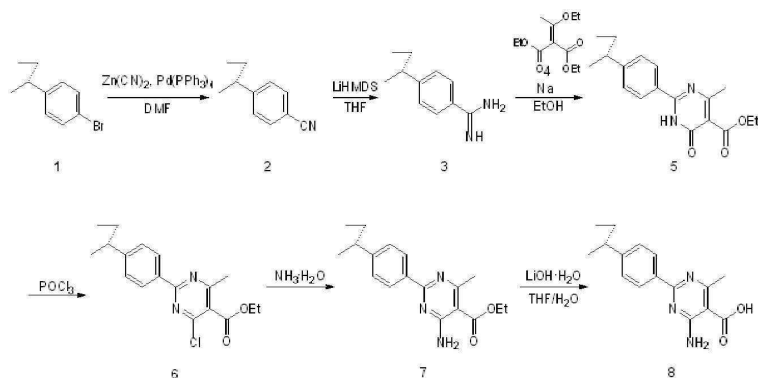
[0287]

- [0288] 단계 1: THF(500mL) 중 $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{MeBr}^-$ (201g, 563mmol)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 n-BuLi(헥산 중 2.5N, 225mL, 563mmol)를 첨가하였다. 용액이 투명해질 때까지 혼합물을 실온에서 교반한 다음, THF(200mL) 중 1-(4-브로모페닐)에탄-1-온(70g, 352mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 가열하였고 포화수성 NH_4Cl (1000mL)을 첨가하여 토크하였다. 이에 따른 용액을 에틸 아세테이트(2 x 1000mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르)로 정제하여 1-브로모-4-(프로프-1-엔-2-일)벤젠(50g, 72.1%수율)을 무색 오일로서 수득하였다.
- [0289] 단계 2: 디클로로메탄(100mL) 중 1-브로모-4-(프로프-1-엔-2-일)벤젠(20.0g, 101mmol)의 용액에 ZnEt_2 (톨루엔 중 1M, 507mL, 507mmol) 및 CH_2I_2 (81.9mL, 1010mmol)을 N_2 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 72시간 동안 70℃로 가열하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 물(500mL)과 석유 에테르(500mL) 사이에 구획하였다. 유기층을 염수(3 x 100mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 농축 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 조제용 HPLC(물 중 아세토니트릴 55~85%/0.225% FA)로 정제하여 1-브로모-4-(1-메틸시클로프로필)벤젠(201g, 60.7%수율)을 무색 오일로서 수득하였다.
- [0290] 단계 3: 1-브로모-4-(1-메틸시클로프로필)벤젠(28.8g, 136mmol), 비스(피나콜라토)디보론(36.3g, 143mmol), KOAc(40.1g, 408mmol) 및 Pd(dppf)의 혼합물 DMF(200mL) 중의 Cl_2 (9.97g, 13.6mmol)를 N_2 분위기 하에 80℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(600mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 물(2 x 200mL), 염수(3 x 200mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 0%~10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)-1,3,2-디옥사보롤란(30g, 85.2%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0291] 단계 4: 1,4-디옥산(400mL) 및 물(20.0mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)-1,3,2-디옥사보롤란(20.0g, 77.5mmol), 에틸 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(15.4g, 77.5mmol), Na_2CO_3 (24.6g, 232mmol) 및 Pd(dppf) $_2\text{Cl}_2$ (5.67g, 7.75mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 100℃에서 16시간 동안 가열하고 여과하였다. 여액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 중 0%~5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 4-메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)피리미딘-5-카르복실레이트(26.0g, 56.4%수율)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0292] 단계 5: MeOH(260mL) 및 물(26mL) 중 에틸 4-메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)피리미딘-5-카르복실레이트(26.0g, 79.0mmol) 및 NaOH(9.47g, 237mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 물(100mL)로 희석하고 HCl(1M)을 사용하여 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축 건조하여 조 4-메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)피리미딘-5-카르복실산(28.0g, 100%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0293] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 화합물 4-메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.86(s, 1H), 8.18(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90~6.87(m, 2H), 6.78(m, 2H), 6.39(s, 2H), 5.29~5.26(m, 1H), 4.80~4.75(m, 1H), 4.60(d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.36~4.32(m, 1H), 4.27~4.19(m, 2H), 4.11~4.05(m, 3H), 3.65~3.60(m, 1H), 3.45~3.34(m, 1H), 3.28~3.13(m, 4H), 3.06(s, 3H), 3.00~2.86(m, 1H), 2.77~2.72(m, 10H) 2.65(m, 3H), 1.48(s, 3H), 1.37(d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.97~0.95(m, 2H), 0.89~0.88(m, 2H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI), R_t = 0.802분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 991.2$.

[0294] 실시예 6:



[0295]



[0296]

[0297] 단계 1: DMF(50mL) 중 1-브로모-4-(1-메틸시클로프로필)벤젠(5.20g, 24.6mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.80g, 2.46mmol) 및 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (6.47g, 55.1mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 16시간 동안 120℃에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트(500mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 염수(2 x 200mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 0~0.5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 4-(1-메틸시클로프로필)벤조니트릴(14.0g, 92.1 %수율)을 밝은 노란색 오일로서 수득하였다.

[0298]

단계 2: THF(50mL) 중 4-(1-메틸시클로프로필)벤조니트릴(5.00g, 31.8mmol) 및 LiHMDS(THF 중 1N, 63.6mL, 63.6mmol)의 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였고 1M HCl(50mL)를 첨가하여 토크하였다. 1M NaOH를 첨가하여 분리된 수성 층을 pH = 8로 조정하고 에틸 아세테이트(5 x 100mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 건조하고 농축하여 조 4-(1-메틸시클로프로필)벤즈이미다미드(4.80g, 86.6%수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0299]

단계 3: 에탄올(40mL) 중 4-(1-메틸시클로프로필)벤즈이미다미드(1.80g, 10.3mmol), 2-(1-에톡시에틸리덴)말로네이트(12.0mL, 18.6mmol) 및 새로 만든 나트륨 에톡사이드(20.7mmol)의 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 HCl(1M, 100mL)로 토크하고 에틸 아세테이트(4 x 100mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 염수(100mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 4-메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-5-카복실레이트(2.50g, 77.5%수율)를 노란색 고체로서 수득하였다.

[0300]

단계 4: POCl_3 (69.3mL, 743mmol) 중 에틸 4-메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-5-카복실레이트(6.5g, 20.8mmol)의 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 가열하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 4-클로로-6-메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)피리미딘-5-카복실레이트(6.1g, 88.6%수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0301]

단계 5: 암모니아(MeOH 중 10N, 60mL, 600mmol) 중 에틸 4-클로로-6-메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)피리미딘-5-카복실레이트(6.10g, 18.4mmol)의 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 가열하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 4-아미노-6-메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)피리미딘-5-카복실레이트(3.00g, 52.2%수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0302]

단계 6: MeOH(20mL) 및 물(10mL) 중 에틸 4-아미노-6-메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)피리미딘-5-카복실레

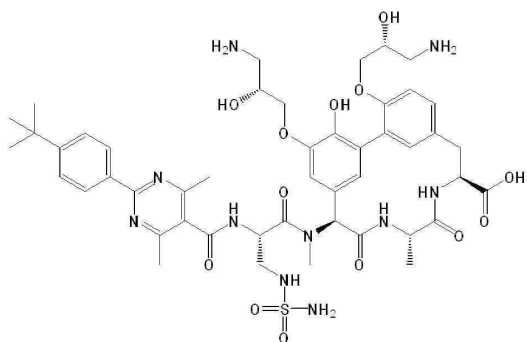
이트의 혼합물(1.85g, 5.94mmol) 및 NaOH(0.95g, 23.8mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 건조하여 조 4-아미노-6-메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)피리미딘-5-카르복실산(1.68g, 100%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0303]

1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-6-메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 표제 화합물을 실시예 1에 서술된 바와 같이 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.12(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21~7.15(m, 1H), 7.02(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93~6.86(m, 1H), 6.85~6.80(m, 1H), 6.5(s, 1H), 6.4(s, 1H), 5.25~5.17(m, 1H), 4.85~4.77(m, 2H), 4.32~4.25(m, 1H), 4.24~4.14(m, 3H), 4.12~4.04(m, 2H), 3.66~3.59(m, 1H), 3.58~3.43(m, 1H), 3.41~3.38(m, 1H), 3.37~3.31(m, 2H), 3.29~3.28(m, 1H), 3.28~3.20(m, 1H), 3.19~3.14(m, 1H), 3.13~3.07(m, 2H), 3.1(s, 3H), 2.75(s, 1H), 2.7(s, 12H), 2.63(s, 3H), 1.48(s, 3H), 1.42~1.28(m, 3H), 1.03~0.97(m, 2H), 0.94~0.90(m, 2H). LCMS(방법 10~80 AB, ELSD), RT = 1.412분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1006.7$.

[0304]

실시예 7:



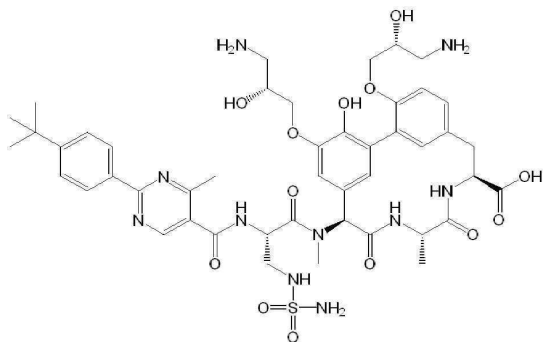
[0305]

[0306]

1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 2-(4-(tert-부틸)페닐)-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 표제 화합물을 실시예 1에 서술된 바와 같이 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.89(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.55(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.21(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05~6.97(m, 2H), 6.77(s, 1H), 6.45(s, 1H), 5.43~5.39(m, 1H), 4.81~4.76(m, 2H), 4.27~4.21(m, 3H), 4.10~4.05(m, 3H), 3.63~3.59(m, 1H), 3.37~3.33(m, 1H), 3.28~3.20(m, 2H), 3.12~3.07(m, 6H), 2.97~2.90(m, 1H), 2.46(s, 6H), 1.38(s, 9H), 1.37(s, 3H). LCMS(방법 10~80 AB, ELSD), $R_t = 0.652$ 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1007.5$.

[0307]

실시예 8:



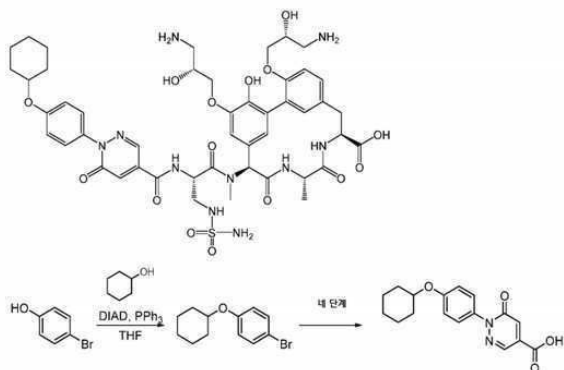
[0308]

[0309]

1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 2-(4-(tert-부틸)페닐)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 표제 화합물을 실시예 1에 서술된 바와 같이 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.84(s, 1H), 8.381(s, 1H), 8.34~8.25(m, 2H), 7.55~7.47(m, 1H), 7.07~6.93(m, 1H), 6.89~6.74(m, 2H), 6.66~6.56(m, 1H), 6.51(s, 1H), 5.33~5.03(m, 1H), 4.83~4.81(m, 2H), 4.47(s, 1H), 4.37~3.95(m, 6H), 3.65~3.50(m, 1H), 3.49~3.34(m, 1H), 3.28~3.07(m, 4H), 3.07~2.94(m, 4H), 2.66(s, 3H), 1.40~1.32(m, 12H).

LCMS(방법 5-95 AB, ELSD), $R_T = 0.667$ 분, $[M+H]^+ = 993.4$.

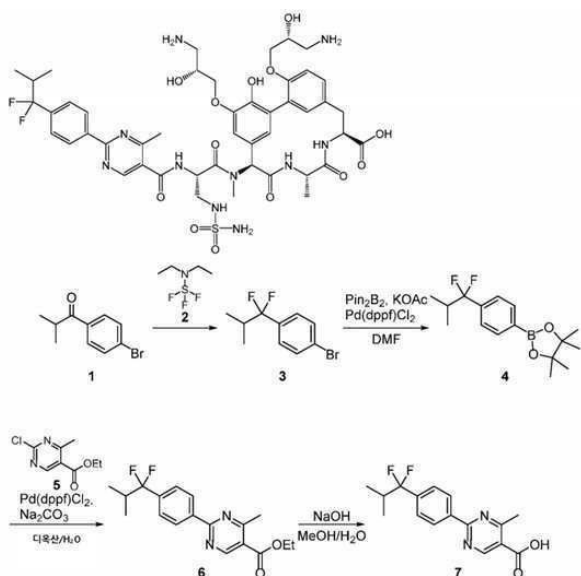
실시예 9:



단계 1: THF(75.0mL) 중 4-브로모페놀(5.00g, 28.9mmol), PPh_3 (22.7g, 86.7mmol) 및 시클로헥산올(8.68g, 86.7mmol)의 용액에 DIAD(17.2mL, 86.7mmol)를 0°C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 3시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 물(70mL)로 희석한 다음, 에틸 아세테이트(3 x 60mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 염수(40mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 100-200 mesh, 100% 석유 에테르)로 정제하여 1-브로모-4-(시클로헥실옥시)벤젠(6.24g, 85.0%수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 이어서, 이를 실시예 4에서 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 1-(4-(시클로헥실옥시)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산으로 전환시켰다.

1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산 1-(4-(시클로헥실옥시)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산으로 대체하는, 표제 화합물을 실시예 1에 서술된 바와 같이 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 9.33(s, 1H), 8.44~8.34(m, 2H), 8.06(s, 1H), 7.55(d, $J = 1.6$ HZ, 1H), 7.47~7.43(m, 1H), 7.06~7.04(m, 2H), 6.89~6.67(m, 6H), 6.36(s, 1H), 6.22(s, 1H), 5.02(s, 1H), 4.66(s, 1H), 4.40(s, 1H), 4.05~3.98(m, 7H), 3.25(s, 2H), 3.12~2.97(m, 6H), 2.83(s, 3H), 1.98~1.93(m, 2H), 1.73~1.72(m, 2H), 1.53~1.15(m, 9H). LCMS(방법 5-95 AB, ELSD), $R_T = 0.815$ 분, $[M+H]^+ = 1037.5$.

실시예 10:



단계 1: 화합물 1(2.50g, 11.0mmol) 및 화합물 2(4.20g, 26.0mmol)의 혼합물을 50°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 추가 1시간 동안 70°C로 가온하여 반응을 완료하였다. 이어서 혼합물을 얼음물(100mL)에 붓고 디클로로메탄(3 x 50mL)으로 추출하였다. 복합된 유기층을 물(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축

시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 0%~5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 3(177mg, 5.8%수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

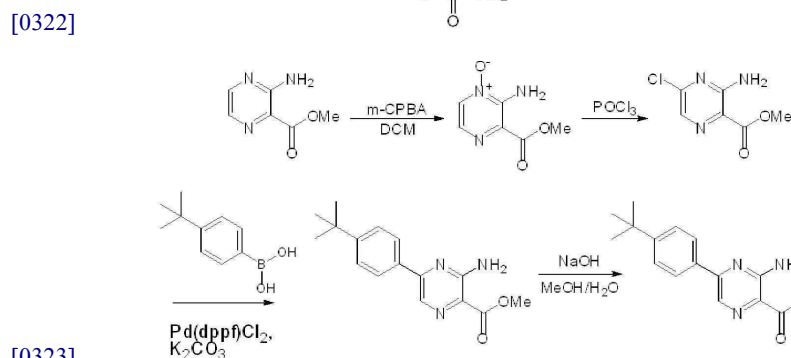
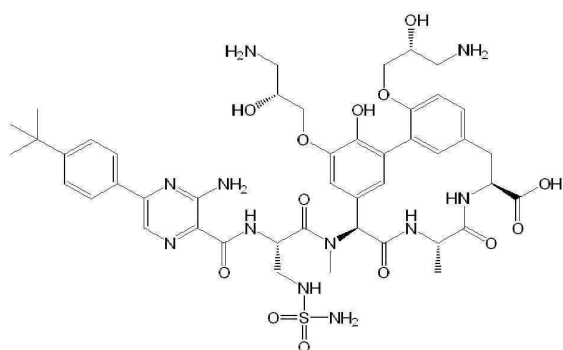
[0317] 단계 2: DMF(3.00mL) 중 비스(피나콜라토)디붕소(177mg, 0.70mmol), 칼륨 아세테이트(125mg, 1.27mmol) 및 화합물 3(158mg, 0.63mmol)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하여 조 화합물 4(138mg, 0.47mmol)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0318] 단계 3: 물(0.5mL) 및 1,4-디옥산(5mL) 중 화합물 4(138mg, 0.47mmol), 화합물 5(102mg, 0.51mmol), 탄산나트륨(98.8mg, 0.93mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드(34.1mg, 0.05mmol)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 16시간 동안 100℃에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(80mL)로 희석하였다. 용액을 물(40mL), 염수(40mL)로 세척하고, 건조시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 0~10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 6(60.0mg, 38.5%수율)을 옅은 오일로서 수득하였다.

[0319] 단계 4: 메탄올(1.5mL) 및 물(1.5mL) 중 화합물 6(60.0mg, 0.18mmol) 및 수산화나트륨(14.4mg, 0.36mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고 농축시켰다. 5% KHSO₄로 수성 잔류물을 pH = 5로 조정하고 에틸 아세테이트(2 x 30mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 염수(40mL)로 세척하고, 건조하고, 농축하여 조 화합물 7(45.8mg, 83.3%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0320] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 화합물 7로 대체하는, 표제 화합물을 실시예 1에 서술된 바와 같이 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₄) δ(ppm) 8.88(s, 1H), 8.50~8.43(m, 2H), 8.40(s, 1H), 7.58~7.52(m, 2H), 7.02(s, 1H), 6.89~6.79(m, 2H), 6.60~6.48(m, 2H), 5.29~5.16(m, 1H), 4.81~4.75(m, 3H), 4.46(s, 1H), 4.28~3.91(m, 6H), 3.69~3.53(m, 1H), 3.43~3.35(m, 1H), 3.28~3.11(m, 4H), 3.07(s, 3H), 3.01~2.98(m, 1H), 2.81~2.60(m, 4H), 2.49~2.34(m, 1H), 1.41~1.30(m, 3H), 1.04~1.00(m, 6H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI), R_T = 0.771분, [M+H]⁺ = 1029.7.

[0321] 실시예 11:



[0323] 단계 1: 디클로로메탄(50mL) 중 메틸 3-아미노피리다진-2-카르복실레이트(5.0g, 32.7mmol) 및 m-CPBA(10.6g, 49.0mmol)의 용액을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄(250mL)으로 희석하고 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 잔류물을 석유 에테르(200mL) 중 10% 에틸 아세테이트로 용해시켰다. 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고 여과하였다. 고체를 수집하고 건조하여 조

2-아미노-3-(메톡시카르보닐)피라진 1-옥사이드(5.5g, 99.6%수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0325]

단계 2: DMF(30mL) 중 2-아미노-3-(메톡시카르보닐)피라진 1-옥사이드(5.50g, 32.5mmol) 및 POCl_3 (15.2mL, 163mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 H_2O (300mL)로 희석하고 고체 NaHCO_3 로 pH = 7로 조정하였다. 이에 따른 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 200mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 염수(100mL)로 세척하고, 건조시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 3-아미노-5-클로로피라진-2-카르복실레이트(940mg, 15.4%수율)를 수득하였다.

[0326]

단계 3: DMF(10.0mL) 중 (4-(tert-부틸)페닐)보론산(937mg, 5.26mmol), 메틸 3-아미노-5-클로로피라진-2-카르복실레이트(940mg, 5.01mmol), K_3PO_4 (2.08g, 15.0mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (367mg, 0.50mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 염수(2 x 100mL)로 세척하고, 건조시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 15% 에틸 아세테이트)로 정제하여 조 물질(2개의 이성질체)을 수득하였다. 상기 조 물질을 SFC에 의해 추가로 분리하여 메틸 3-아미노-5-(4-(tert-부틸)페닐)피라진-2-카르복실레이트(120mg, 8.4%수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0327]

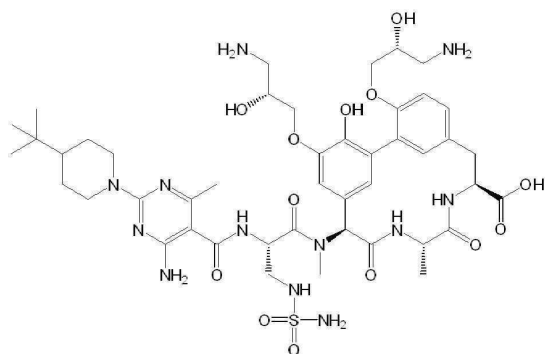
단계 4: 메탄올(5mL) 및 물(1mL) 중 메틸 3-아미노-5-(4-(tert-부틸)페닐)피라진-2-카르복실레이트(120mg, 0.42mmol) 및 NaOH (42.1mg, 1.05mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축하였고 1M HCl 을 첨가하여 수성 잔류물을 pH = 2로 조정하였다. 이에 따른 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 건조하고 농축하여 조 3-아미노-5-(4-(tert-부틸)페닐)피라진-2-카르복실산(110mg, 96.4%수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0328]

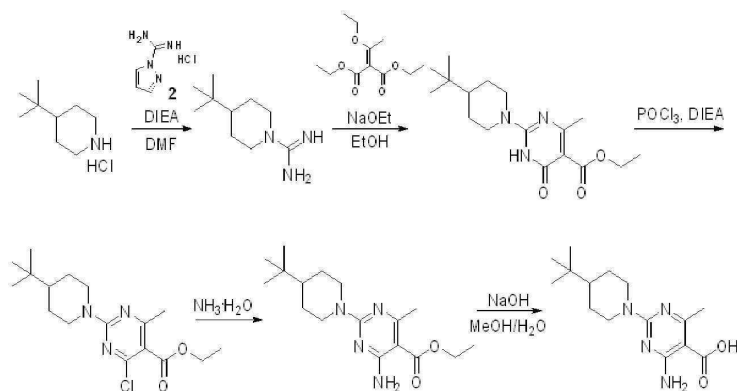
1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 3-아미노-5-(4-(tert-부틸)페닐)피라진-2-카르복실산으로 대체함으로써, 표제 화합물을 실시예 1에 서술된 바와 같이 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.55~8.42(m, 1H), 8.37(br s, 1H), 8.09~7.91(m, 2H), 7.63~7.46(m, 2H), 7.12~6.99(m, 1H), 6.95~6.62(m, 3H), 6.48~5.93(m, 2H), 5.19~4.89(m, 1H), 4.70~4.51(m, 1H), 4.32~3.85(m, 5H), 3.41~3.12(m, 5H), 3.07~2.63(m, 8H), 1.39~1.25(m, 9H), 1.24~1.04(m, 3H). (방법 5-95 AB, ESI): R_f = 0.689분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 994.4$.

[0329]

실시예 12:



[0330]



[0331]

[0332]

단계 1: DMF(5.00mL) 중 4-(tert-부틸)피페리딘 염산염(1.00g, 5.60mmol), 1H-피라졸-1-카르복시이미드아미드 염산염(0.82g, 5.63mmol) 및 DIEA(1.45g, 11.3mmol)의 혼합물 60℃에서 16시간 동안 교반하고 MTBE(60mL)로 희석하였다. 이에 따른 현탁액을 10분 동안 교반하고 여과하였다. 고체를 수집하여 조 4-(tert-부틸)피페리딘-1-카르복시이미드아미드(1.00g, 97.0%수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0333]

단계 2: 에탄올(20.0mL) 중 4-(tert-부틸)피페리딘-1-카르복시이미드아미드(1.00g, 5.46mmol), NaOEt(742mg, 10.9mmol) 및 디에틸 2-(1-에톡시에틸렌)말로네이트(1.88g, 8.18mmol)의 혼합물을 50℃에서 20시간 동안 가열하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50mL)로 희석하고, 염수(2 x 30mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 0~10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 2-(4-(tert-부틸)피페리딘-1-일)-4-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-5-카복실레이트(350mg, 20.0%수율)를 밝은 노란색 고체로서 수득하였다.

[0334]

단계 3: 에틸 2-(4-(tert-부틸)피페리딘-1-일)-4-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-5-카복실레이트(350mg, 1.09mmol) 및 POCl₃(10mL, 108mmol)의 혼합물을 90℃에서 20시간 동안 가열하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 조제용 TLC(석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트, R_f = 0.8)로 정제하여 에틸 2-(4-(tert-부틸)피페리딘-1-일)-4-클로로-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트(270mg, 73.0%수율)를 얻은 오일로서 수득하였다.

[0335]

단계 4: MeOH(5mL) 중 에틸 2-(4-(tert-부틸)피페리딘-1-일)-4-클로로-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트(170mg, 0.50mmol) 및 NH₃·H₂O(2.00mL, 55.1mmol)의 혼합물을 60℃에서 60시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(40mL)로 희석하고, 염수(20mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 조제용 TLC(석유 에테르 중 10% 에틸 아세테이트, R_f = 0.4)로 정제하여 에틸 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트(130mg, 81.1%수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[0336]

단계 5: MeOH(5mL) 및 물(1mL) 중 에틸 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트(130mg, 0.41mmol) 및 NaOH(40.6mg, 1.01mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하고 농축하였다. 1M HCl을 사용하여 수성 잔류물을 pH = 2로 조정하고 에틸 아세테이트(3 x 10mL)로 추출하였다.

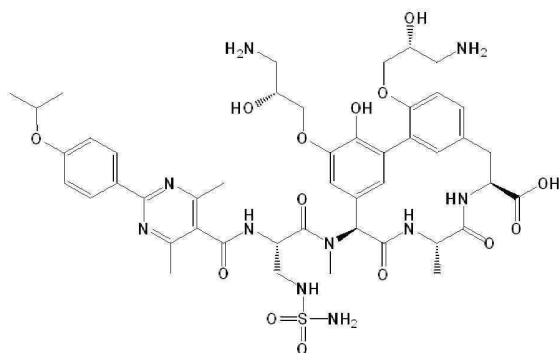
[0337]

복합된 유기층을 농축하여 조 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-5-카복실산(100mg, 84.3%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

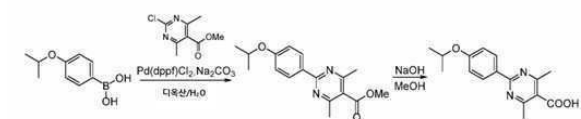
[0338]

1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카복실산을 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-5-카복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₄) δ(ppm) = 8.30(s, 1H), 7.17~7.14(m, 1H), 6.95(s, 1H), 6.89~6.76(m, 2H), 6.64~6.54(m, 1H), 6.50(s, 1H), 5.12~5.22(m, 1H), 4.75~4.71(m, 2H), 4.55(s, 1H), 4.28~4.04(m, 5H), 3.62~3.57(m, 1H), 3.41~3.33(m, 2H), 3.32~3.35(m, 2H), 3.21~3.10(m, 2H), 3.10~3.04(m, 3H), 3.01(s, 1H), 2.94~2.82(m, 1H), 2.81~2.74(m, 2H), 2.74~2.64(m, 1H), 2.42~2.33(m, 3H), 1.85~1.73(m, 2H), 1.40~1.28(m, 4H), 1.26~1.13(m, 2H), 0.91(s, 9H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.747분, [M+2H]⁺ = 508.5.

[0339] 실시예 13:



[0340]



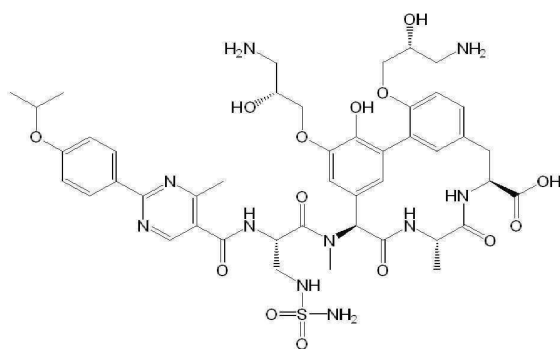
[0341]

[0342] 단계 1: 물(15mL) 중 4-이소프로폭시 페닐보론산(29.6g, 164mmol), 메틸 2-클로로-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실레이트(30.0g, 150mmol), Na₂CO₃(31.7g, 299mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(10.9g, 15.0mmol) 및 1,4-디옥산(150mL)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 가열한 다음 여과하였다. 여액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(500mL)와 물(500mL) 사이에 구획하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(500mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 염수(3 x 500mL)로 세척하고, 건조시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 0~5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 2-(4-이소프로폭시페닐)-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실레이트(42.0g, 93.5%수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

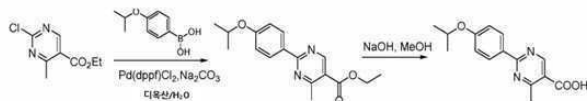
[0343] 단계 2: MeOH(100mL) 및 물(10mL) 중 메틸 2-(4-이소프로폭시페닐)-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실레이트(21.0g, 69.9mmol) 및 NaOH(8.39g, 210mmol)의 혼합물을 80℃에서 22시간 동안 가열하고 농축하였다. 1M HCl을 첨가하여 수성 잔류물을 pH = 5로 조정하고 여과하였다. 수집된 고체를 건조하여 조 2-(4-이소프로폭시페닐)-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실산(19.0g, 95.0%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0344] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 2-(4-이소프로폭시페닐)-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) 8.47(s, 1H), 8.30~8.28(m, 2H), 7.02~6.94(m, 2H), 6.82~6.70(m, 4H), 6.57(s, 1H), 6.43(s, 1H), 5.33~5.32(m, 1H), 4.69~4.66(m, 2H), 4.35~4.09(m, 6H), 3.57~3.56(m, 1H), 3.39~3.37(m, 1H), 3.25~3.00(m, 9H), 2.54(s, 6H), 1.35~1.33(m, 9H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.608 분, [M+H]⁺ = 1009.5.

[0345] 실시예 14:



[0346]



[0347]

[0348]

단계 1: 물(30mL) 및 1,4-디옥산(300mL) 중 에틸 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(30.0g, 150mmol), (4-이소프로폭시페닐)보론산(28.3g, 157mmol), 탄산나트륨(31.7g, 299mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(10.9g, 15.0mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 혼합물을 에틸 아세테이트(300mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 염수(100mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 2% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 2-(4-이소프로폭시페닐)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(32.5g, 72.4%수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0349]

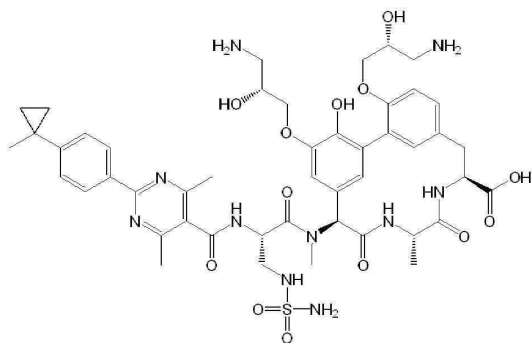
단계 2: MeOH(150mL) 및 물(15mL) 중 에틸 2-(4-이소프로폭시페닐)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(32.5g, 108mmol) 및 수산화나트륨(21.6g, 541mmol)의 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하고 농축하였다. 2M HCl을 사용하여 수성 잔류물을 pH = 5로 조정하고 여과하였다. 필터 케이크를 물(3 x 50mL)로 세척하고 건조하여 조 2-(4-이소프로폭시페닐)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산(28.0g, 95.0%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0350]

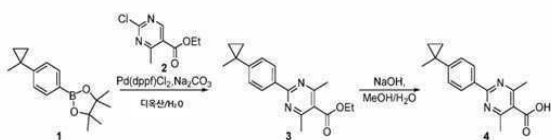
1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 2-(4-이소프로폭시페닐)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) 8.82(br s, 1H), 8.35(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86~6.76(m, 2H), 6.59(br s, 1H), 6.45(s, 1H), 5.27~5.16(m, 1H), 4.75~4.66(m, 2H), 4.65~4.45(m, 2H), 4.37~4.19(m, 1H), 4.17~4.00(m, 5H), 3.71~3.54(m, 1H), 3.50~3.44(m, 1H), 3.42~3.35(m, 1H), 3.29~3.09(m, 5H), 3.06(s, 3H), 2.69(s, 3H), 1.33~1.38(m, 9H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.609분, [M+H]⁺ = 996.7.

[0351]

실시예 15:



[0352]



[0353]

[0354]

단계 1: 물(3mL) 및 1,4-디옥산(30mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)-1,3,2-디옥사보롤란(4.67g, 18.1mmol), 에틸 2-클로로-4-메틸 피리미딘-5-카르복실레이트(3.30g, 16.5mmol), 탄산나트륨(3.49g, 32.9mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(1.20g, 1.64mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(300mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 물(100mL), 염수(50mL)로 세척하고, 건조될 때까지 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 0~10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 4,6-디메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)피리미딘-5-카르복실레이트(2.10g, 43.1%수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

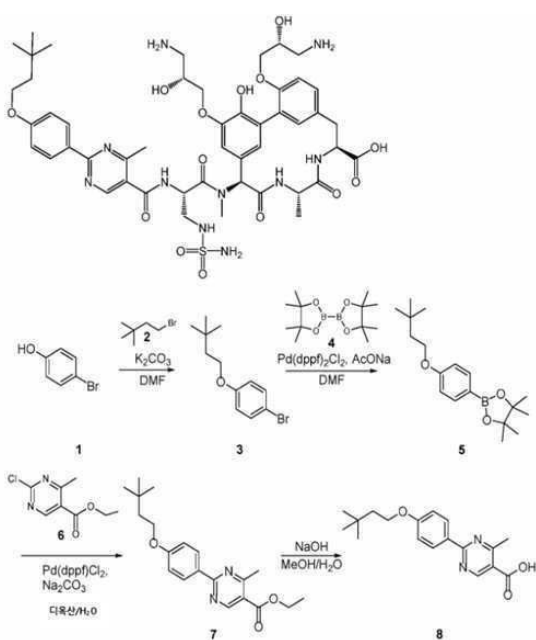
[0355]

단계 2: MeOH(30mL) 및 물(3mL) 중 에틸 4,6-디메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)피리미딘-5-카르복실레이트(2.10g, 7.09mmol) 및 수산화나트륨(567mg, 14.2mmol)의 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하고 농축하였다.

1M HCl을 사용하여 수성 잔류물을 pH = 5로 조정하고 에틸 아세테이트(2 x 50mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 석유 에테르(10mL) 중 10% 에틸 아세테이트로 재결정화하여 4,6-디메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)피리미딘-5-카르복실산(1.10g, 55%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0356] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4,6-디메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8.27(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.34(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17~7.06(m, 1H), 7.04~6.90(m, 1H), 6.87~6.70(m, 2H), 6.44(s, 1H), 6.30(m, 1H), 5.39~5.05(m, 1H), 4.75~4.58(m, 1H), 4.48~4.35(m, 1H), 4.18~3.90(m, 6H), 3.31~3.13(m, 3H), 3.06~2.95(m, 5H), 2.93~2.64(m, 3H), 2.44(s, 6H), 1.42(s, 3H), 1.21(d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.93~0.86(m, 2H), 0.85~0.77(m, 2H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.631분, $[M+H]^+ = 1006.3$.

[0357] 실시예 16:



[0358] 단계 1: DMF(100mL) 중 4-브로모페놀(14.3g, 86.7mmol)의 용액에 1-브로모-3,3-디메틸부탄(10.0g, 57.8mmol) 및 탄산칼륨(20.0g, 145mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 혼합물을 에틸 아세테이트(500mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 염수(400mL)로 세척하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 0~2% 에틸 아세테이트)로 정제하여 1-브로모-4-(3,3-디메틸부톡시)벤젠(14.5g, 97.5%수율)을 흰색 고체로서 수득하였다.

[0360] 단계 2: DMF(100mL) 중 1-브로모-4-(3,3-디메틸부톡시)벤젠(10.0g, 38.9mmol), 비스(피나콜라토)디불소(10.4g, 40.8mmol), 아세트산칼륨(11.5g, 116.7mmol) 및 Pd(dppf) $_2$ Cl $_2$ (2.85g, 3.89mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 가열하고 여과하였다. 여과된 것을 물(500mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 500mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 염수(500mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 2% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(16.0g, 52.6mmol)을 무색 오일로서 수득하였다.

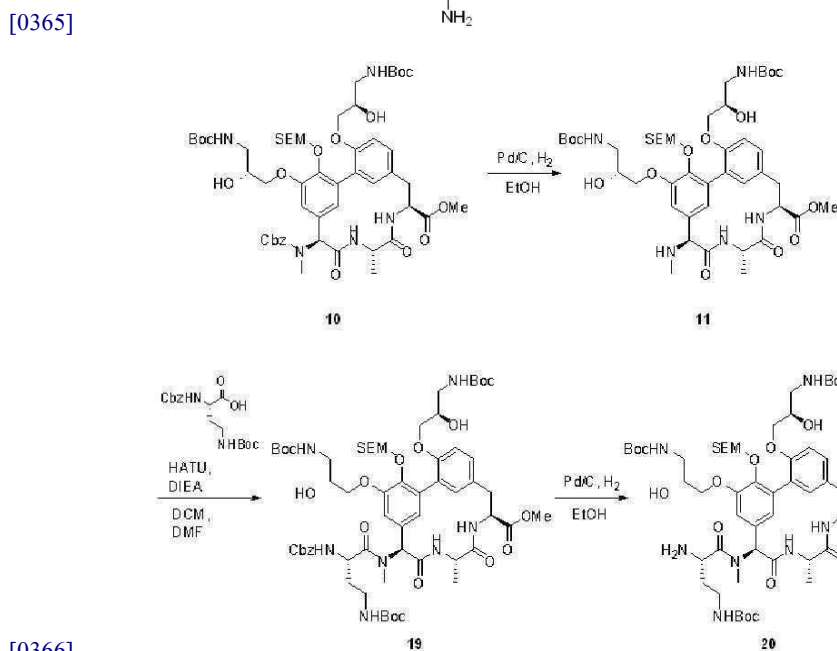
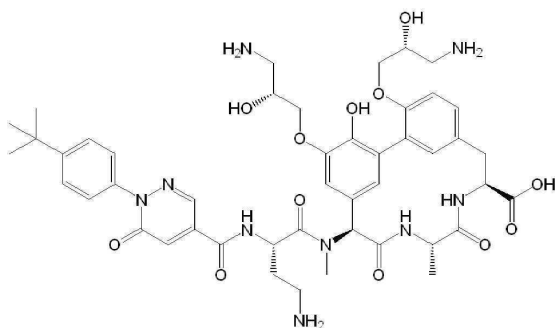
[0361] 단계 3: 물(1mL) 중 2-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.00g, 3.29mmol), 에틸 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(692mg, 3.45mmol), 탄산나트륨(697mg, 6.57mmol) 및 Pd(dppf)Cl $_2$ (240mg, 0.33mmol) 및 1,4-디옥산(10mL)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 가열하고 에틸 아세테이트(100mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여액을 물(2 x 40mL), 염수(50mL)로 세척하고, 건조시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 0~2% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 2-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(460mg, 40.9%수

을)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0362] 단계 4: MeOH(10mL) 및 물(10mL) 중 에틸 2-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(460mg, 1.34mmol) 및 수산화나트륨(269mg, 6.72mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하고 농축하였다. 1M HCl을 사용하여 수성 잔류물을 pH = 5로 조정하고 여과하였다. 필터 케이크를 건조하여 조 2-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산(400mg, 94.7%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0363] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 2-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ (ppm) 8.80(s, 1H), 8.27(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06~7.05(m, 1H), 6.93(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85~6.86(m, 1H), 6.69~6.66(m, 2H), 6.49(s, 1H), 6.37(s, 1H), 5.23~5.21(m, 1H), 4.55~4.50(m, 2H), 4.23~4.05(m, 1H), 3.60~3.58(m, 1H), 3.50~3.38(m, 1H), 3.26~3.24(m, 2H), 3.17~3.11(m, 2H), 3.18~2.99(m, 4H), 2.64(s, 3H), 1.76~1.70(m, 2H), 1.35(d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.99(s, 9H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_t = 0.844분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1037.4$.

[0364] 실시예 17:



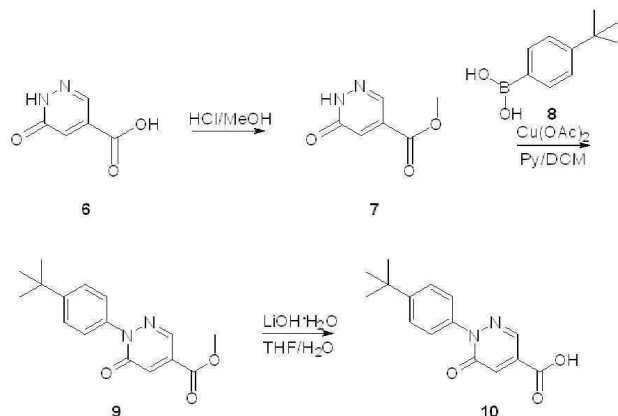
[0366] 단계 1: 에탄올(15mL) 중 화합물 10(200mg, 0.19mmol) 및 한 방울의 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 용액에 10% Pd/C(60.6mg, 0.06mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 분위기(15psi) 하에 30℃에서 2시간 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 농축하여 조 화합물 11(174mg, 100%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0368] 단계 2: 디클로로메탄(10mL) 중 화합물 11(174mg, 0.19mmol)의 용액에 DIEA(0.13mL, 0.76mmol) 및 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄산(134mg, 0.38mmol)을 0℃에서 첨가하고, 이어서 DMF(1mL) 중 HATU(86.8mg, 0.23mmol)의 용액이 수반된다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였고 MeOH(0.5mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 물(10mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 30mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 염수(3 x 30mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔,

100~200 메쉬, 디클로로메탄 중 5% MeOH)로 정제하여 화합물 19(200mg, 83.8%수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0369]

단계 3: 에탄올(15mL) 중 화합물 19(200mg, 0.16mmol)의 용액 및 한 방울의 수산화암모늄에 10% Pd/C(76.4mg, 0.07mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂ 분위기(15psi) 하에 40℃에서 6시간 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 농축하여 조 화합물 20(178mg, 100%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.



[0370]

[0371]

단계 1: 6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산(2.00g, 14.3mmol) 및 HCl(MeOH 중 4M, 15.0mL, 60.0mmol)의 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 30%~60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실레이트(1.00g, 45.5%수율)를 흰색 고체로서 수득하였다.

[0372]

단계 2: 디클로로메탄(10mL) 중 (4-(tert-부틸)페닐)보론산(118mg, 0.65mmol), 메틸 6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실레이트(500mg, 3.24mmol), 구리(II) 아세테이트(24mg, 0.13mmol) 및 피리딘(2mL)의 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(80mL)로 희석하고 염수(2 x 30mL)로 세척하고 건조하고 농축하였다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 33% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실레이트(770mg, 82.9%수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

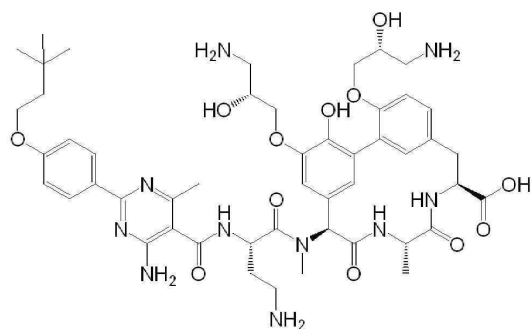
[0373]

단계 3: THF(10mL) 및 물(2mL) 중 메틸 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실레이트(770mg, 2.69mmol) 및 수산화리튬 수화물(247mg, 10.8mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 1M HCl을 사용하여 잔류물을 pH = 3으로 조정하고 에틸 아세테이트(2 x 50mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 건조하고 농축하여 조 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산(730mg, 99.7%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0374]

화합물 14를 화합물 20으로 대체하는 실시예 1의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8.43(s, 1H), 8.38~8.28(m, 2H), 8.14~8.07(m, 1H), 7.60~7.44(m, 5H), 7.10~7.04(m, 1H), 6.93~6.91(m, 1H), 6.78(s, 2H), 6.35(s, 1H), 6.24(s, 1H), 5.05~4.94(m, 1H), 4.67~4.65(m, 3H), 4.35(s, 1H), 4.12~3.93(m, 11H), 3.3~3.27(m, 2H), 3.17~3.10(m, 3H), 2.99~2.97(m, 4H), 2.80(s, 4H), 2.67~2.64(m, 1H), 2.12~2.03(m, 2H), 1.33~1.28(m, 9H), 1.17~1.00(m, 3H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.797분, [M+H]⁺ = 929.4.

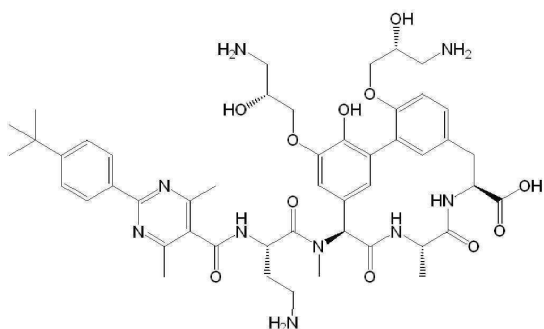
[0375] 실시예 18:



[0376]

[0377] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-(이소펜틸옥시)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 화합물 20으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.41(s, 1H), 8.23(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18~7.04(m, 1H), 6.97(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93~6.87(m, 1H), 6.84(s, 1H), 6.81(s, 1H), 6.60(s, 1H), 6.46(s, 1H), 4.87~4.73(m, 2H), 4.52~4.41(m, 1H), 4.24~4.01(m, 8H), 3.27~2.97(m, 11H), 2.45(s, 3H), 2.31~2.11(m, 2H), 1.75(t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.34(d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02(s, 9H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.767분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 987.8$.

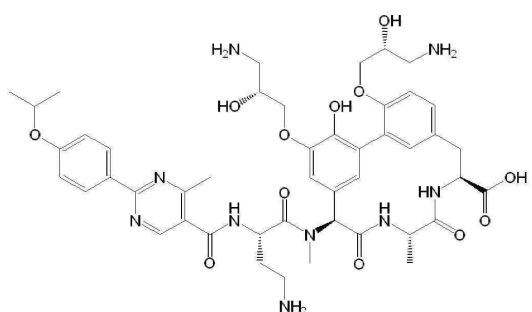
[0378] 실시예 19:



[0379]

[0380] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 2-(4-(tert-부틸)페닐)-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 표제 화합물을 실시예 1의 절차를 사용하여 화합물 20으로부터 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.34(s, 1H), 8.28(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81~6.80(m, 1H), 6.66(s, 1H), 6.55(s, 1H), 6.56(s, 1H), 5.21~5.18(m, 1H), 4.81~4.76(m, 1H), 4.41~4.39(m, 1H), 4.24~4.06(m, 6H), 3.27~3.22(m, 2H), 3.19~3.12(m, 4H), 3.10~3.07(m, 1H), 3.03(s, 3H), 2.99~2.95(m, 1H), 2.51(s, 6H), 2.30~2.17(m, 2H), 1.37(s, 9H), 1.34(d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.622분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 942.4$.

[0381] 실시예 20:

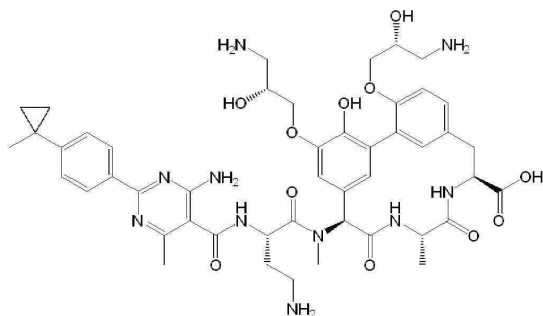


[0382]

[0383] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 2-(4-이소프로폭시페닐)-4-메틸피리미딘-

5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 화합물 20으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ (ppm) 8.89(s, 1H), 8.23(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05~6.92(m, 4H), 6.87~6.82(m, 1H), 6.66(s, 1H), 6.51(s, 1H), 6.42(s, 1H), 5.20~5.11(m, 1H), 4.83~4.72(m, 2H), 4.69~4.59(m, 1H), 4.40~4.03(m, 6H), 3.40~3.32(m, 1H), 3.29~3.07(m, 6H), 2.99(s, 3H), 2.97~2.80(m, 1H), 2.70(s, 12H), 2.68(s, 3H), 2.39~2.15(m, 2H), 1.47~1.30(m, 9H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.732분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 930.7$.

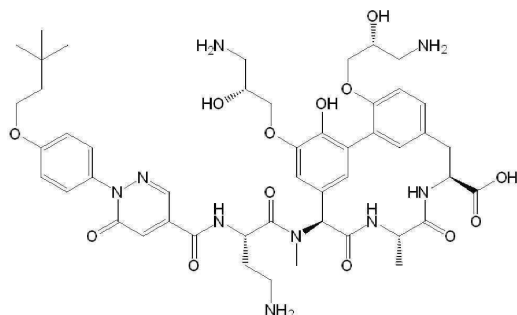
[0384] 실시예 21:



[0385]

[0386] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-6-메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 화합물 20으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ (ppm) 8.36(s, 1H), 8.18~8.15(m, 2H), 7.33~7.31(m, 2H), 7.11(s, 1H), 6.93~6.91(m, 1H), 6.86~6.81(m, 2H), 6.58~6.46(m, 3H), 5.04~5.03(m, 1H), 4.82(s, 2H), 4.54(s, 1H), 4.22~4.05(m, 6H), 3.18~2.98(m, 10H), 2.46(s, 3H), 2.25~2.18(m, 2H), 1.44(s, 3H), 1.34(d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.93~0.91(m, 2H), 0.82~0.80(m, 2H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.58분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 941.5$.

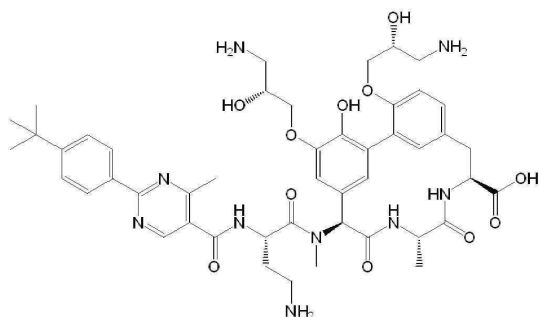
[0387] 실시예 22:



[0388]

[0389] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 1-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 화합물 20으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ (ppm) 8.08(s, 1H), 7.45~6.85(m, 9H), 6.60(s, 1H), 6.31(s, 1H), 5.03~5.01(m, 1H), 4.74~4.71(m, 1H), 4.37(s, 1H), 4.25(s, 1H), 4.11~4.06(m, 4H), 3.91~3.90(m, 1H), 3.38~3.31(m, 3H), 3.30~3.12(m, 3H), 2.99~2.90(m, 7H), 2.18(s, 2H), 1.76~1.73(m, 2H), 1.37~1.35(m, 3H), 1.02(s, 2H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.660분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 974.6$.

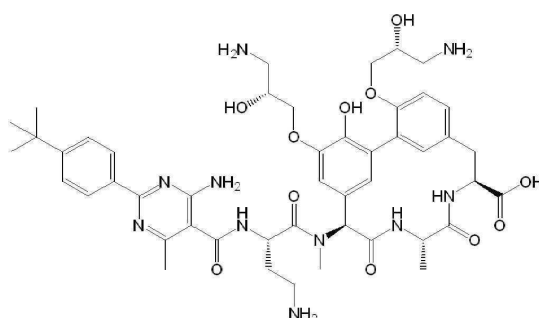
[0390] 실시예 23:



[0391]

[0392] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 2-(4-(tert-부틸)페닐)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 화합물 20으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ (ppm) 8.72(s, 1H), 8.34(m, 1H), 8.26~8.24(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.47~7.45(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.92~6.91(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 6.81~6.79(d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 6.61(s, 1H), 6.47(s, 2H), 5.10~5.09(m, 1H), 4.80~4.76(m, 2H), 4.48~4.46(m, 1H), 4.29~4.27(d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 4.18~4.12(m, 4H), 4.03~4.02(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.26(s, 1H), 3.20~3.15(m, 4H), 3.10~3.14(m, 1H), 2.97(s, 3H), 2.92~2.89(d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 2.76~2.67(m, 1H), 2.62~2.60(m, 3H), 2.29~2.23(m, 3H), 1.35~1.32(m, 12H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): $R_T = 0.769$ 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 928.8$.

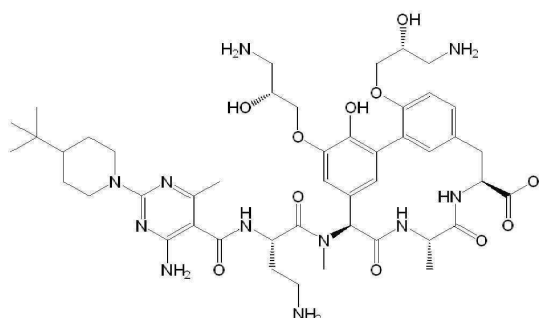
[0393] 실시예 24:



[0394]

[0395] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 화합물 20으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ (ppm) 8.24(s, 1H), 8.23~8.17(m, 2H), 7.54~7.48(m, 1H), 7.21~7.14(m, 1H), 7.02~6.92(m, 1H), 6.88(s, 1H), 6.85(s, 1H), 6.59(s, 1H), 6.45(s, 1H), 5.30~5.01(m, 1H), 4.83~4.79(m, 2H), 4.66~4.52(m, 1H), 4.25~4.04(m, 6H), 3.25~2.99(m, 10H), 2.52~2.43(m, 3H), 2.33~2.08(m, 2H), 1.40~1.33(s, 12H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): $R_T = 0.592$ 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 943.4$.

[0396] 실시예 25:



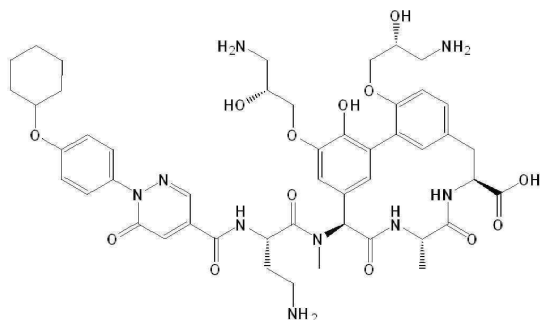
[0397]

[0398] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)피페리딘-1-

일)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 화합물 20으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOH-d_4): δ (ppm) 7.27~7.21(m, 1H), 7.04(d, J = 8 Hz, 1H), 6.92~6.87(m, 2H), 6.55(m, 1H), 6.38(s, 1H), 5.04~5.01(m, 1H), 4.72(m, 2H), 4.28~4.07(m, 6H), 3.52~3.34(m, 2H), 3.31~3.04(m, 8H), 2.99(s, 3H), 2.95~2.86(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.28~2.12(m, 2H), 1.85(m, 2H), 1.44~1.33(m, 4H), 1.30~1.19(m, 2H), 0.92(s, 9H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.731분, $[\text{M}/2 + \text{H}]^+ = 479.5$.

[0399]

실시예 26:



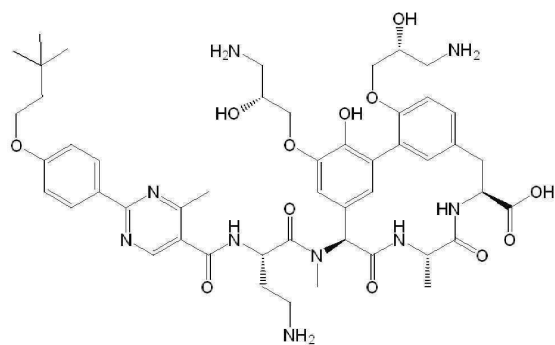
[0400]

[0401]

1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 1-(4-(시클로헥실옥시)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 화합물 20으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOH-d_4): δ (ppm) 8.34~8.14(m, 1H), 7.48~7.33(m, 1H), 7.19~6.62(m, 9H), 6.35~6.30(m, 1H), 5.01~4.90(m, 1H), 4.73~4.71(m, 1H), 4.37~3.92(m, 7H), 3.36~3.30(m, 4H), 3.18~2.91(m, 9H), 2.28~2.18(m, 2H), 2.18~1.98(m, 2H), 1.82~1.80(m, 2H), 1.55~1.43(m, 6H), 1.36~1.35(m, 3H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.696분, $[\text{M}/2 + \text{H}]^+ = 485.9$.

[0402]

실시예 27:

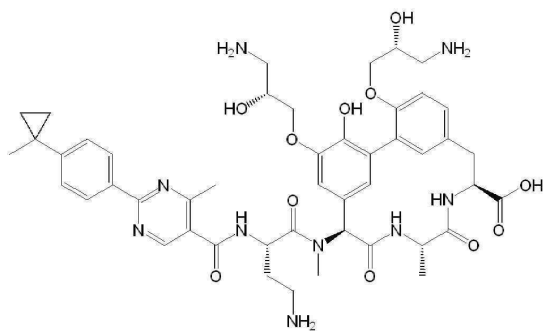


[0403]

[0404]

1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 2-(4-(3,3-디메틸부톡시)페닐)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 화합물 20으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOH-d_4): δ (ppm) 8.79(s, 1H), 8.37(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07~7.00(m, 3H), 6.87~6.83(m, 2H), 6.72(s, 1H), 6.58(s, 1H), 6.47(s, 1H), 4.84~4.83(m, 2H), 4.41(s, 1H), 4.27~4.03(m, 8H), 3.32~2.99(m, 11H), 2.74~2.68(m, 3H), 2.32~2.19(m, 2H), 1.78~1.75(m, 2H), 1.39~1.34(m, 3H), 1.04(s, 9H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.825분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 973.0$.

[0405] 실시예 28:

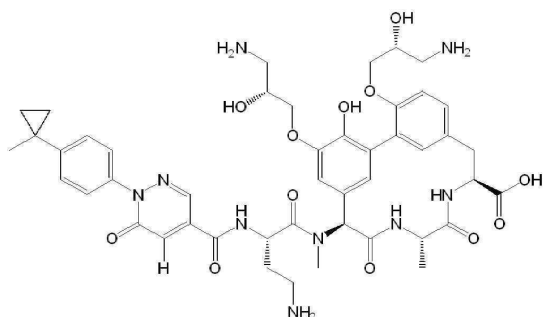


[0406]

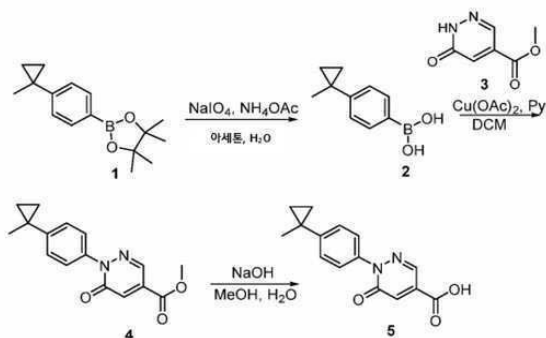
[0407] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 화합물 20으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ (ppm) 8.79(s, 1H), 8.20(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31(d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.00~6.80(m, 3 H), 6.88(s, 1H), 6.44(s, 1 H), 6.40(s, 1 H), 5.18~5.10(m, 1H), 4.84~4.71(m, 1 H), 4.65~4.53(m, 1H), 4.37~4.30(m, 1H), 4.28~4.17(m, 2H), 4.16~3.97(m, 3H), 3.27~3.08(m, 6H), 3.06~2.73(m, 5H), 2.70(s, 12H), 2.62(s, 3H), 2.37~2.15(m, 2H), 1.47(s, 3H), 1.37(d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02~0.92(m, 2H), 0.91~0.82(m, 2H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.763분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 926.3$.

[0408] 실시예 29:



[0409]



[0410]

[0411] 단계 1: 아세톤(80mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)-1,3,2-디옥사보롤란(8.0g, 31.0mmol), 과요오드산나트륨(33.1g, 155mmol) 및 암모늄 아세테이트(11.9g, 155mmol) 및 물(80mL)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 농축시키고 수성 잔류물을 에틸 아세테이트(2 x 150mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 0~25% 에틸 아세테이트)로 정제하여(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)보론산(5.4g, 99.0%수율)을 흰색 고체로서 수득하였다.

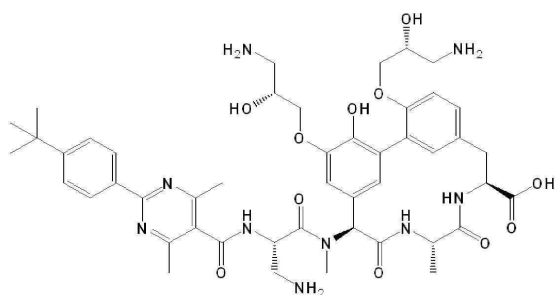
[0412] 단계 2: 디클로로메탄(10mL) 및 피리딘(1mL) 중 (4-(1-메틸시클로프로필)페닐)보론산(1.00g, 5.68mmol), 구리(II) 아세테이트(0.21g, 1.14mmol), 메틸 6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실레이트(0.92g, 5.97mmol)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M HCl(50mL)로 희석한 다음, 디클로로메탄(2 x 100mL)으로 추출하였다. 복합된 유기층을 염수(100mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그

래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 0~25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 1-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)-6-옥소-1,6- 디히드로피리다진-4-카르복실레이트(1.00g, 61.7%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0413] 단계 3: MeOH(50mL) 및 물(20mL) 중 메틸 1-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실레이트(6.0g, 21.1mmol) 및 수산화나트륨(2.1g, 52.76mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열하고 농축시켰다. 1N HCl을 사용하여 수성 잔류물을 pH = 5로 조정하고 에틸 아세테이트(3 x 100mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 염수(200mL)로 세척하고, 건조 및 농축하여 조 1-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카복실산(5.30g, 92.9%수율)을 밝은 노란색 고체로서 수득하였다.

[0414] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 1-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 화합물 20으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ (ppm) 8.32(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39~7.32(m, 4H), 7.15~7.13(m, 1H), 7.02~7.00(m, 1H), 6.90(s, 1H), 6.68(s, 1H), 6.50(s, 1H), 6.41(s, 1H), 4.87~4.78(m, 2H), 4.36~4.34(m, 1H), 4.20~4.04(m, 6H), 3.37~3.30(m, 3H), 3.21~3.05(m, 5H), 2.87(s, 3H), 2.71(s, 12H), 3.33~3.21(m, 2H), 1.43(s, 3H), 1.37(d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.91~0.88(m, 2H), 0.81~0.78(m, 2H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.739분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 928.4$.

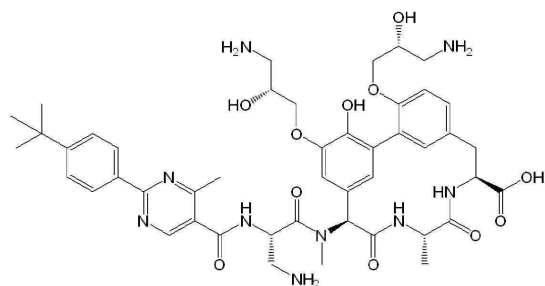
[0415] 실시예 30:



[0416]

[0417] (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄산을(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산으로 대체한 다음, 일반 절차 B를 사용하여 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 2-(4-(tert-부틸)페닐)-4,6-디메틸 피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 22의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ (ppm) 8.43(s, 1H), 8.33(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 6.76(s, 1H), 6.61(s, 1H), 6.39(s, 1H), 5.33~5.30(m, 1H), 4.38~4.36(m, 2H), 4.21~4.03(m, 2H), 3.49~3.44(m, 6H), 3.26~2.96(m, 10H), 2.57(s, 6H), 1.38(s, 9H), 1.34(d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI), R_T = 0.611분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 928.5$.

[0418] 실시예 31:



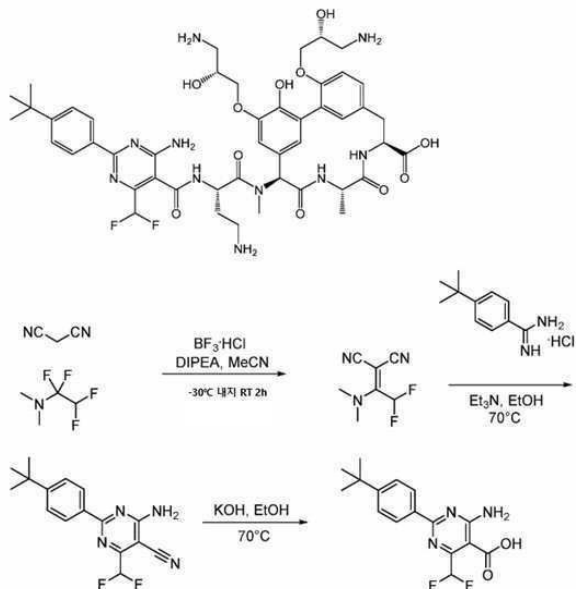
[0419]

[0420] (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄산을(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산으로 대체한 다음, 일반 절차 B를 사용하여 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 2-(4-(tert-부틸)페닐)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 22의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4): δ (ppm) 8.91(s,

1H), 8.35(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08~7.00(m, 1H), 6.96~6.80(m, 2H), 6.71~6.60(m, 1H), 6.54(s, 1H), 6.41~6.27(m, 1H), 5.50~5.25(m, 1H), 4.76~4.58(m, 1H), 4.54~4.41(m, 1H), 4.26~3.95(m, 6H), 3.57~3.48(m, 1H), 3.41~3.35(m, 1H), 3.28~2.84(m, 9H), 2.71~2.66(m, 3H), 1.42~1.30(m, 12H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.770분, $[M+H]^+$ = 914.8.

[0421]

실시예 32:



[0422]

[0423]

상기 4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-(디플루오로메틸)피리미딘-5-카르보니트릴의 합성을 위한 일반적인 절차는 Chem. Eur. J. 2018, 24, 1311-1316에 따른다.

[0424]

단계 1: 아세트니트릴(19.2mL) 중 삼불화붕소 디에틸 에테레이트(2.68mL, 21.71mmol, 1.05당량)의 용액을 N_2 하에 $-30^\circ C$ 에서 15분 동안 교반하였다. 아세트니트릴(27mL) 중 1,1,2,2-테트라플루오로-N,N-디메틸-에탄아민(3.0g, 20.68mmol, 1.0당량)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 되돌렸다. 상기 용액에 무수 아세트니트릴(19.2mL) 중 말로니트릴(1.37g, 20.68mmol, 1.0당량)의 용액을 불활성 대기 하에 $25^\circ C$ 에서 첨가한 다음, 신속하게 N,N-디이소프로필에틸아민(5.4mL, 31.01mmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 실리카겔을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 용액을 감압 하에 농축하여 황색 고체 잔류물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헵탄 중 10~50% EtOAc)로 정제하여 2-[1-(디메틸아미노)-2,2-디플루오로-에틸리덴]프로판디니트릴(1.68g, 9.816mmol, 48%수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0425]

단계 2: 2-[1-(디메틸아미노)-2,2-디플루오로-에틸리덴]프로판디니트릴(150mg, 0.8800mmol, 1.0당량) 및 (4-tert-부틸벤젠카르복시이미도일)암모늄 클로라이드(372.87mg, 1.75mmol, 2.0당량)를 무수 에탄올(2.9214mL, 0.3M)에 용해시켜 마이크로웨이브 바이알에 마개를 씌웠다. 반응물을 마이크로파 조사 하에 $70^\circ C$ 로 가열하고 30분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 이어서, 조 반응 혼합물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헵탄 중 0~50% EtOAc)로 정제하여 4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-(디플루오로메틸)피리미딘-5-카보니트릴(175mg, 0.5789mmol, 66%수율)을 백색 고체로서 수득했다.

[0426]

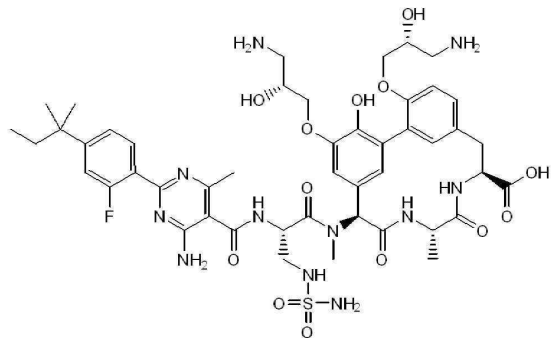
단계 3: 4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-(디플루오로메틸)피리미딘-5-카르보니트릴(160mg, 0.5300mmol, 1.0당량)을 무수 EtOH(2.6mL)에 용해시켰다. 4M 수산화칼륨 수용액(0.66mL, 2.65mmol, 5.0당량)을 첨가하여 반응 혼합물을 18시간 동안 $70^\circ C$ 로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, $KHSO_4$ 의 1N 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 EtOAc(20mL)로 희석하였다. 상을 분리하고 수성 층을 EtOAc(2 x 20mL)로 추출하였다. 유기층을 복합하고, 염수(2 x 20mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)페닐)-6-(디플루오로메틸)피리미딘-5-카복실산(170mg, 0.53mmol, 99% 조수율)을 황색 고체로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0427]

1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)페닐)-6-(디플

루오로메틸)피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 화합물 20으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9.25(d, 5.6 Hz, 1H), 8.85(d, J=8.1 Hz, 1H), 8.32(d, J=7.6 Hz, 1H), 8.21(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.52(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.19(dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.01(d, J=8.6 Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 6.73(s, 1H), 6.66-6.75(m, 2H), 6.26-6.33(m, 2H), 4.80(m, 1H), 4.73-4.60(m, 2H), 4.08-3.88(m, 6H), 3.28(d, J=15.1 Hz, 1H), 3.03-2.78(m, 11H), 2.35(s, 3H), 2.09-1.99(m, 1H), 1.97-1.86(m, 1H), 1.29(s, 9H), 1.17(d, J=6.7 Hz, 3H). LCMS(방법 5-100 AB, 6분): R_T = 1.66분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 979.3$.

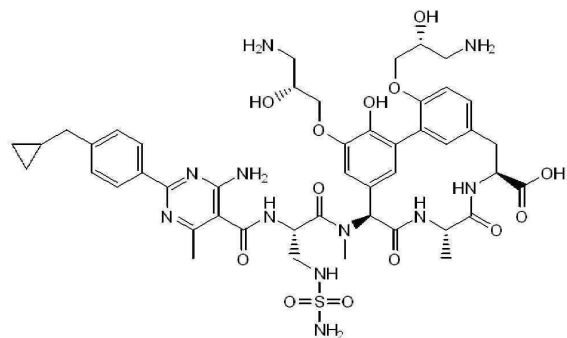
[0428] 실시예 33



[0429]

[0430] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(2-플루오로-4-(tert-펜틸)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에서 설명한 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.49(s, 1H), 7.77~7.73(m, 1H), 7.29~7.27(m, 1H), 7.20~7.05(m, 3H), 6.86~6.77(m, 2H), 6.61~6.48(m, 2H), 5.30~5.20(m, 1H), 4.36~4.14(m, 8H), 3.63~3.60(m, 1H), 3.40~3.36(m, 1H), 3.21~3.01(m, 9H), 2.48(s, 3H), 1.74~1.71(m, 2H), 1.33(s, 9H), 0.74~0.70(m, 3H). LCMS(방법 595 AB, ESI): R_T = 0.752분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1040.5$.

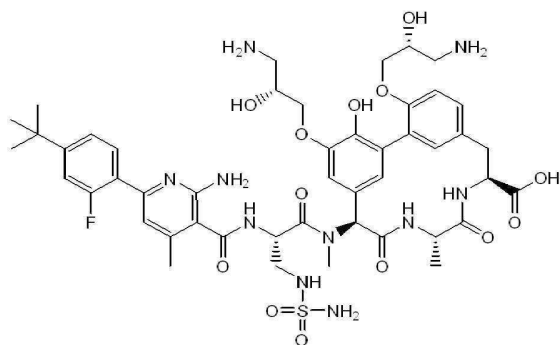
[0431] 실시예 34



[0432]

[0433] 2-(3,3-디메틸부톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘을 2-(4-(시클로프로필메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란으로 대체하는, 실시예 54에 서술된 바와 같이 4-아미노-2-(4-(시클로프로필메틸)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산을 제조하였다. 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-(시클로프로필메틸)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에서 설명한 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.18(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12~7.04(m, 1H), 6.90~6.74(m, 3H), 6.59(s, 1H), 6.52~6.42(m, 1H), 5.22~5.13(m, 1H), 4.82~4.80(m, 2H), 4.27~3.91(m, 6H), 3.63~3.54(m, 1H), 3.25~3.14(m, 3H), 3.06(s, 3H), 3.03~2.95(m, 2H), 2.59(d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47(s, 3H), 1.40~1.29(m, 3H), 1.07~0.95(s, 1H), 0.57~0.50(m, 2H), 0.26~0.19(m, 2H)ppm. LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.750분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1006.3$.

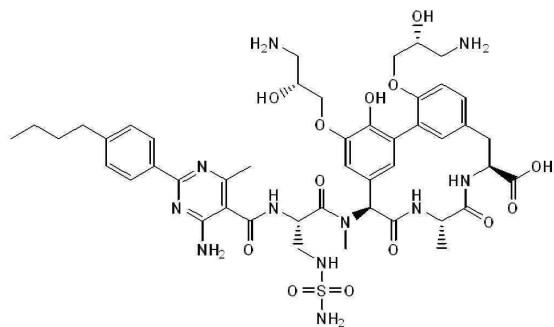
[0434] 실시예 35



[0435]

[0436] WO2017084630에 개시된 2-아미노-6-(4-(tert-부틸)페닐)-4-메틸니코틴산의 제조에 사용된 절차와 유사한 접근법을 사용하여 2-아미노-6-(4-(tert-부틸)-2-플루오로페닐)-4-메틸니코틴산을 생성하였으며, 그 내용은 그 전체가 참조로 본원에 포함된다. 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 2-아미노-6-(4-(tert-부틸)-2-플루오로페닐)-4-메틸니코틴산으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 포름산염으로서 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.38(s, 2H), 7.70~7.68(m, 1H), 7.30~7.18(m, 2H), 7.03~6.55(m, 6H), 5.21(m, 1H), 4.39~3.99(m, 8H), 3.62~3.38(m, 3H), 3.18~2.86(m, 9H), 2.32~2.28(m, 3H), 1.35(s, 12H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.783분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1025.5$.

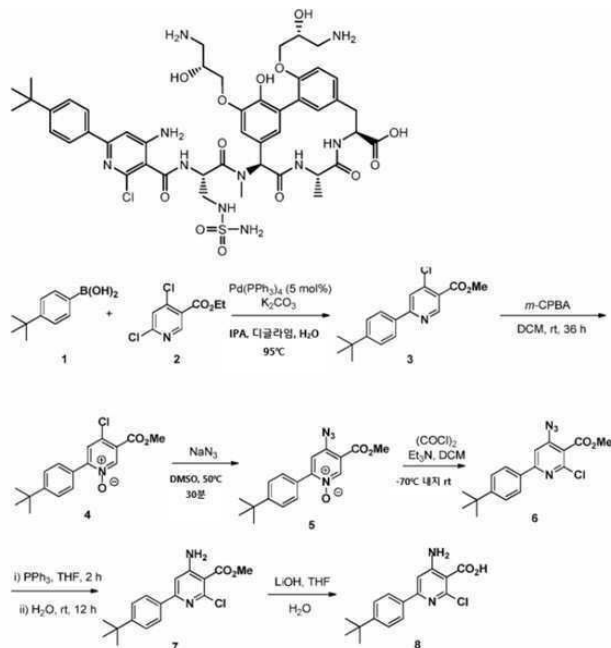
[0437] 실시예 36



[0438]

[0439] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-부틸페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에서 설명한 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) 8.45(s, 1H), 8.14(d, J = 8.4 Hz 1H), 7.28(d, J = 8.4 Hz 1H), 7.12~7.10(m, 1H), 6.91~6.86(m, 2H), 6.79(s, 1H), 6.59(s, 1H), 6.44(s, 1H), 5.19~5.16(m, 1H), 4.32~4.04(m, 7H), 3.64~3.59(m, 1H), 3.23~3.07(m, 10H), 2.69~2.65(m, 3H), 2.47(s, 3H), 1.38~1.35(m, 5H), 0.97~0.93(m, 3H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.781분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1008.5$.

[0440] 실시예 37



[0441]

[0442] 메틸 6-(4-(tert-부틸)페닐)-4-클로로니코티네이트의 합성을 위한 일반적인 절차는 J. Med. Chem. 2013, 56, 1023-1040의 절차를 이용하여 수행되었다.

[0443] 단계 1: 메틸 4,6-디클로로피리딘-3-카르복실레이트(3072mg, 14.91mmol, 1.05 equiv) 및 Pd(PPh₃)₄(820mg, 0.71mmol, 0.05mmol)를 실온에서 15분 동안 디글라임(13mL)에서 교반하였다. 이어서, 이 현탁액에 IPA(15mL) 중 4-tert-부틸벤젠보론산(2528mg, 14.2mmol, 1.0당량) 및 K₂CO₃(13.14mL, 26.27mmol, 1.85당량)의 2.0M 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 95°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축시켰다. NaHCO₃ 포화 수성 및 DCM을 조 반응 혼합물에 첨가하였다. 상들을 분리하였고, 수성 층을 추가의 DCM(2 x 40mL)으로 추출하였으며, 유기층들을 결합하였다. 이어서, 유기층을 염수(2 x 30mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 상기 고체를 DCM에 재용해하고 실리카 겔을 첨가하고(20g), 상기 수득된 혼합물을 감압 하에 농축하여 황색 고체의 건조 팩을 수득하였다. 그 다음, 조 반응 혼합물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헵탄 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 메틸 6-(4-(tert-부틸페닐)-4-클로로-피리딘-3-카르복실레이트(2950mg, 9.711mmol, 68.4%수율)를 투명한 오일로서 수득했다.

[0444] 단계 2: 메틸 6-(4-(tert-부틸페닐)-4-클로로-피리딘-3-카르복실레이트(5000mg, 16.46mmol, 1.0당량)를 DCM(54.8mL)에 용해시키고, 70 중량%의 3-클로로피벤조산(m-CPBA)(8521mg, 24.69mmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 36시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃포화 용액으로 희석하고 DCM(3 x 40mL)으로 추출하였다. 유기물들을 합하고, 물(1 x 40mL), 염수(1 x 40mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 반응 혼합물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헵탄 중 10~80% EtOAc)로 정제하여 메틸 6-(4-(tert-부틸페닐)-4-클로로-1-옥소-피리딘-3-카르복실레이트(3100mg, 9.6942mmol, 59%수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0445] 단계 3: 메틸 6-(4-(tert-부틸페닐)-4-클로로-1-옥시도-피리딘-1-움-3-카르복실레이트(3100mg, 9.69mmol, 1.0당량)를 DMSO(19.4mL)에 용해하고 아지드화나트륨(1891mg, 29.08mmol, 3.0당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, EtOAc(3 x 40mL)로 추출하였다. 유기물들을 합하고, 물(1 x 40mL), 염수(1 x 40mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 소결 깔때기로 여과하고, 감압 하에 농축하여, 메틸 4-아지도-6-(4-(tert-부틸페닐)-1-옥시도-피리딘-1-움-3-카르복실레이트(2052mg, 6.29mmol, 64.9%수율)를 옅은 오렌지색 고체로서 수득하였고, 정제하지 않고 다음 단계를 수행하였다.

[0446] 메틸 6-(4-(tert-부틸)페닐)-4-클로로니코티네이트의 합성을 위한 일반적인 절차는 Org. Lett. 2015, 17,

2948-2951의 절차를 이용하여 수행되었다.

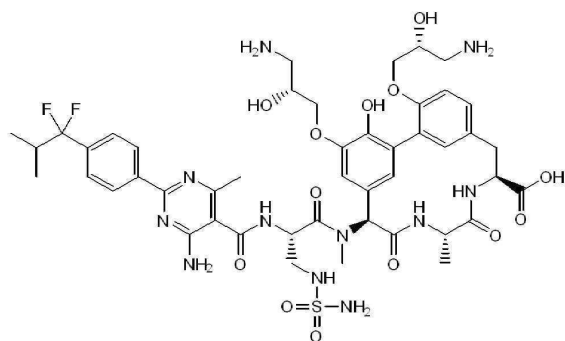
[0447] 단계 4: 화염 건조된 질소 세척된 플라스크에 메틸 4-아지도-6-(4-tert-부틸페닐)-1-옥시도-피리딘-1-옴-3-카르복실레이트(500mg, 1.53mmol, 1.0당량) 및 DCM(4.7mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70℃로 냉각시키고 Et3N(0.43mL, 3.06mmol, 2.0당량)을 첨가한 후, 옥살릴 클로라이드(0.26mL, 3.06mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 -70℃에서 실온으로 3시간에 걸쳐 교반하였다. 포화 수성NaHCO₃을 첨가하고 반응물을 EtOAc(30mL)로 회석하였다. 상들을 분리하고 수성 층을 더 많은 EtOAc(2 x 10mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수(2 x 20mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 소결 깔때기로 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 반응 혼합물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헵탄 중 0~50% EtOAc)로 정제하여 메틸 4-아지도-6-(4-tert-부틸페닐)-2-클로로-피리딘-3-카르복실레이트(280mg, 0.812mmol, 53%수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0448] 단계 5: 트리페닐포스핀(197.8mg, 0.750mmol, 1.0당량)을 THF(7.54mL) 중 메틸 4-아지도-6-(4-tert-부틸페닐)-2-클로로-피리딘-3-카르복실레이트(260mg, 0.750mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 H₂O(2mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc(20mL)를 첨가하고 상기 상들을 분리하였다. 수성 층을 더 많은 EtOAc(2 x 10mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 층을 염수(2 x 20mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 반응 혼합물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헵탄 중 0~100% EtOAc)로 정제하여 메틸 4-아미노-6-(4-tert-부틸페닐)-2-클로로-피리딘-3-카르복실레이트(180mg, 0.565mmol, 74.9%수율)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0449] 단계 6: 메틸 4-아미노-6-(4-tert-부틸페닐)-2-클로로-피리딘-3-카르복실레이트(180mg, 0.5600mmol)를 THF(5.65mL)에 용해시키고, 수산화리튬(0.62mL, 0.620mmol, 1.1당량)의 1.0M 수용액을 첨가하여 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. KHSO₄1N(40mL) 및 EtOAc(40mL)를 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(2 x 40mL)로 추출하였다. 유기층을 복합하고, 염수(3 x 40mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 소결 깔때기로 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여, 4-아미노-6-(4-tert-부틸페닐)-2-클로로-피리딘-3-카르복실산(180mg, 0.5906mmol, 104%수율)을 백색 고체로서 수득하였고, 이를 정제 없이 다음 단계에 수반하였다.

[0450] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-6-(4-tert-부틸페닐)-2-클로로-피리딘-3-카르복실산으로 대체하는 실시예 1에서 설명한 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.31(s, 1H), 7.79(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08(s, 1H), 7.09-7.04(m, 1H), 6.89(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74-6.64(m, 2H), 6.34(s, 1H), 6.24(s, 1H), 4.94-4.85(m, 1H), 4.60-4.58(m, 1H), 4.18-3.87(m, 7H), 3.34-3.31(m, 1H), 3.27-3.19(m, 1H), 3.17-3.09(m, 1H), 3.05-2.76(m, 8H), 1.27(s, 9H), 1.16(d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS(방법 5-100 AB, 7분): R_T = 1.85분, [M+H]⁺ = 1027.5.

[0451] 실시예 38

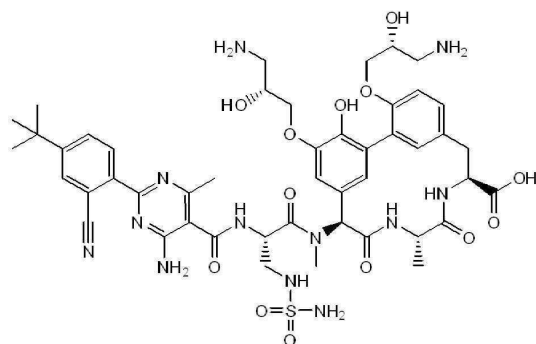


[0452]

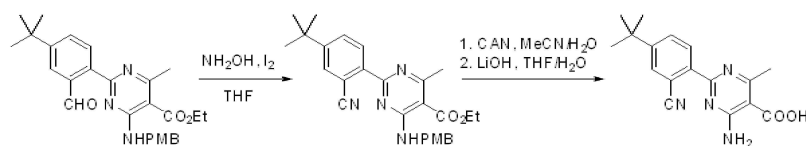
[0453] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-(1,1-디플루오로-2-메틸프로필)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에서 설명한 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ (ppm) 8.42~8.34(m, 3H), 7.61~7.49(m, 2H), 7.21~7.03(m, 1H), 6.97~6.72(m, 3H), 6.68~6.56(m, 1H), 6.47(s, 1H), 5.20~5.10(m, 1H), 4.84~4.73(m, 2H), 4.41~4.00(m, 6H),

3.75~3.32(m, 3H), 3.27~2.91(m, 8H), 2.64~2.30(m, 4H), 1.45~1.25(m, 3H), 1.00(d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.645분, $[M+H]^+$ = 1045.0.

[0454] 실시예 39



[0455]



[0456]

[0457] THF(2.00mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (4.00mL, 0.30mmol) 중 에틸 2-(4-(tert-부틸)-2-포르밀페닐)-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(140mg, 0.30mmol)의 용액에 I_2 (84.7mg, 0.33mmol)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(40mL)와 물(40mL) 사이에 구획하였다. 유기상을 $Na_2S_2O_3$ 포화 용액(2 x 30mL) 및 염수(30mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 조제용 TLC(에틸 아세테이트:석유 에테르 = 1:10)로 정제하여 에틸 2-(4-(tert-부틸)-2-시아노페닐)-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(135mg, 97.1% 수율)를 노란색 고체로서 수득하였다.

[0458]

아세트니트릴(6.0mL) 및 물(3.0mL) 중 에틸 2-(4-(tert-부틸)-2-시아노페닐)-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(135mg, 0.29mmol)의 용액에 CAN(646mg, 1.18mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(40.0mL)와 물(40.0mL) 사이에 구획하였다. 유기상을 염수(2 x 40mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 조제용 TLC(에틸 아세테이트:석유 에테르 = 2:10)로 정제하여 에틸 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-시아노페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(80.0mg, 80.3%수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

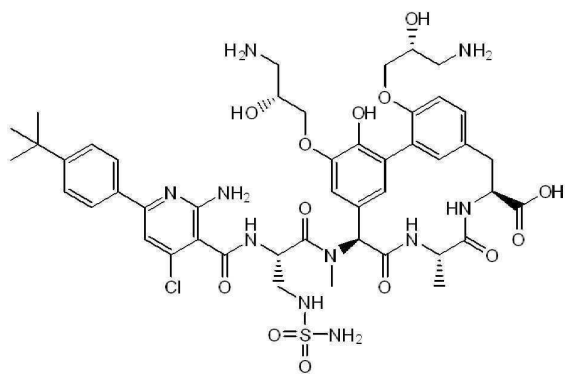
[0459]

단계 3: THF(6.0mL) 및 물(2.0mL) 중 에틸 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-시아노페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(80.0mg, 0.23mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (24.4mg, 0.58mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 메탄올을 제거한 후, 반응 혼합물에 물(20mL)을 첨가하였다. 1M HCl을 사용하여 혼합물을 pH=2로 조정하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 20mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 농축 건조시켜 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-시아노페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산(50mg, 69.2%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0460]

1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-시아노페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, $MeOH-d_4$) 8.53(s, 1H), 8.15~8.13(m, 1H), 7.85~7.75(m, 2H), 7.07(br, 1H), 7.00~6.84(m, 2H), 8.60(s, 1H), 8.48(s, 1H), 5.20(s, 1H), 4.38~4.01(m, 5H), 3.63~3.60(m, 1H), 3.38~2.94(m, 5H), 2.50~2.45(m, 3H), 1.38(s, 12H). LCMS(방법 5100 AB, 1.5분): R_T = 0.633분, $[M+H]^+$ = 1033.7.

[0461] 실시예 40



[0462]

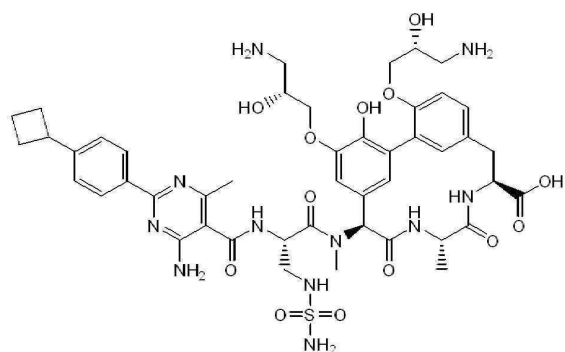
[0463] 단계 1: 1,4-디옥산(25mL) 중 4-tert-부틸벤젠보론산(500mg, 2.81mmol)의 혼합물에 메틸 2-아미노-4,6-디클로로-피리딘-3-카르복실레이트(745mg, 3.37mmol), Pd(PPh₃)₄(162mg, 0.140mmol), K₃PO₄(894mg, 4.21mmol) 및 H₂O(3mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 기체로 탈기시킨 다음, 60℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 NaHCO₃(25mL)로 퀀칭한 다음, EtOAc(3 x 75mL)로 추출하였다.

[0464] 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 셀라이트 상에서 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 헵탄 중 0-100% EtOAc)로 정제하여 메틸 2-아미노-6-(4-tert-부틸페닐)-4-클로로-피리딘-3-카르복실레이트(565mg, 1.77mmol)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0465] 단계 2: 1,4-디옥산(5.6mL) 중 메틸 2-아미노-6-(4-tert-부틸페닐)-4-클로로-피리딘-3-카르복실레이트(679mg, 2.13mmol)의 혼합물에 1M 수성 LiOH(4.26mL, 4.26mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 15시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 디에틸 에테르를 첨가하고 침전물을 여과함으로써 수집하여, 2-아미노-6-(4-tert-부틸페닐)-4-클로로-피리딘-3-카르복실산(502mg, 77.3%수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0466] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 2-아미노-6-(4-tert-부틸페닐)-4-클로로-피리딘-3-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에서 설명한 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.35(s, 2H), 7.93(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.48(d, J = 8.6Hz, 2H), 7.19(s, 1H), 7.07(d, J = 9.7Hz, 1H), 6.89(d, J = 8.6Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.37(s, 1H), 6.27(s, 1H), 4.94 - 4.87(m, 1H), 4.67 - 4.58(m, 1H), 4.17 - 4.10(m, 1H), 4.08 - 3.90(m, 6H), 3.41 - 3.09(m, 4H), 3.07 - 2.76(m, 7H), 1.29(s, 9H), 1.17(d, J = 6.7Hz, 3H). LCMS(방법 5-100 AB, 7분): R_T = 1.97분, [M+H]⁺ = 1027.5.

[0467] 실시예 41

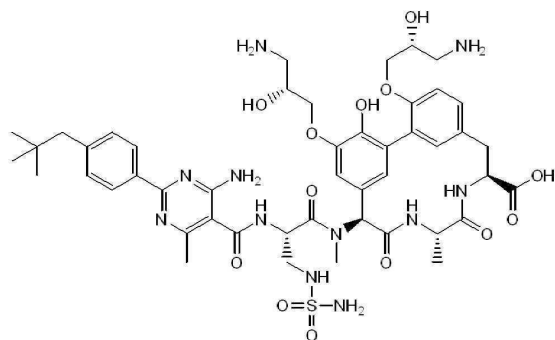


[0468]

[0469] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-시클로부틸페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에서 설명한 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 8.48(s, 1H), 8.15(d, J = 8.0 Hz 2H), 7.35(d, J = 8.0 Hz 2H), 7.18~7.16(m, 1H), 6.97~6.95(m, 2H), 6.89(s, 1H), 6.82(s, 1H), 6.61(s, 1H), 6.43(s, 1H), 5.23~5.19(m, 1H), 4.47~4.44(m, 2H), 4.33~4.08(m, 6H), 3.67~3.59(m, 2H), 3.42~3.36(m, 1H), 3.29~3.16(m, 4H), 3.09~3.04(m, 5H), 2.50(s, 3H),

2.40~2.38(m, 2H), 2.21~2.08(m, 3H), 1.94~1.89(m, 1H), 1.39(d, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.737분, $[M+H]^+$ = 1006.6.

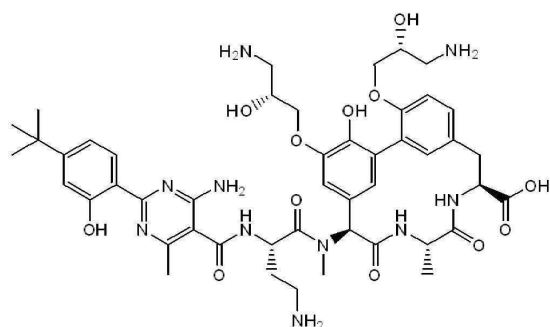
[0470] 실시예 42



[0471]

[0472] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-6-메틸-2-(4-네오펜틸페닐)피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.40(br s, 1H), 8.15(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15~7.06(m, 1H), 6.85~6.78(m, 3H), 6.60(br s, 1H), 6.48(s, 1H), 5.18(s, 1H), 4.50~4.22(m, 6H), 4.22~4.01(m, 6H), 3.62~3.34(m, 2H), 3.24~2.99(m, 8H), 2.58~2.34(m, 5H), 1.38~1.35(m, 3H), 0.94(s, 9H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.798분, $[M+H]^+$ = 1022.3.

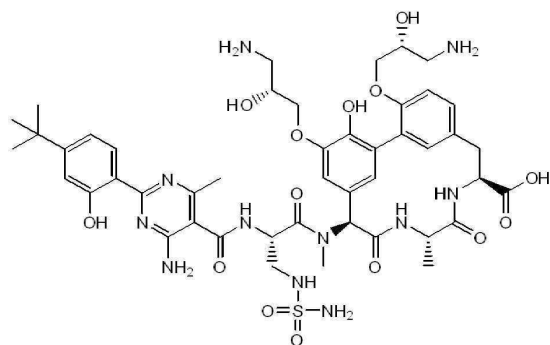
[0473] 실시예 43



[0474]

[0475] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-히드록시페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 화합물 20으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.87(d, J = 8.1Hz, 1H), 8.33(d, J = 7.8Hz, 1H), 8.17(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.21(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.02(d, J = 8.6Hz, 1H), 6.97(dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.87(d, J = 1.9Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 6.69(d, J = 1.5Hz, 1H), 6.33(s, 1H), 6.30(s, 1H), 4.84(dd, J = 9.6, 4.1Hz, 1H), 4.74 - 4.63(m, 2H), 4.11 - 3.90(m, 6H), 3.34 - 3.25(m, 1H), 3.12 - 2.79(m, 10H), 2.37(s, 3H), 2.36(s, 15H), 2.10 - 1.89(m, 2H), 1.27(s, 9H), 1.18(d, J = 6.7Hz, 3H). LCMS(방법 5-100 AB, 7분): R_T = 1.64분, $[M+H]^+$ = 959.7.

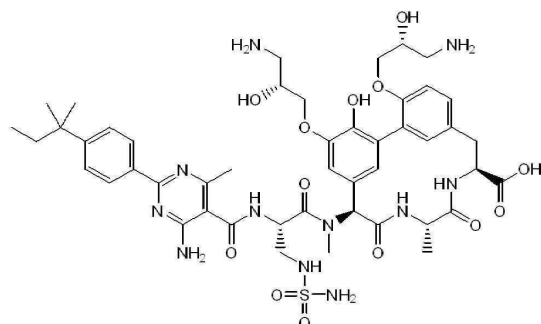
[0476] 실시예 44



[0477]

[0478] 2-(3,3-디메틸부톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘을 2-(2-(벤질옥시)-4-(tert-부틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란으로 대체하는, 실시예 54에 서술된 바와 같이 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-히드록시페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산을 제조하였다. 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-히드록시페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.45(s, 1H), 8.29~8.19(m, 1H), 7.11~7.00(m, 1H), 6.99~6.71(m, 5H), 6.66~6.56(m, 1H), 6.50(s, 1H), 5.23~5.09(m, 1H), 4.83~4.52(m, 1H), 4.41(s, 1H), 4.31~3.94(m, 6H), 3.66~3.54(m, 1H), 3.42~3.34(m, 1H), 3.29~2.93(m, 9H), 2.51~2.36(m, 3H), 1.40~1.27(m, 12H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.791분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1024.9$.

[0479] 실시예 45



[0480]

[0481] 단계 1: 질소 하에 4-(1,1-디메틸프로필)페놀(1.00g, 6.09mmol, 1.0당량)의 교반되고 빙냉된 DCM(50mL) 용액에 피리딘(981 μ L, 12.18mmol, 2.0당량)을 첨가한 다음, 트리플루오로메탄설포네이트(1.23mL, 7.31mmol, 1.2당량)를 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되도록 하였다. 반응물을 수성 1.0 M KHSO_4 (30mL)으로 세척하고 이어서 포화 수성 NaHCO_3 (2 x 30mL), 포화 수성 염수(30mL)로 세척하였다. 용액을 무수 MgSO_4 로 건조하고 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 그 다음, 조 반응 혼합물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헵탄 중 0~100% EtOAc)로 정제하여 [4-(1,1-디메틸프로필)페닐]트리플루오로메탄설포네이트(1800mg, 6.075mmol, 99.7%수율)를 투명 오일로서 수득하였다.

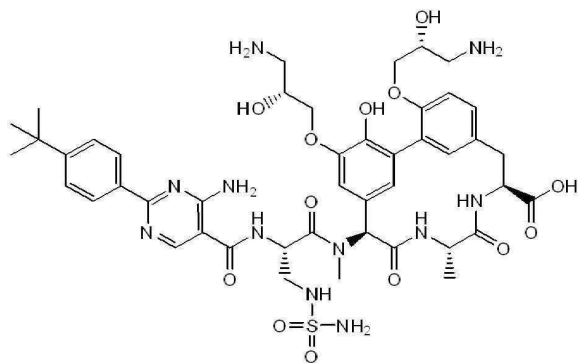
[0482] 단계 2: 무수 DMSO(6mL) 중 [4-(1,1-디메틸프로필)페닐]트리플루오로메탄설포네이트(400mg, 1.35mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 비스(피나콜라토)디붕소(377mg, 1.48mmol, 1.1당량) 및 이어서 KOAc(132mg, 1.35mmol, 1.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 교반하고 아르곤 흐름으로 1시간 동안 살포하였다. 그 다음, $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (49mg, 0.067mmol, 0.05당량)를 첨가하고 아르곤 살포를 15분 동안 계속하였다. 혼합물을 아르곤 하에 유지하였으며 3시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, EtOAc(75mL)로 희석하고, 물(50mL) 및 포화 수성 염수(4 x 25mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축하였다. 이어서, 조 반응 혼합물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헵탄 중 0~100% EtOAc)로 정제하여 2-[4-(1,1-디메틸프로필)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(310mg, 1.13mmol, 83.7%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0483] 단계 3: 화염 건조된 질소 세척 바이알에 2-[4-(1,1-디메틸프로필)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(336mg, 1.23mmol, 1.3당량), K₂CO₃(261mg, 1.88mmol, 2.0당량), 메틸 4-아미노-2-클로로-6-메틸-피리미딘-5-카르복실레이트(190mg, 0.9400mmol, 1.0당량) 및 PdCl₂·(dppf)CH₂Cl₂(77mg, 0.0900mmol, 0.1당량)을 첨가하였다. 상기 고체들을 1,4-디옥산(2.36mL) 및 물(0.24mL)의 혼합물에 현탁시키고 5분 동안 질소로 탈기시켰다. 상기 바이알을 밀봉하고 2시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc를 첨가하였다. 층들을 분리하고 수성 층을 EtOAc(2 x 10mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수(2 x 20mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 반응 혼합물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헥산 중 0~60% EtOAc)로 정제하여 메틸 4-아미노-2-[4-(1,1-디메틸프로필)페닐]-6-메틸-피리미딘-5-카르복실레이트(80mg, 0.255mmol, 27%수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0484] 단계 4: 자기 교반기가 장착된 섬광 바이알에 메틸 4-아미노-6-클로로-2-[4-(1,1-디메틸프로필)페닐]피리미딘-5-카르복실레이트(70mg, 0.21mmol, 1.0당량), THF(2.1mL) 및 수산화리튬 1.0M 수용액(0.23mL, 0.2300mmol, 1.1당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압하에 농축하여 리튬 4-아미노-6-클로로-2-[4-(1,1-디메틸프로필)페닐]피리미딘-5-카르복실레이트(67mg, 0.2095mmol, 99.9%수율)를 노란색 고체로서 수득하였고, 정제 없이 직접 사용하였다.

[0485] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 리튬 4-아미노-6-클로로-2-[4-(1,1-디메틸프로필)페닐]피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.11(d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19(d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.99(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70(s, 2H), 6.28(s, 1H), 6.20(s, 1H), 5.00-4.88(m, 1H), 4.73-4.55(m, 2H), 4.11-3.90(m, 6H), 3.37-3.23(m, 2H), 3.16-2.90(m, 4H), 2.91-2.75(m, 4H), 2.67-2.62(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.36(s, 12H), 1.63(q, J = 7.9 Hz, 2H), 1.25(s, 6H), 1.16(d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.60(t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS(방법 5-100 AB, 7분): R_T = 1.83분, [M+H]⁺ = 1022.7.

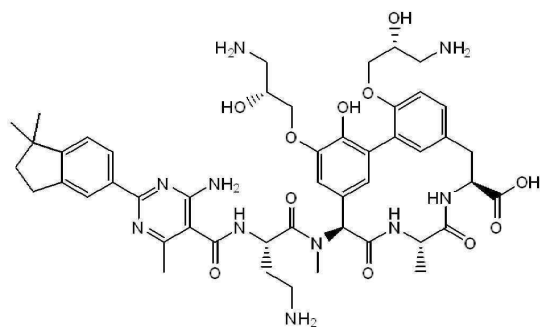
[0486] 실시예 46



[0487]

[0488] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)페닐)피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 8.81~8.72(m, 1H), 8.47(s, 1H), 8.17(d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.47(d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.06(s, 1H), 6.78~6.67(m, 2H), 6.48~6.40(m, 2H), 4.77~3.48(m, 12H), 3.13~2.69(m, 6H), 1.49~1.22(m, 12H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.778분, [M+H]⁺ = 994.4.

[0489] 실시예 47

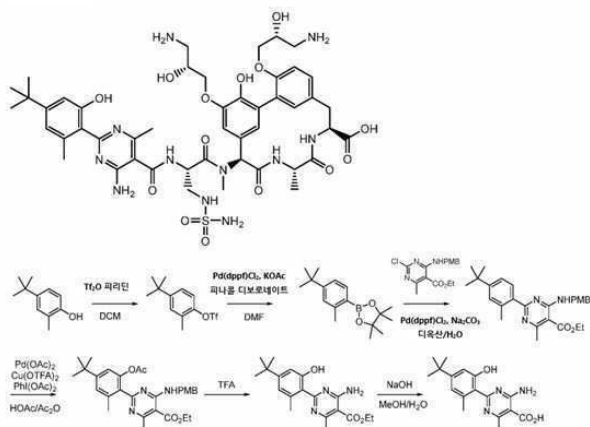


[0490]

[0491]

1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(1,1-디메틸인단-5-일)-6-메틸-피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 화합물 20으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, DMSO- D_2O) δ 8.32(s, 3H), 8.07-8.05(m, 2H), 7.22(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.08(d, J = 9.6Hz, 1H), 6.89(d, J = 8.5Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 6.69(s, 1H), 6.37(s, 1H), 6.24(s, 1H), 4.85-4.79(m, 1H), 4.62-4.55(m, 1H), 4.11-4.06(m, 1H), 4.06-3.96(m, 4H), 3.95-3.91(m, 2H), 3.26-3.19(m, 1H), 3.02-2.80(m, 12H), 2.32(s, 3H), 2.09 - 1.83(m, 4H), 1.20(s, 6H), 1.16(d, J = 7.0Hz, 3H). LCMS(방법 5-100 AB, 7분): R_T = 1.59분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 962.5$.

[0492] 실시예 48



[0493]

[0494]

디클로로메탄(5.0mL) 중 4-(tert-부틸)-2-메틸페놀(400mg, 2.44mmol)의 혼합물에 피리딘(0.39mL, 4.87mmol) 및 TiF_2O (0.61mL, 3.65mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(30mL)으로 희석하였다. 1M HCl(10mL), 포화 NaHCO_3 (20mL), 염수(2 x 50mL)로 유기층을 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 중 0~5% 에틸 아세테이트)으로 정제하여 4-(tert-부틸)-2-메틸페닐 트리플루오로메탄설포네이트(710mg, 98.4%수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0495]

DMF(10.0mL) 중 4-(tert-부틸)-2-메틸페닐 트리플루오로메탄설포네이트(710.0mg, 2.4mmol), 칼륨 아세테이트(705mg, 7.19mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (178mg, 0.24mmol) 및 비스(피나콜라토)디붕소(791mg, 3.11mmol)의 혼합물을 질소 하에 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(80mL)로 희석하여 여과하였고, 여액을 염수(3 x 80mL)로 세척하였다. 유기층을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 중 0~5% 에틸 아세테이트)으로 정제하여 2-(4-(tert-부틸)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(530mg, 80.7%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0496]

2-(4-(tert-부틸)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(530mg, 1.93mmol), 에틸 2-클로로-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(681mg, 2.03mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (70.7mg, 0.10mmol) 및 Na_2CO_3 (615mg, 5.80mmol)의 혼합물을 1,4-디옥산(6.0mL) 및 물(0.60mL)에 현탁시키고, N_2 (15psi)로

퍼지하고, 16시간 동안 100° C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20mL)로 희석하였다. 반응 혼합물을 염수(2 x 20mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 중 0~5% 에틸 아세테이트)으로 정제하여 에틸 2-(4-(tert-부틸)-2-메틸페닐)-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트(500mg, 57.8%수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

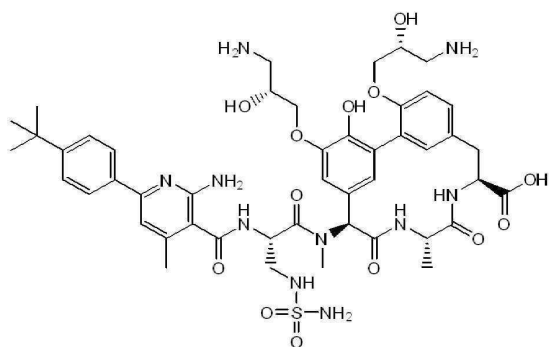
[0497] 단계 4: 아세트산 무수물(0.30mL) 중 에틸 2-(4-(tert-부틸)-2-메틸페닐)-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트(200mg, 0.45mmol), (디아세톡시요오도)벤젠(216mg, 0.67mmol), Cu(OTFA)₂(12.9mg, 0.04mmol) 및 Pd(OAc)₂(5.02mg, 0.02mmol) 및 아세트 무수물(4.50mL)의 용액을 공기 중에 24시간 동안 80°C에서 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 포화 NaHCO₃용액(15.0mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 30mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 합하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 중 0~20% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 에틸 2-(2-아세톡시-4-(tert-부틸)-6-메틸페닐)-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트(110mg, 48.7%수율)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[0498] 단계 5: 트리플루오로아세트산(3.0mL, 0.22mmol) 중 에틸 2-(2-아세톡시-4-(tert-부틸)-6-메틸페닐)-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트(110mg, 0.22mmol)의 용액을 75°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고 컬럼(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 에테르 중 0~20% 에틸 아세테이트)으로 정제하여 에틸 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-히드록시-6-메틸페닐)-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트(74.0mg, 99%수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0499] 단계 6: 메탄올(5.00mL) 중 에틸 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-히드록시-6-메틸페닐)-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트(74.0mg, 0.22mmol)의 용액에 물(1.00mL) 중 NaOH(34.5mg, 0.86mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고 물(30mL)로 희석하였다. 1M HCl을 사용하여 혼합물을 pH=5로 조정하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 60mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-히드록시-6-메틸페닐)-6-메틸피리미딘-5-카복실산(65.0mg, 95.7%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0500] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카복실산을 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-히드록시-6-메틸페닐)-6-메틸피리미딘-5-카복실산으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 8.46(s, 1H), 7.10~7.00(m, 1H), 6.87~6.76(m, 5H), 6.61(s, 1H), 6.47(s, 1H), 5.19~5.16(m, 1H), 4.37~3.90(m, 8H), 3.63~3.58(m, 3H), 3.19~2.99(m, 10H), 2.51(s, 3H), 2.46(s, 3H), 1.35(d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30(s, 9H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.670분, [M+H]⁺ = 1009.6.

[0501] 실시예 49

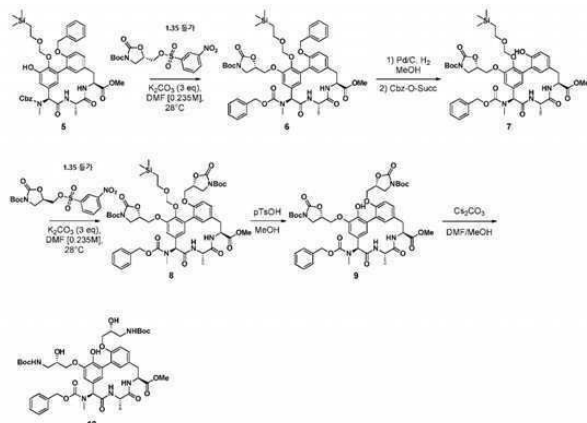


[0502]

[0503] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카복실산을 2-아미노-6-(4-(tert-부틸)페닐)-4-메틸니코틴산으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-D₂O) δ 8.93(d, J = 9.3Hz, 1H), 8.37(d, J = 9.2Hz, 1H), 7.81(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.60(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.24 - 7.15(m, 2H), 7.02(d, J = 8.9Hz, 1H), 6.76 - 6.65(m, 2H), 6.31(s, 1H), 6.23(s, 1H), 5.02 - 4.92(m, 1H), 4.77 - 4.60(m, 2H), 4.14 - 3.86(m, 6H), 3.42 - 3.23(m, 2H), 3.18 - 2.76(m, 9H), 2.37(s, 12H), 1.31(s,

9H), 1.17(d, J = 6.7Hz, 3H). LCMS(방법 5-100 AB, 7분): $R_f = 1.77$ 분, $[M+H]^+ = 1007.5$.

[0504] 일반 절차 C:



[0505]

[0506] 단계 1: DMF(12mL) 중 화합물 5(2.0g, 2.5mmol)(일반 절차 A에서와 같이 합성됨)의 용액에 tert-부틸(5S)-5-[(3-니트로페닐)설포닐옥시메틸]-2-옥소-옥사졸리딘-3-카복실레이트(1.36g, 3.38mmol)((S)-3-아미노-1,2-프로판디올로 시작하는 일반 절차 D에서와 같이 합성됨) 및 탄산칼륨(1.04g, 7.52mmol)을 불활성 분위기 하에 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 교반 하에 반응 혼합물을 물/포화 수성 NaHCO_3 (1:1)에 적가하였다.

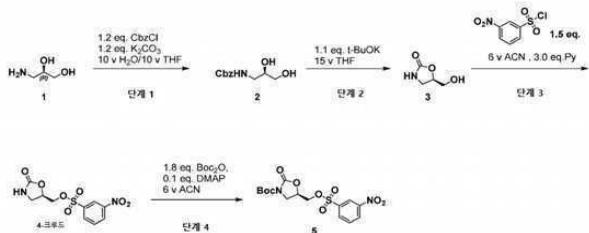
[0507] 베이지색 고체가 침전되었고 여과에 의해 회수되었다. 고체를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, (1:1) DCM/헵탄 혼합물 중 25~100% EtOAc)로 정제하여 화합물 6(1.99g, 79.6%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0508] 단계 2: 화합물 6(1.99g, 2mmol)을 메탄올(12.7mL)에 용해시켰으며, 탄소 10중량%(159mg, 0.15mmol) 상의 촉매 팔라듐을 첨가하기 전에 반응 플라스크를 질소로 퍼징하였다. 반응 혼합물을 수소로 퍼징하고 1 atm 수소 하에 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. Cbz-O-숙신이미드(0.5g, 2mmol)를 첨가하기 전에, 용액에 버블링된 질소로 반응 플라스크를 15분 동안 퍼징하였다. 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100mL)로 희석하고, 물(2 x 100mL) 및 염수(2 x 100mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축 건조하여 화합물 7(1.81g, 99.8%수율)을 미색 고체로서 수득하였다.

[0509] 단계 4: 메탄올(17mL) 중 화합물 8(1.72g, 1.55mmol)의 용액에 p-톨루엔설포산(29mg, 0.155mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 교반 하에 반응 혼합물을 물/수성 포화 NaHCO_3 (1:1)에 적가하였다. 베이지색 고체가 침전되었고 여과에 의해 회수되었다. 고체를 DCM에 용해시키고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 조 화합물 9(1.52g, 100%수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0510] 단계 5: DMF(15mL) 및 메탄올(0.565mL) 중 화합물 9(1.52g, 1.55mmol)의 용액을 불활성 분위기(N_2) 하에 -15°C로 냉각시켰다. 상기 냉각 용액에 탄산세슘(1.07g, 3.28mmol)을 첨가하였고 반응 혼합물을 -20 내지 -15°C에서 6시간에 걸쳐 교반하였다. 여액을 농축하여 백색 고체로서 조 화합물 6(35.0g, 97.4%수율)을 수득하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(20mL) 및 물(20mL)로 -15°C에서 희석하였다. 상을 분리하고 유기상을 물(2 x 30mL) 및 염수(2 x 30mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 고체를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, DCM 중 2~10% MeOH)로 정제하여 화합물 10(1.07g, 75%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0511] 일반 절차 D:



[0512]

[0513] 단계 1: 5L 플라스크에(R)-3-아미노-1,2-프로판디올(107mL, 1.38mol)을 채우고 THF(1260mL) 및 물(1260mL) 둘 다 10부피를 첨가하였다. 완전히 용해될 때까지(20분) 반응 물질을 실온에서 교반하였다.

[0514] 그 다음, 용액을 0℃로 냉각시키고 탄산칼륨(229.4g, 1.66mol)을 첨가하였다. 최종적으로, 벤질 클로로포르메이트(237mL, 1.66 mol)를 첨가 깔때기에 충전하고 내부 온도를 8℃ 미만으로 유지하면서(60분 동안) 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 완료(2h) 후, 층들을 분리하였다. 유기층을 감압 하에(반으로) 농축시키면서 수상을 EtOAc로 3회 추출하였다 (3 x 1260mL). 모든 유기물을 합하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 2 내지 3 부피로 농축시켰다. 헵탄(1260mL)을 잔류물에 첨가하여 10~20℃에서 2~3시간 동안 교반하였다. 형성된 백색 고체를 여과하고 헵탄으로 세척하였다. 상기 고체를 플라스크로 옮기고 고진공 하에 놓아 건조시켜, 백색 고체로서 화합물 2(325g, 104%수율)를 수득하였다.

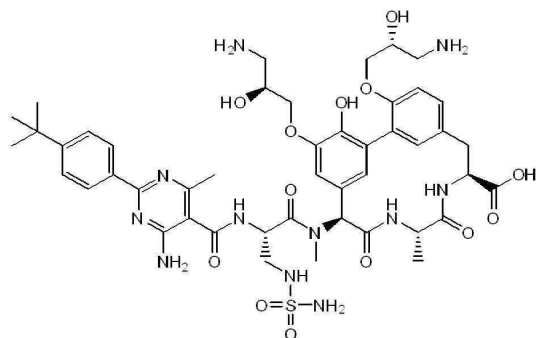
[0515] 화합물 2(175g, 779mmol)를 온도계가 장착된 3구 5L 둥근 바닥 플라스크에 채우고 THF(2631mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃로 냉각시켰고 칼륨 tert-부톡사이드(96.13g, 857mmol)를 온도를 0 내지 10℃로 유지하면서 조금씩 첨가하였다. 시약의 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 25℃로 가온하여 3시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 빙욕을 사용하여 다시 냉각하여 내부 온도를 약 10℃로 유지하면서, 디옥산 중 4M HCl을 pH 5~6에 도달할 때까지 반응 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고 MeCN(700mL)으로 2회 세척하였다. 습윤 케이크를 2L 삼각기에 채우고 1.5L의 MeCN과 함께 30분 동안 교반하였다. 고체를 다시 여과하고 MeCN(700mL)으로 2회 세척하였다. 모든 유기물을 합하고 감압 하에 45℃ 미만에서 2~3V로 농축시켰다. 이를 통한 현탁액에 MTBE(1.5L)를 첨가하였고 현탁액을 45℃ 미만에서 2~3V가 될 때까지 감압 하에 다시 농축시켰다. 1~1.5 L의 MTBE를 현탁액에 첨가하여 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그 다음, 고체를 여과에 의해 수집하고 MTBE(1L)로 세척하였다. 고체를 진공 하에 건조시켜 화합물 3(85.5g, 93.8%수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0516] 화합물 3(75g, 640mmol)을 2L 둥근 바닥 플라스크에 채우고, 6V의 MeCN(450mL)에 이어서 피리딘(155mL, 1.92mol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 3-니트로벤젠설포닐 클로라이드(149g, 673mmol)를 10℃ 미만으로 온도를 유지하면서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 감압 하에 2~3V로 농축시켰다. 이어서, MTBE(10 V, 750mL)를 플라스크에 첨가하였고 생성된 혼합물을 감압 하에 2~3V로 농축시켰다. 1.5L의 포화 NaHCO₃용액(20V)을 첨가하였다. 혼합물을 10~20℃에서 30분 동안 격렬하게 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고 물로 2회(1000mL x 2) 세척하였다. 습윤 케이크를 수집하고 둥근 바닥 플라스크에 다시 충전하였다. 1.5L의 포화 NaHCO₃용액(20V)을 첨가하였다. 혼합물을 10~20℃에서 30분 동안 격렬하게 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고 물로 2회(1000mL x 2) 세척하였다. 습윤 케이크를 수집하고 둥근 바닥 플라스크에 다시 충전하였다. 물(10 V, 750mL) 및 MTBE(5 V, 375mL)를 첨가하였고 생성된 2상 현탁액을 30분 동안 격렬하게 교반하였다. 고체를 여과하고, MTBE(400mL x 2)로 2회 세척하였다. 케이크를 고진공 하에 건조시켜 화합물 4(178g, 92%수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0517] 화합물 4(182.7g, 604mmol)를 4-디메틸아미노피리딘(7.38g, 60.4mmol)과 함께 5L 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고 MeCN(1.1L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰고, 반응 온도를 0℃ 미만으로 유지하면서 디-tert-부틸디카보네이트(237.5g, 1.1mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. MeOH(500mL)를 혼합물에 첨가하고 이를 감압 하에 진한 오렌지색 검이 될때까지 농축하였다. 700mL의 MeOH를 혼합물에 첨가하였다. 반응 플라스크를 3분 동안 초음파 처리 하에 방치하였다. 백색 침전물이 형성되었고 이를 실온에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 회수하고 차가운 MeOH로 세척하여 화합물 5(191.4g, 78.7%수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 98.95%ee. ¹H NMR(400 MHz, CDC13) δ 8.77(t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.56(ddd, J = 8.3, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 8.25(ddd, J = 7.9, 1.7, 1.1

Hz, 1H), 7.85(t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.67(m, 1H), 4.36(dd, J = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 4.30(dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 4.05(dd, J = 10.6, 9.2 Hz, 1H), 3.82(dd, J = 10.6, 6.2 Hz, 1H), 1.53(s, 9H).

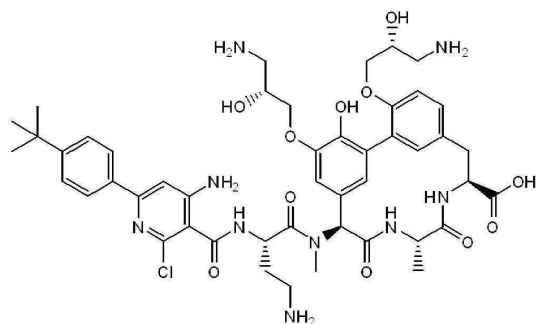
[0518] 실시예 50



[0519]

[0520] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산 및 절차 C에 서술된 화합물 10에 의한 화합물 14으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- $\text{d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ (ppm) δ 9.28(d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.91(d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.31(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.06(d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.63(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.19(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.69(d, J = 6.2 Hz, 2H), 6.28(s, 1H), 6.17(s, 1H), 5.06 - 4.93(m, 1H), 4.73 - 4.59(m, 2H), 4.17 - 3.94(m, 8H), 3.41 - 3.33(m, 1H), 3.32 - 3.22(m, 1H), 3.17 - 3.06(m, 1H), 3.05 - 2.95(m, 2H), 2.92 - 2.76(m, 1H), 2.85(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.39(s, 9H), 1.29(s, 9H), 1.16(d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS(방법 5-100 AB, 7분): R_T = 1.62분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1008.5$.

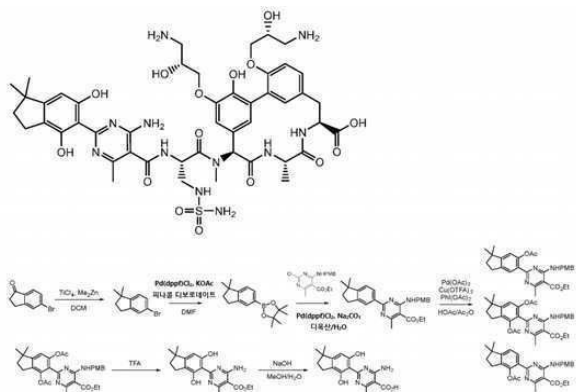
[0521] 실시예 51



[0522]

[0523] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 실시예 37에 서술된 바와 같이 제조된 4-아미노-6-(4-tert-부틸페닐)-2-클로로-피리딘-3-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 화합물 20으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- $\text{d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.34(s, 3H), 7.80(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09(s, 1H), 7.06(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.37(s, 1H), 6.24(s, 1H), 4.86-4.80(m, 1H), 4.65 - 4.55(m, 1H), 4.13 - 3.94(m, 7H), 3.26-3.21(m, 1H), 3.09 - 2.76(m, 10H), 2.03-1.92(m, 2H), 1.28(s, 9H), 1.15(d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS(방법 5-100 AB, 7분): R_T = 1.59분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 962.5$.

[0524] 실시예 52



[0525]

[0526]

단계 1: 3구 RB 플라스크의 DCM(45.0mL)에 TiCl_4 (14.3mL, 127mmol)를 첨가하고 질소 분위기 하에서 온도를 -78°C 로 유지하였다. 이어서, 온도를 유지하면서 톨루엔(127mL, 127mmol) 중 1M $\text{Zn}(\text{CH}_3)_2$ 를 첨가하였다. 수득한 주황색-갈색 용액을 -78°C 에서 1시간 동안 격렬하게 교반하였다. DCM(45.0mL) 중 5-브로모-2,3-디히드로-1H-인텐-1-온(4.50g, 21.3mmol)의 용액을 상기 혼합물에 적가하였다. 반응 용액을 -78°C 에서 2시간 동안 교반한 다음 -10°C 로 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 빙냉 포화 NH_4Cl 용액을 적가하여 반응 혼합물을 킨칭하였다. 유기물을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트(3 x 100mL)로 추출하고 유기층을 염수(3 x 100mL)로 세척하였다. 유기물을 합하고 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 농축 건조시켰다. 이어서, 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 중 0~5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 5-브로모-1,1-디메틸-2,3-디히드로-1H-인텐(4.80g, 99.8%수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0527]

단계 2: DMF(57.0mL) 중 5-브로모-1,1-디메틸-2,3-디히드로-1H-인텐(5.7g, 25.3mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (926mg, 1.27mmol), KOAc(7.45g, 75.9mmol) 및 피나콜 디보로네이트(9.64g, 37.9mmol)의 혼합물을 N_2 하에 80°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 중 0~5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-(1,1-디메틸-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(6.5g, 94.3%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0528]

단계 3: 물(2.00mL) 및 1,4-디옥산(40.0mL)의 혼합 용매 중 2-(1,1-디메틸-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.95g, 7.15mmol), 에틸 2-클로로-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트 에틸 2-클로로-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(2.00g, 5.96mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.22g, 0.30mmol) 및 Na_2CO_3 (1.89g, 17.8mmol)의 혼합물을 N_2 (15psi)로 퍼징하고 100°C 에서 16시간 동안 가열하였다. 여과 후, 50.0mL 에틸 아세테이트를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 염수(2 x 50.0mL)로 세척하였다. 유기물을 합하고 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축 건조시켰다. 조 물질을 컬럼(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 중 0~5% 에틸 아세테이트)으로 정제하여 에틸 2-(6-아세톡시-1,1-디메틸-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(2.50g, 94.2%수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0529]

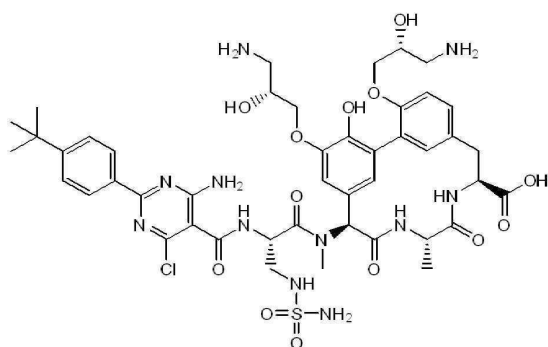
단계 4: HOAc(1.00mL) 중 에틸 2-(6-아세톡시-1,1-디메틸-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(1.00g, 2.24mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.08g, 3.37mmol), $\text{Cu}(\text{OTFA})_2$ (64.9mg, 0.22mmol) 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (25.1mg, 0.11mmol) 및 Ac_2O (15mL)의 용액을 16시간 동안 공기 하에 80°C 에서 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 포화 NaHCO_3 용액(30.0mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 100mL)로 추출하고, 염수(100mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 수득한 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 중 0~5% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 5-(5-(에톡시카르보닐)-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-1,1-디메틸-2,3-디히드로-1H-인텐-4,6-디일 디아세테이트(300mg, 0.5957mmol, 26.5%수율), 에틸 2-(6-아세톡시-1,1-디메틸-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(300mg, 0.5957mmol, 26.5%수율), 에틸 2-(4-아세톡시-1,1-디메틸-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(330mg)를 밝은 노란색 오일로서 수득하였다.

[0530] 단계 5: TFA(5.00mL) 중 5-(5-(에톡시카르보닐)-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-1,1-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-4,6-디일 디아세테이트(330mg, 0.590mmol)의 용액을 75℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 에틸 아세테이트(40mL)를 첨가하였다. 유기층을 NaHCO₃(수성, 30.0mL), 염수(30.0mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 컬럼(석유 에테르 중 16% 에틸 아세테이트)으로 정제하여 에틸 4-아미노-2-(4,6-디히드록시-1,1-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트(160mg, 76.2%수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0531] 단계 6: MeOH(5.00mL) 및 물(1.00mL) 중 에틸 4-아미노-2-(4,6-디히드록시-1,1-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트(160mg, 0.450mmol)의 용액에 NaOH(71.6mg, 1.79mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 1M HCl(수성)을 사용하여 혼합물을 pH = 2로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50.0mL)와 물(30.0mL) 사이에 구획하였다. 유기층을 염수(40.0mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여액을 농축하여 4-아미노-2-(4,6-디히드록시-1,1-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-6-메틸피리미딘-5-카복실산(100mg, 67.8%수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0532] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카복실산을 4-아미노-2-(4,6-디히드록시-1,1-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-6-메틸피리미딘-5-카복실산으로 대체하는, 실시예 1에서 설명한 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ(ppm) 8.42(br s, 1H), 7.25~6.95(m, 1H), 6.91~6.45(m, 5H), 6.21(s, 1H), 5.26~5.08(m, 1H), 4.64~3.88(m, 8H), 3.68~3.34(m, 2H), 3.26~2.93(m, 9H), 2.79~2.70(m, 2H), 2.43(s, 3H), 1.95~1.83(m, 2H), 1.36(d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.23(s, 6H). LCMS(방법 5-95AB, ESI): R_T = 0.799분, [M+H]⁺ = 1052.5.

[0533] 실시예 53



[0534]

[0535] 단계 1: 나트륨 메톡사이드(메탄올 중 25 중량%, 16.4mL, 71.5mmol)를 메탄올(11.9mL) 중 4-tert-부틸벤즈아미딘(4.20g, 23.8mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 디에틸 말로네이트(3.62mL, 23.8mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. H₂O를 첨가한 다음 진한 HCl을 첨가하여 산성 pH를 수득하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 2-(4-tert-부틸페닐)피리미딘-4,6-디올(4.08g, 70.1%수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. 조 물질은 추가 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

[0536] 단계 2: DMF(1.33mL, 17.2mmol)를 0℃에서 POCl₃(21.5mL, 230mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 용액을 2-(4-tert-부틸페닐)피리미딘-4,6-디올(4.01g, 16.4mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 얼음/물에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헵탄 중 0~10% EtOAc)로 정제하여 2-(4-tert-부틸페닐)-4,6-디클로로-피리미딘-5-카브알데히드(2.94 g, 57.9%수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0537] 단계 3: 물(4.2mL) 중 아염소산나트륨(1.20g, 13.3mmol)의 용액을 tert-부탄올(21mL) 중 2-(4-tert-부틸페닐)-4,6-디클로로-피리미딘-5-카브알데히드(2.94g, 9.51mmol) 및 설파산(1.29g, 13.3mmol) 및 물(8.4mL)의 용액에

첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 추가 분량의 설판산(260mg, 2.68mmol) 및 아염소산나트륨(240mg, 2.65mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 2-(4-tert-부틸페닐)-4,6-디클로로-피리미딘-5-카르복실산(3.09g, 99.9%수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. 조 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

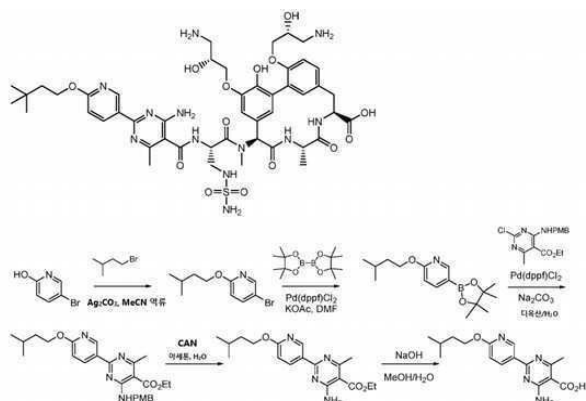
[0538] 단계 4: 탄산칼륨(3.28g, 23.8mmol)을 DMF(47.5mL) 중의 2-(4-tert-부틸페닐)-4,6-디클로로-피리미딘-5-카복실산(3.09g, 9.50mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 요오도에탄(1.91mL, 23.8mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, EtOAc로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물(2x) 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헵탄 중 0~10% EtOAc)로 정제하여 에틸 2-(4-tert-부틸페닐)-4,6-디클로로-피리미딘-5-카르복실레이트(2.95g, 87.9%수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0539] 단계 5: iPrOH(24.0mL, 48.0mmol) 중 에틸 2-(4-tert-부틸페닐)-4,6-디클로로-피리미딘-5-카르복실레이트(800mg, 2.26mmol) 및 2M 암모니아의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, H₂O를 첨가하고 EtOAc(3x)로 혼합물을 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 에틸 4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-클로로-피리미딘-5-카르복실레이트(765mg, 정량)를 무색 오일로서 수득하였다. 조 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0540] 단계 6: 1N 수성 수산화리튬(2.40mL, 2.40mmol)을 THF(6.0mL) 중 에틸 4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-클로로-피리미딘-5-카르복실레이트(200mg, 0.599mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 1N 수성 HCl을 첨가하고 생성된 혼합물을 CHCl₃/iPrOH의 4:1 용액(3x)으로 추출하였다. 유기층을 합하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하여 4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-클로로-피리미딘-5-카르복실산(190mg, 정량)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0541] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-클로로-피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에서 설명한 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.34(s, 1H), 8.16(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.52(d, J = 8.6Hz, 2H), 7.07(d, J = 8.9Hz, 1H), 6.89(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 6.70(s, 1H), 6.35(s, 1H), 6.25(s, 1H), 4.94-4.88(m, 1H), 4.66 - 4.56(m, 1H), 4.19 - 4.11(m, 1H), 4.08 - 3.99(m, 3H), 3.99 - 3.93(m, 3H), 3.40 - 3.29(m, 1H), 3.25 - 3.10(m, 2H), 3.07 - 2.98(m, 2H), 2.97 - 2.79(m, 6H), 1.28(s, 9H), 1.17(d, J = 6.8Hz, 3H). LCMS(방법 5-100 AB, 7분): R_T = 1.88분, [M+H]⁺ = 1028.2.

[0542] 실시예 54



[0543] 단계 1: DMF(10.0mL) 중 5-브로모피리딘-2-올(2.00g, 11.49mmol)의 용액에 1-브로모-3,3-디메틸부탄(2.85g, 17.2mmol) 및 Ag₂CO₃(9.51g, 34.5mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(40mL)로 희석하였다. 여과 후, 여액을 염수(3 x 40mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 중 0~10% 에틸 아세테이트)으로 정제하여 5-브로모-2-(3,3-디메틸부톡시)피리딘(1.00g, 33.7%수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0545] 단계 2: DMF(10.0mL) 중 5-브로모-2-(3,3-디메틸부톡시)피리딘(1.20g, 4.65mmol), KOAc(1.37g, 14.0mmol), Pd(dppf)Cl₂(345mg, 0.46mmol), 비스(피나콜라토)디붕소(1.77g, 6.97mmol)의 혼합물을 질소 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20mL)로 희석한 다음, 여과하고, 여액을 염수(3 x 20mL)로 세척하였다. 유기층을 진공에서 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 중 50 - 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-(3,3-디메틸부톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(480mg, 33.8%수율)을 노란색 오일로서 수득하였다.

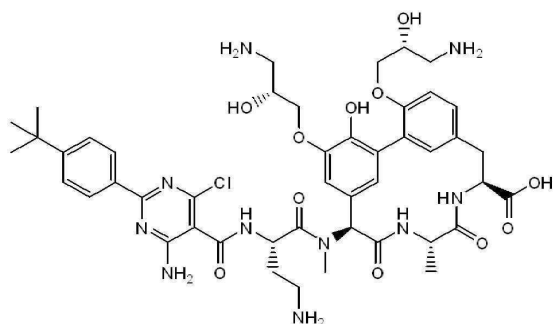
[0546] 단계 3: 1,4-디옥산(6.0mL)과 물(0.60mL)의 혼합물 중 2-(3,3-디메틸부톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(300mg, 0.98mmol), 에틸 2-클로로-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(347mg, 1.03mmol), Pd(dppf)Cl₂(36.0mg, 0.05mmol) 및 Na₂CO₃(312mg, 2.95mmol)의 혼합물을 N₂(15psi)로 퍼징하여 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 여과 후, 20mL 에틸 아세테이트를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 염수(2 x 20mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조시켰다. 조 물질을 컬럼(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 중 0~5% 에틸 아세테이트)으로 정제하여 에틸 2-(6-(3,3-디메틸부톡시)피리딘-3-일)-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(370mg, 78.7%수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0547] 단계 4: 아세트니트릴(4.00mL) 및 물(2.00mL) 중 에틸 2-(6-(3,3-디메틸부톡시)피리딘-3-일)-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(175.0mg, 0.37mmol)의 용액에 세릭 암모늄 니트레이트(802mg, 1.46mmol)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20mL)와 물(20mL) 사이에 구획하였다. 유기층을 염수(2 x 20mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축 건조시켰다. 미정제물을 정제용 TLC(에틸 아세테이트: 석유 에테르 = 1:10, R_f = 0.3)로 정제하여 에틸 4-아미노-2-(6-(3,3-디메틸부톡시)피리딘-3-일)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(100mg, 76.3%수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0548] 단계 5: 메탄올(5.00mL) 및 물(1.00mL) 중 에틸 4-아미노-2-(6-(3,3-디메틸부톡시)피리딘-3-일)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(100mg, 0.28mmol)의 용액에 NaOH(44.6mg, 1.12mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켰다. HCl(1M)로 혼합물을 pH 2로 조정하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 60mL)로 추출하였고 복합된 유기층을 농축하여 4-아미노-2-(6-(3,3-디메틸부톡시)피리딘-3-일)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산(80mg, 86.8%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0549] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(6-(3,3-디메틸부톡시)피리딘-3-일)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에서 설명한 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 9.04(s, 1H), 8.51~8.42(m, 2H), 7.12~6.99(m, 1H), 6.89~6.69(m, 3H), 6.55(s, 1H), 5.27~5.10(m, 1H), 4.83~4.73(m, 2H), 4.53~4.29(m, 3H), 4.18~4.07(m, 3H), 4.05~3.92(m, 1H), 3.67~3.52(m, 1H), 3.44~3.37(m, 1H), 3.36~3.33(m, 1H), 3.29~3.19(m, 2H), 3.18~3.09(m, 2H), 3.07(s, 3H), 3.00~2.91(m, 1H), 2.45(s, 3H), 1.79~1.67(m, 2H), 1.41~1.28(m, 2H), 1.00(s, 9H). LCMS(방법 10~80 AB, ESI): R_T = 1.868분, [M+H]⁺ = 1054.6.

[0550] 실시예 55

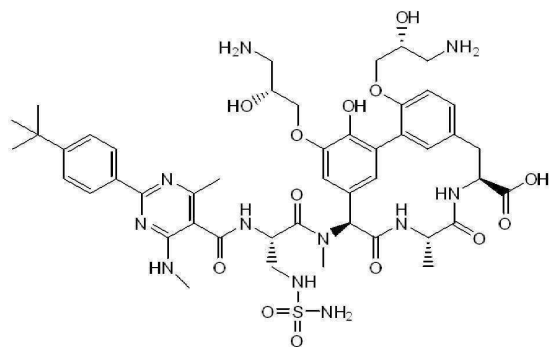


[0551]

[0552] 화합물 14를 화합물 20으로 대체하고 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 실시예 53에 서술된 4-아미노-2-(4-tert-부틸페닐)-6-클로로-피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.87(d, J = 8.0Hz, 1H), 8.30(d, J =

7.7Hz, 1H), 8.15(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.19(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.00(d, J = 8.6Hz, 1H), 6.71(s, 2H), 6.30(s, 1H), 6.25(s, 1H), 4.86 - 4.80(m, 1H), 4.73 - 4.58(m, 2H), 4.20 - 3.96(m, 5H), 3.85 - 3.64(m, 3H), 3.35 - 3.23(m, 1H), 3.15 - 2.77(m, 11H), 2.74 - 2.55(m, 1H), 2.46 - 2.36(m, 2H), 2.40(s, 12H), 2.38 - 2.20(m, 1H), 2.13 - 1.86(m, 2H), 1.28(s, 9H), 1.18(d, J = 7.1Hz, 3H)
LCMS(방법 5-100 AB, 7 min): R_T = 1.63분, $[M+H]^+$ = 963.6

[0553] 실시예 56



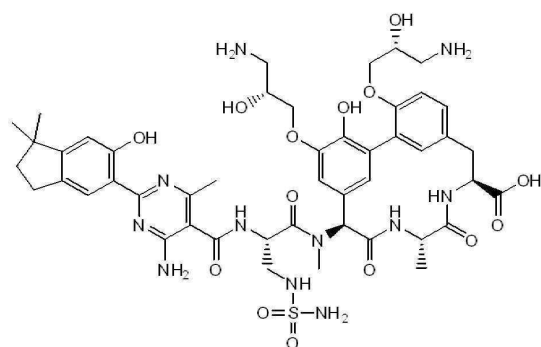
[0554]

[0555] 에탄올(5.00mL) 중 에틸 2-(4-(tert-부틸)페닐)-4-클로로-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(150mg, 0.45mmol), TEA(188uL, 1.35mmol) 및 메틸아민(33.4mg, 0.50mmol)을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(40mL)로 희석하였다. 유기층을 염수(2 x 30mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(석유 에테르 중 10% 에틸 아세테이트, R_f = 0.4)로 정제하여 에틸 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-메틸페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(125mg, 85.0%수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0556] 단계 5: 에틸 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-메틸페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(120mg, 0.37mmol)를 MeOH(10.0mL) 및 물(2.0mL)에 용해시켰다. NaOH(58.6mg, 1.47mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 1M HCl을 사용하여 pH를 pH=3으로 조정하였다. 반응 혼합물은 에틸 아세테이트(50.0mL)와 물(50.0mL) 사이에 구획되었다. 그 다음, 수성 층을 에틸 아세테이트(50.0mL*2)로 추출하였다. 복합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 2-(4-(tert-부틸)페닐)-4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-5-카르복실산(100mg, 91%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0557] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 2-(4-(tert-부틸)페닐)-4-메틸-6-(메틸아미노)피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) 8.38(s, 1H), 8.24(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.50(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.10~7.04(m, 1H), 6.50~6.77(m, 2H), 6.59(s, 1H), 6.48(s, 1H), 5.20~5.16(m, 1H), 4.37~3.97(m, 8H), 3.61~3.58(m, 1H), 3.38~3.35(m, 1H), 3.19~2.98(m, 12H), 2.44(s, 3H), 1.36~1.34(m, 12H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.794분, $[M+H]^+$ = 1022.5.

[0558] 실시예 57

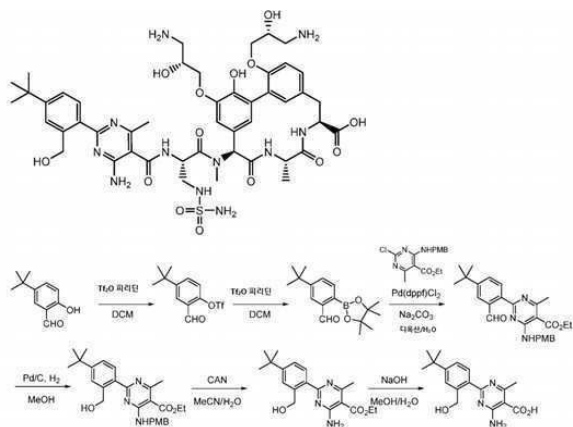


[0559]

[0560] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 실시예 52에 서술된 절차를 사용하여 제조된 4-아미노-2-(6-히드록시-1,1-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로

대체하는, 실시예 1에서 설명한 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ (ppm) 8.47(br s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.02(br s, 1H), 6.88~6.70(m, 3H), 6.65(s, 1H), 6.59(br s, 1H), 6.52(br s, 1H), 5.18(br d, $J = 8$ Hz 1H), 4.44~3.95(m, 8H), 3.6(br d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.43~3.32(m, 1H), 3.26~2.96(m, 9H), 2.86~2.79(m, 2H), 2.44(s, 3H), 1.96~1.88(m, 2H), 1.35(br d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.25(br s, 6H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): $R_T = 0.783$ 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1036.5$.

[0561] 실시예 58



[0562]

[0563]

단계 1: DCM(60mL) 중 5-(tert-부틸)-2-히드록시벤즈알데히드(4.30g, 24.1mmol)의 혼합물에 0℃에서 피리딘(3.89mL, 48.3mmol) 및 트리플산 무수물(6.09mL, 36.2mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL)로 희석하였다. 유기층을 1M HCl(50mL), 포화 NaHCO_3 (50mL) 및 염수(50mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 중 0~20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 4-(tert-부틸)-2-포르밀페닐 트리플루오로메탄설포네이트(4.50g, 60.1%수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0564]

단계 2: DMF(40.0mL) 중 4-(tert-부틸)-2-포르밀페닐 트리플루오로메탄설포네이트(3.90g, 12.6mmol), 비스(피나콜라토)디부소(4.78g, 18.85mmol), 칼륨 아세테이트(3.75g, 37.7mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ (882mg, 1.26mmol)의 혼합물을 80℃에서 N_2 (15psi) 하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 에틸 아세테이트(80mL)로 희석하였다. 유기층을 염수(2 x 100mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 중 0~5% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 조제용-HPLC(아세트오닐트릴 및 물(0.225% 포름산 함유)의 구배를 사용)로 정제하여 5-(tert-부틸)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈알데히드(1.30g, 35.9%수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0565]

단계 3: 1,4-디옥산(10.0mL)과 물(1.0mL)의 혼합 용매 중 5-(tert-부틸)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈알데히드(300mg, 1.04mmol), 에틸 2-클로로-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(402mg, 1.2mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (76.2mg, 0.10mmol) 및 Na_2CO_3 (331mg, 3.12mmol)의 혼합물을 N_2 (15.0psi)로 퍼징하고 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 여과 후, 20mL 에틸 아세테이트를 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 염수(2 x 30mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 농축 건조시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 석유 중 0~5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 2-(4-(tert-부틸)-2-포르밀페닐)-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(220mg, 45.8%수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0566]

단계 4: 메탄올(10.0mL) 중 에틸 2-(4-(tert-부틸)-2-포르밀페닐)-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(220mg, 0.48mmol)의 용액에, 10% Pd/C (101mg, 0.10mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 수소(50psi) 하에 40℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 에틸 2-(4-(tert-부틸)-2-(히드록시메틸)페닐)-4-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(180mg, 81.5%수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0567]

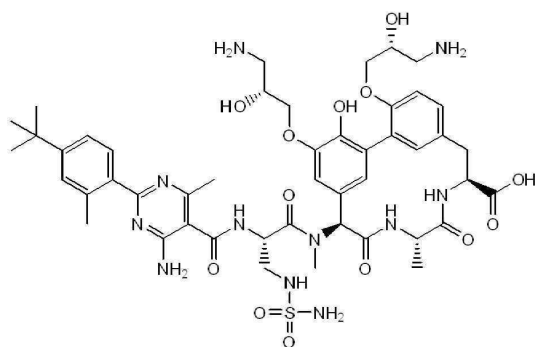
단계 5: 아세트오닐트릴(8.0mL) 및 물(4.0mL) 중 에틸 2-(4-(tert-부틸)-2-(히드록시메틸)페닐)-4-((4-메톡시벤

질)아미노)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(180mg, 0.39mmol)의 용액에 세릭 암모늄 니트레이트(851mg, 1.55mmol)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(40mL)와 물(40mL) 사이에 구획하였다. 유기상을 염수(2 x 40mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축 건조시켰다. 조 물질을 정제용 TLC(에틸 아세테이트:석유 에테르 = 1:10, TLC: 석유 중 15% EtOAc, R_f = 0.3)로 정제하여 에틸 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-(히드록시메틸)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(100mg, 75%수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0568] 단계 6: 메탄올(10.0mL) 및 물(3.0mL) 중 에틸 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-(히드록시메틸)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(100mg, 0.29mmol)의 용액에 NaOH(46.59mg, 1.16mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 메탄올을 제거하였다. 물(20mL)을 혼합물에 첨가하였고, 1M HCl을 사용하여 혼합물을 pH = 2로 조정하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 20mL)로 추출하였다. 복합된 유기층을 농축하여 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-(히드록시메틸)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산(80.0mg, 87.1%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0569] 단계 7: 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-(히드록시메틸)페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 8.42(s, 2H), 7.90(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55~7.48(m, 1H), 7.46(br, 1H), 7.09~7.82(m, 3H), 6.63(s, 1H), 6.50(s, 1H), 5.22~5.19(m, 1H), 4.96~4.26(m, 1H), 4.25(br, 1H), 4.24~4.15(m, 4H), 3.22~3.05(m, 4H), 2.45~2.44(m, 3H), 1.39(s, 12H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.713분, [M+H]⁺ = 1038.5.

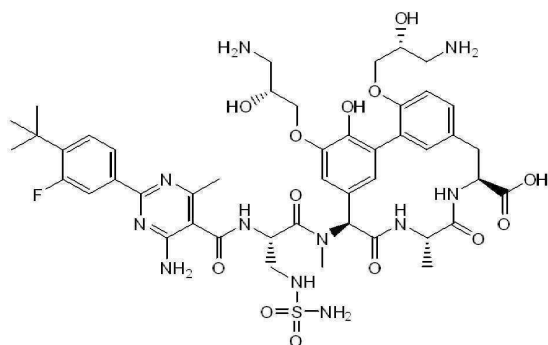
[0570] 실시예 59



[0571]

[0572] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-메틸페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 8.41(s, 1H), 7.49~7.39(m, 1H), 7.36~7.26(m, 2H), 7.18~7.01(m, 1H), 6.94~6.73(m, 3H), 6.67~6.57(m, 1H), 6.49~6.28(m, 1H), 5.23~5.10(m, 1H), 4.74~4.50(m, 2H), 4.45~3.91(m, 6H), 3.66~3.31(m, 3H), 3.26~2.70(m, 8H), 2.52~2.29(m, 6H), 1.42~1.25(m, 12H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.627분, [M+H]⁺ = 1022.8.

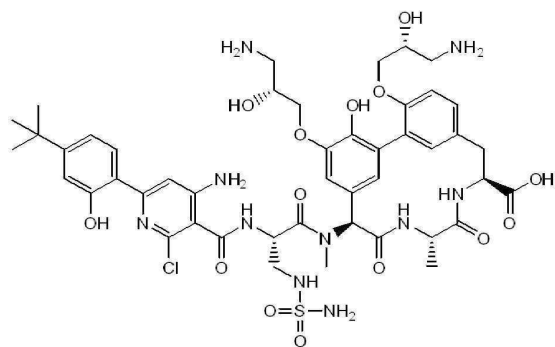
[0573] 실시예 60



[0574]

[0575] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-3-플루오로페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.42(br s, 1H), 7.46~7.36(m, 1H), 7.18~7.00(m, 1H), 6.95~6.72(m, 3H), 6.59(s, 1H), 6.46(s, 1H), 5.23~5.08(m, 1H), 4.80~4.77(m, 2H), 4.50~3.94(m, 6H), 3.68~3.33(m, 3H), 3.29~2.95(m, 8H), 2.47(s, 3H), 1.45~1.31(m, 12H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.774분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1026.6$.

[0576] 실시예 61



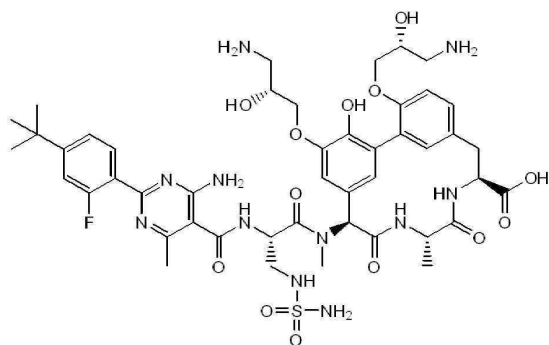
[0577]

[0578] 단계 1: 화염 건조된 질소 세척 플라스크에 DIPEA(16.4mL, 94.17mmol, 2.0당량)를 첨가한 다음 클로로메틸 메틸 에테르(MOMCl)(5.4mL, 70.6mmol, 1.5당량)를 DCM(157mL) 중 5-tert-부틸-2-요오도-페놀(13.0g, 47.08mmol, 1.0당량)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NaHCO_3 용액을 0°C에서 반응 혼합물(40mL)에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 DCM(3 x 40mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 소결 깔때기로 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 헵탄 중 20% EtOAc의 용리와 함께 실리카 겔 패드(800g) 상에서 여과하여 정제하여 4-tert-부틸-1-요오도-2-(메톡시메톡시)벤젠(13.8g, 43.1mmol, 91.5%수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0579] 화염 건조된 질소 세척 플라스크에 4-tert-부틸-1-요오도-2-(메톡시메톡시)벤젠(13.0g, 40.6mmol, 1.0당량) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(28.9mL, 142.11mmol, 3.5당량) 및 무수 THF(203mL)를 첨가하였다. 용액을 -78°C로 냉각시키고 헵탄 중 n-BuLi의 2.5M 용액(48.7mL, 121.8mmol, 3.0당량)을 적가하였으며, 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NaHCO_3 을 -78°C에서 첨가하고면서 플라스크를 실온으로 가온하였고, EtOAc(300mL)로 희석하였다. 상을 분리하고 수성 층을 추가의 EtOAc(2 x 100mL)로 추출하였다. 이어서, 유기층을 염수(2 x 200mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헵탄 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 2-[4-tert-부틸-2-(메톡시메톡시)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(3542mg, 11.061mmol, 27%수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0580] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-tert-부틸벤젠보론산을 2-[4-tert-부틸-2-(메톡시메톡시)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란으로 대체하는 실시예 37에서 제조된 4-아미노-6-((4-tert-부틸)-2-히드록시페닐)-2-클로로-피리딘-3-카르복실산으로 대체하는 실시예 17에서 설명한 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.32(s, 2H), 7.65(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 7.07(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95(dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.89(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.85(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 6.70(s, 1H), 6.36(s, 1H), 6.25(s, 1H), 4.92~4.88(m, 1H), 4.64 - 4.53(m, 1H), 4.11(dd, J = 5.6, 4.7 Hz, 1H), 4.05~3.91(m, 6H), 3.37~3.30(m, 1H), 3.26~3.18(m, 1H), 3.19 - 3.09(m, 1H), 3.02~2.88(m, 6H), 2.86~2.75(m, 2H), 1.24(s, 9H), 1.16(d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS(방법 5-100 AB, 7분): R_T = 2.03분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1043.5$.

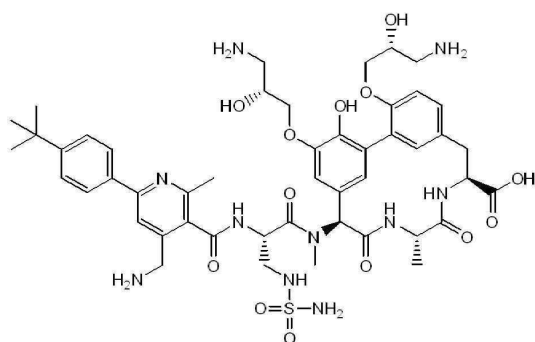
[0581] 실시예 62



[0582]

[0583] 2-(3,3-디메틸부톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘을 2-(4-(tert-부틸)-2-플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란으로 대체하는, 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-플루오로페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산을 실시예 54에 서술된 바와 같이 제조하였다. 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)-2-플루오로페닐)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 7.75~7.69(m, 1H), 7.34~7.26(m, 1H), 7.25~7.17(m, 1H), 7.12~7.01(m, 1H), 6.96~6.73(m, 3H), 6.63~6.54(m, 1H), 6.44(s, 1H), 5.21~5.10(m, 1H), 4.82~4.65(m, 4H), 4.44(s, 1H), 4.32~3.87(m, 6H), 3.66~3.48(m, 1H), 3.42~3.32(m, 1H), 3.25~2.87(m, 8H), 2.49~2.32(m, 3H), 1.39~1.29(m, 12H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.769분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1026.5$.

[0584] 실시예 63



[0585]

[0586] 에틸 6-(4-(tert-부틸)페닐)-4-클로로-2-메틸니코티네이트의 합성을 위한 일반적인 절차는 J. Med. Chem. 2013, 56, 1023-1040의 절차를 이용하여 수행되었다.

[0587] 단계 1: 에틸 4,6-디클로로-2-메틸-피리딘-3-카르복실레이트(966mg, 4.13mmol, 1.05당량) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (227mg, 0.2000mmol, 0.05당량)를 Diglyme(3.6mL)에서 실온에서 15분간 교반하였다. 이어서, 이 현탁액에 IPA(4.2mL) 중 4-tert-부틸벤조산(700mg, 3.93mmol, 1.0당량)을 첨가한 다음 K_2CO_3 (3.64mL, 7.27mmol, 1.85당량)의 2M 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 95°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축시켰다. 포화 수성 NaHCO_3 및 DCM을 반응 혼합물에 첨가하고 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM(2 x 40mL)으로 추출하고 유기층을 합하였다. 이어서, 유기층을 염수(2 x 30mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 에틸 6-(4-tert-부틸페닐)-4-클로로-2-메틸-피리딘-3-카르복실레이트(1.02g, 3.0738mmol, 78.2%수율)를 황색 고체로서 수득하였고, 정제 없이 다음 단계로 진행하였다.

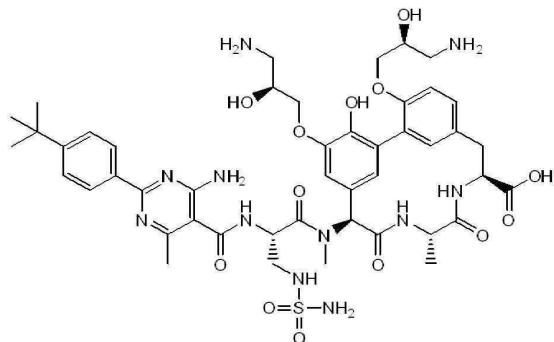
[0588] 단계 2: 화염 건조된 질소-세척된 바이알에 에틸 6-(4-tert-부틸페닐)-4-클로로-2-메틸-피리딘-3-카르복실레이트(350mg, 1.05mmol, 1.0당량) 및 팔라듐 아세테이트(35.5mg, 0.1600mmol, 0.15당량)을 카타크시움 A(113.5mg, 0.3200mmol, 0.3당량)와 첨가하였다. 분말을 에틸렌 글리콜(2.64mL) 및 1,4-디옥산(2.64mL)(1:1)에 용해시키고 용액에 질소 스트림을 살포하였다. 칼륨(tert-부톡시카르보닐아미노)메틸-트리플루오로-보라나이드(1000mg, 4.22mmol, 4.0당량) 및 DIPEA(735uL, 4.22mmol, 4.0당량)를 첨가하였고 현탁액을 오일욕에서 100°C로 가열하였

다. 4시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고 포화 수성 NaHCO_3 및 EtOAc 를 첨가하였다. 상을 분리하고 수성 층을 추가의 EtOAc (2 x 10mL)로 추출하고 유기층을 합하였다. 이어서, 유기층을 염수(2 x 20mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 흑색 잔류물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헵탄 중 0~40% EtOAc)로 정제하여 에틸 4-[(tert-부톡시카르보닐아미노)메틸]-6-(4-tert-부틸페닐)-2-메틸-피리딘-3-카복실레이트(175mg, 0.3399mmol, 32%수율)를 진한 적색 오일로서 수득하였다.

[0589] 단계 3: 자기 교반 막대가 장착된 셉왕 바이알에 에틸 4-[(tert-부톡시카르보닐아미노)메틸]-6-(4-tert-부틸페닐)-2-메틸-피리딘-3-카복실레이트(145mg, 0.3400mmol, 1.0당량)를 첨가하였다. 이를 THF(1.7mL)에 용해시켰다. 그 다음, 수산화리튬의 1.0M 수용액(0.37mL, 0.37mmol, 1.1당량)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 1시간 동안 50°C 로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 감압 하에 농축하여 리튬 4-[(tert-부톡시카르보닐아미노)메틸]-6-(4-tert-부틸페닐)-2-메틸-피리딘-3-카복실레이트(135mg, 0.3388mmol, 99.7%수율)을 황색 발포체/고체로서 수득하였다. 이 염은 다음 단계에서 그대로 사용되었다.

[0590] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카복실산을 리튬 4-[(tert-부톡시카르보닐아미노)메틸]-6-(4-tert-부틸페닐)-2-메틸-피리딘-3-카복실레이트로 대체하는, 실시예 1에서 설명한 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 7.94(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84(s, 1H), 7.52(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.99(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.28(s, 1H), 6.14(s, 1H), 5.09-5.03(m, 1H), 4.71-4.58(m, 2H), 4.18-3.91(m, 9H), 3.90-3.75(m, 2H), 3.41-3.22(m, 1H), 3.12-2.95(m, 3H), 2.85-2.77(m, 4H), 2.54(s, 3H), 2.39(s, 12H), 1.27(s, 9H), 1.21 - 1.11(m, 3H). LCMS(방법 5-100 AB, 7분): R_T = 1.48분, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 1021.6.

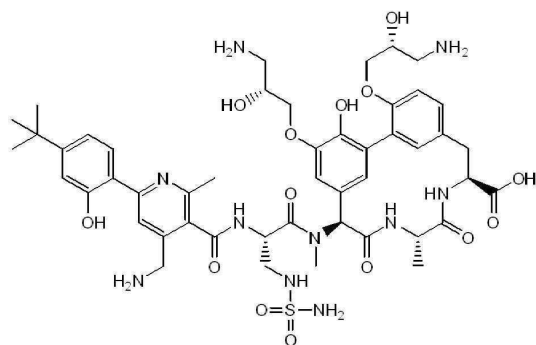
[0591] 실시예 64



[0592]

[0593] 단계 3에서의 tert-부틸(5R)-5-[(3-니트로페닐)술폰닐옥시메틸]-2-옥소-옥사졸리딘-3-카복실레이트를 tert-부틸(5S)-5-[(3-니트로페닐)술폰닐옥시메틸]-2-옥소-옥사졸리딘-3-카복실레이트로 대체하는, 실시예 50에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.98 - 8.90(m, 1H), 8.40 - 8.31(m, 1H), 8.12(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.62(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.21(d, J = 7.3Hz, 1H), 7.04(d, J = 8.6Hz, 1H), 6.76 - 6.67(m, 2H), 6.30(s, 1H), 6.21(s, 1H), 5.00-4.96(m, 1H), 4.74 - 4.62(m, 2H), 4.14 - 3.95(m, 5H), 3.93 - 3.82(m, 1H), 3.40 - 3.24(m, 2H), 3.18 - 2.93(m, 4H), 2.92 - 2.83(m, 4H), 2.82 - 2.75(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.37(s, 9H), 1.31(s, 9H), 1.22 - 1.15(m, 3H). LCMS(방법 5-100 AB, 7분): R_T = 1.67분, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 1008.6.

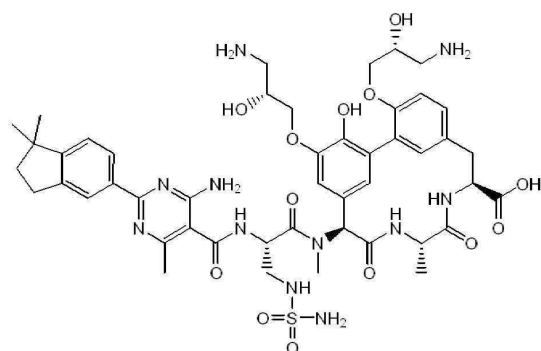
[0594] 실시예 65



[0595]

[0596] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-(아미노메틸)-6-(4-(tert-부틸)-2-히드록시페닐)-2-메틸니코틴산으로 대체함으로써, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 4-tert-부틸벤젠보론산을 2-[4-tert-부틸-2-(메톡시메톡시)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란으로 대체하는, 실시예 63에 서술된 바와 같이 4-(아미노메틸)-6-(4-(tert-부틸)-2-히드록시페닐)-2-메틸니코틴산을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, DMSO- D_2O) δ 8.32(s, 2H), 8.07(s, 1H), 7.93(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.08(d, J = 8.8Hz, 1H), 6.99(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.94 - 6.87(m, 2H), 6.74(s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.37(s, 1H), 6.25(s, 1H), 5.08(dd, J = 8.8, 4.6Hz, 1H), 4.66 - 4.58(m, 1H), 4.21 - 4.12(m, 1H), 4.09 - 3.88(m, 6H), 3.85(s, 2H), 3.39 - 3.29(m, 1H), 3.27 - 3.19(m, 1H), 3.17 - 3.08(m, 1H), 3.06 - 2.76(m, 8H), 2.54(s, 3H), 1.27(s, 9H), 1.22 - 1.15(m, 3H). LCMS(방법 5-100 AB, 7분): R_T = 1.68분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1037.6$.

[0597] 실시예 66



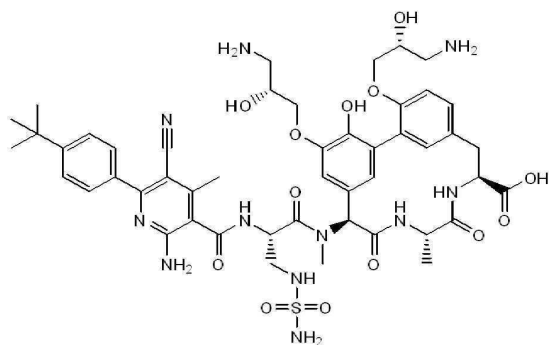
[0598]

[0599] 5-브로모-1,1-디메틸-2,3-디히드로-1H-인텐의 합성을 위한 일반적인 절차는 Chem. Ber. 1985, 118, 1050의 절차를 이용하여 수행되었다.

[0600] 단계 1: 화염 건조된 질소 세척된 플라스크에 티타늄(IV) 클로라이드(1.71mL, 15.64mmol, 2.2당량) 및 DCM(14.2mL)을 첨가하였다. 용액을 -30℃로 냉각시키고 5분 동안 교반하였다. 그 다음, 디메틸아연, 톨루엔 중 1M(15.64mL, 15.64mmol, 2.2당량)을 적가하고 반응물을 30분 동안 교반하였다. 그 다음, 5-브로모-1-인단은 (1500mg, 7.11mmol, 1.0당량)을 -30℃에서 실온으로 밤새 교반한 슬러리에 한 부분으로 첨가하였다. 이어서, 반응물을 0℃로 냉각시키고 얼음큐브를 조금씩 첨가한 다음 NaHCO_3 를 첨가하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하였고, 고체를 따라내고 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(3 x 40mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 DCM에 희석하고 실리카겔 패드(200g)로 여과하였다. 헥산 중 50% EtOAc로 실리카겔을 세척하였다. 용액을 건조 상태로 증발시켜 조 5-브로모-1,1-디메틸-인단(1495mg, 6.6409mmol, 93.4%수율)을 반투명 오일로서 제공하였고, 추가 정제 없이 다음 단계로 진행하였다.

[0601] 단계 2: 화염 건조된 질소 세척된 바이알에 5-브로모-1,1-디메틸-인단(1500mg, 6.66mmol, 1.0당량) 및 비스(피나콜라토)디붕소(3384mg, 13.33mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 고체를 무수 톨루엔(22mL)에 용해시키고 용액에 15분 동안 질소를 살포하였다. KOAc(2.59g, 19.99mmol, 3.0당량)를 첨가한 다음 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (272mg, 0.330mmol, 0.05당량)를 첨가하였다. 바이알을 마이크로파 캡으로 밀봉한 다음, 용액을 100℃로 가열하고 밤새

[0608] 실시예 68



[0609]

[0610] 단계 1: 1,4-디옥산(58mL) 중 4-*t*-부틸벤젠보론산(1150mg, 6.46mmol, 1당량)의 혼합물에 메틸 2-아미노-4,6-디클로로-피리딘-3-카르복실레이트(1571mg, 7.11mmol, 1.1당량), Pd(PPh₃)₄(373mg, 0.32mmol, 0.05당량), K₃PO₄(2057mg, 9.69mmol, 1.5당량), H₂O(5mL)를 첨가하였고, N₂ 기체로 탈기하였다. 60℃에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화 수성 NaHCO₃(25mL)으로 퀀칭하고 회석한 다음 EtOAc(3x75mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 셀라이트 상에서 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헵탄 중 10~50% EtOAc)로 정제하여 메틸 2-아미노-4,6-디클로로-피리딘-3-카르복실레이트(1510mg, 4.74mmol, 73%수율)를 노란색 고체로서 수득하였다.

[0611] 단계 2: N₂ 탈기된 1,4-디옥산(7.8419mL) 중 메틸 2-아미노-6-(4-*tert*-부틸페닐)-4-클로로-피리딘-3-카르복실레이트(500mg, 1.57mmol, 1당량), 메틸보론산(282mg, 4.71mmol, 3당량), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 디클로로팔라듐(II)(115mg, 0.16mmol, 0.1당량) 및 K₃PO₄(999mg, 4.71mmol, 3당량)의 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NaHCO₃(10mL)으로 퀀칭하고 회석한 다음 EtOAc(3x50mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 상기 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헵탄 중 10~50% EtOAc)로 정제하여 메틸 2-아미노-6-(4-*tert*-부틸페닐)-4-메틸-피리딘-3-카르복실레이트(342mg, 1.15mmol, 73%수율)를 노란색 고체로서 수득하였다.

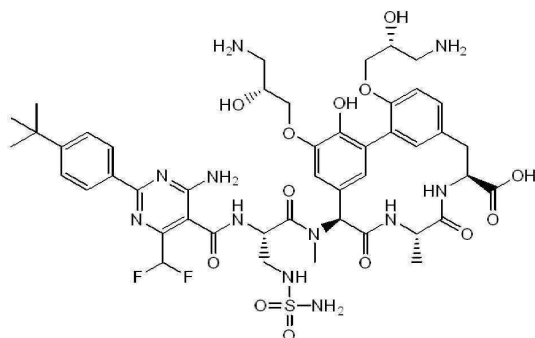
[0612] 단계 3: N-요오도숙신이미드(396mg, 1.76mmol, 1.5당량)를 DMF(12mL) 중 메틸 2-아미노-6-(4-*tert*-부틸페닐)-4-메틸-피리딘-3-카르복실레이트(350mg, 1.17mmol, 1당량)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 30시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 NaHCO₃(20mL)으로 퀀칭하고 회석한 다음 EtOAc(3x50mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헵탄 중 0~80% EtOAc)로 정제하여 메틸 2-아미노-6-(4-*tert*-부틸페닐)-5-요오도-4-메틸-피리딘-3-카르복실레이트(279mg, 0.66mmol, 56%수율)를 주황색 고체로서 수득하였다.

[0613] 단계 4: N₂ 탈기된 DMA(4.7mL) 중 메틸 2-아미노-6-(4-*tert*-부틸페닐)-5-요오도-4-메틸-피리딘-3-카르복실레이트(200mg, 0.47mmol, 1당량)의 혼합물에 ZnCN₂(166mg, 1.41mmol, 3당량)을 첨가하였고, XPhos Pd G3(74mg, 0.09mmol, 0.2당량)을 첨가하기 전에 N₂를 다시 탈기하였다. 120℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응을 NaHCO₃(10mL)로 퀀칭하고 회석한 다음 EtOAc(3x50mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 셀라이트 상에서 여과하고, 감압하에 농축하여 메틸 2-아미노-6-(4-*tert*-부틸페닐)-5-시아노-4-메틸-피리딘-3-카르복실레이트(104mg, 0.32mmol, 68%수율)를 주황색 고체로서 수득하였다. 상기 고체를 정제 없이 다음 단계를 위해 그대로 사용하였다.

[0614] 단계 5: 수성 LiOH 1M(3.22mL, 3.22mmol, 10당량)을 THF(3.2mL) 중 메틸 2-아미노-6-(4-*tert*-부틸페닐)-5-시아노-4-메틸-피리딘-3-카르복실레이트(104mg, 0.32mmol, 1당량)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 22℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NaCl(10mL)으로 퀀칭한 다음, EtOAc(3x50mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 감압하에 농축하여 [2-아미노-6-(4-*tert*-부틸페닐)-5-시아노-4-메틸-피리딘-3-카보닐]옥시리튬(101mg, 0.32mmol, 99%수율)을 황색 고체로서 수득하였다. 상기 고체를 정제 없이 다음 단계를 위해 그대로 사용하였다.

[0615] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 [2-아미노-6-(4-tert-부틸페닐)-5-시아노-4-메틸-피리딘-3-카르보닐]옥실리튬으로 대체하는, 실시예 1에서 설명한 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 8.35(s, 1H), 7.68(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73(d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.37(s, 1H), 6.26(s, 1H), 4.95 - 4.91(m, 1H), 4.63 - 4.58(m, 1H), 4.14 - 4.07(m, 1H), 4.06 - 3.91(m, 5H), 3.38 - 3.34(m, 1H), 3.26 - 3.22(m, 1H), 3.15 - 3.11(m, 1H), 3.01 - 2.90(m, 4H), 2.87 - 2.76(m, 2H), 2.70-2.66(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.34-2.32(m, 2H), 1.30(s, 9H), 1.22 - 1.14(m, 3H). LCMS(방법 5-100 AB, 7분): R_T = 2.33분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1032.6$.

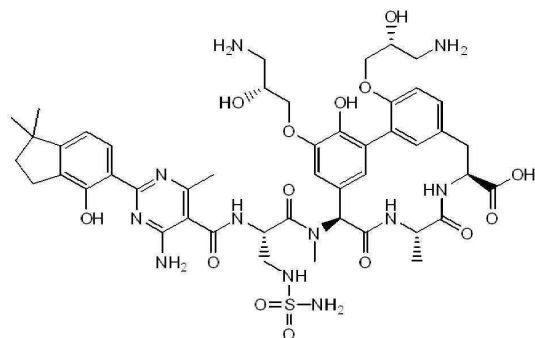
[0616] 실시예 69



[0617]

[0618] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 4-아미노-2-(4-(tert-부틸)페닐)-6-(디플루오로메틸)피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.29(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11~6.96(m, 1H), 6.90~6.80(m, 2H), 6.79~6.69(m, 2H), 6.66~6.56(m, 1H), 6.53~6.41(m, 1H), 5.22~5.12(m, 1H), 4.82~4.80(m, 2H), 4.43~4.29(m, 5H), 3.63~3.53(m, 1H), 3.49~3.40(m, 1H), 3.38~3.34(m, 2H), 3.28~3.24(m, 2H), 3.24~3.12(m, 3H), 3.06(s, 3H), 3.01~2.90(m, 2H), 1.43~1.28(m, 12H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.825분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1044.4$.

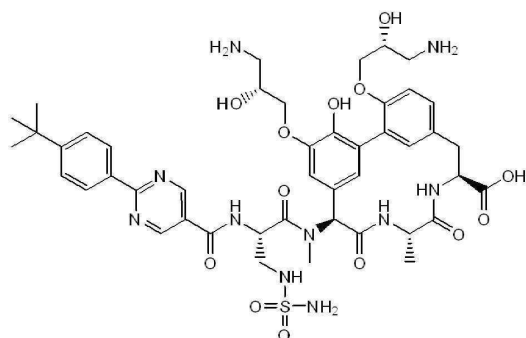
[0619] 실시예 70



[0620]

[0621] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 실시예 52에 서술된 절차를 사용하여 제조된 4-아미노-2-(4-히드록시-1,1-디메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-6-메틸피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에서 설명한 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.41(br s, 1H), 8.2(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05(br s, 1H), 6.93~6.73(m, 3H), 6.7(d, J = 8 Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 6.5(br s, 1H), 5.23~5.13(m, 1H), 4.8(br s, 1H), 4.43(br s, 1H), 4.27~3.97(m, 6H), 3.66~3.54(m, 1H), 3.41~3.32(m, 1H), 3.28~2.98(m, 9H), 2.89~2.81(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.00~1.91(m, 2H), 1.36(br d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.26(s, 6H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.795분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1036.5$.

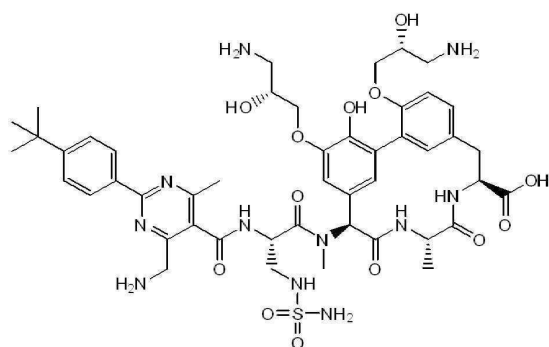
[0622] 실시예 71



[0623]

[0624] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 2-(4-(tert-부틸)페닐)피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 9.21~9.13(m, 2H), 8.47~8.25(m, 3H), 7.55~7.49(m, 2H), 7.10~6.35(m, 5H), 4.30~3.37(m, 10H), 3.25~2.74(m, 8H), 1.39~1.36(m, 12H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_T = 0.814분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 979.6$.

[0625] 실시예 72



[0626]

[0627] 단계 1: 구리(II) 아세틸아세토네이트(237mg, 0.905mmol)를 DCM(12.1mL) 중 tert-부틸 아세토아세테이트(3.0mL, 18.1mmol) 및 에틸 시아노포르메이트(1.8mL, 18.2mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헵탄 중 0~60% EtOAc)로 정제하여 01-tert-부틸 04-에틸(E)-2-아세틸-3-아미노-부트-2-엔디오에이트(1.73g, 37.2%수율)를 짙은 회색 오일(2개의 기하 이성질체의 혼합)로서 수득하였다.

[0628]

단계 2: 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘(1.69mL, 13.5mmol)을 DCM(13.4mL) 중 01-tert-부틸 04-에틸(E)-2-아세틸-3-아미노-부트-2-엔디오에이트(1.73g, 6.72mmol), 및 4-tert-부틸벤즈아미딘(1.30g, 7.40mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 1M 수성 KHSO_4 로 키텅하였다. 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 유기층을 합하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, DCM 중 0~10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물 5-tert-부톡시카르보닐-2-(4-tert-부틸페닐)-6-메틸-피리미딘-4-카르복실산(1.21g, 48.6%수율)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[0629]

단계 3: 이소부틸 클로로포르메이트(501 μL , 3.86mmol)를 THF(35mL) 중 5-tert-부톡시카르보닐-2-(4-tert-부틸페닐)-6-메틸-피리미딘-4-카르복실산(1.30g, 3.51mmol) 및 트리에틸아민(538 μL , 3.86mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 0°C로 냉각시켰다. 수소화붕소리튬(255mg, 12.3mmol)을 첨가하였고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 30분 동안 교반하였다. MeOH(10mL)를 0°C에서 첨가한 다음 포화 수성 NH_4Cl 을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온하고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, DCM 중 0~10% MeOH)로 정제하여 tert-부틸 2-(4-tert-부틸페닐)-4-(히드록시메틸)-6-메틸-피리미딘-5-카복실레이트(679mg, 54.3%수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0630]

단계 4: 사브롬화탄소(444mg, 1.34mmol), 트리페닐포스핀(367mg, 1.40mmol) 및 아지드화나트륨(396mg,

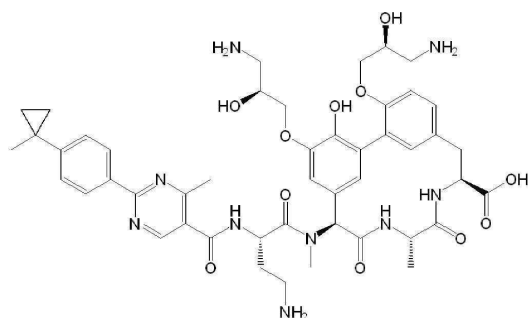
6.09mmol)을 DMF(8.1mL) 중 tert-부틸 2-(4-tert-부틸페닐)-4-(히드록시메틸)-6-메틸-피리미딘-5-카르복실레이트(434mg, 1.22mmol)의 용액으로 첨가하였다. 이어서, 트리에틸아민(373 μ L, 2.68mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 사브롬화탄소(444mg, 1.34mmol), 트리페닐포스핀(367mg, 1.40mmol) 및 트리에틸아민(373 μ L, 2.68mmol)의 추가 부분들을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 포화 수성 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헥산 중 0~20% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 4-(아지도메틸)-2-(4-tert-부틸페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카복실레이트(315mg, 67.8%수율)를 노란색 오일로서 수득하였다.

[0631] 단계 5: Fmoc 클로라이드(384mg, 1.49mmol) 및 탄산나트륨(182mg, 1.71mmol)을 에탄올(8.7mL) 중 tert-부틸 4-(아지도메틸)-2-(4-tert-부틸페닐)-6-메틸-피리미딘-5-카르복실레이트(436mg, 1.14mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 5분 동안 퍼징한 다음 탄소 상의 팔라듐(10% 로딩) 55% 습윤(122mg, 0.114mmol)을 첨가하였다. 반응물을 5분 동안 H₂로 퍼징한 다음, H₂(1 atm) 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 N₂로 퍼징하였다. 탄산나트륨(121mg, 1.14mmol) 및 Fmoc 클로라이드(147mg, 0.568mmol)의 추가 부분들을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 MeOH로 세척한 다음, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100~200 메쉬, 헥산 중 0~30% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 2-(4-tert-부틸페닐)-4-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)메틸]-6-메틸-피리미딘-5-카복실레이트(487mg, 73.8%수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0632] 단계 6: 트리플루오로아세트산(6.5mL)을 DCM(13mL) 중 tert-부틸 2-(4-tert-부틸페닐)-4-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)메틸]-6-메틸-피리미딘-5-카르복실레이트(487mg, 0.843mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(C-18, 10mM 수성 NH₄HCO₂ 중 5~70% 아세토니트릴)로 정제하여 2-(4-tert-부틸페닐)-4-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-메틸]-6-메틸-피리미딘-5-카르복실산(303mg, 68.9%수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0633] 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 2-(4-tert-부틸페닐)-4-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-메틸]-6-메틸-피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는, 실시예 1에 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO+H₂O) δ 8.40(d, J = 8.4Hz, 2H), 8.34(s, 2H), 7.55(d, J = 7.8Hz, 2H), 7.09 - 7.00(m, 1H), 6.93 - 6.85(m, 1H), 6.77 - 6.71(m, 1H), 6.68(s, 1H), 6.38(s, 1H), 6.26(s, 1H), 5.13 - 5.05(m, 1H), 4.62(q, J = 5.6Hz, 1H), 4.18 - 3.85(m, 9H), 3.39 - 3.30(m, 2H), 3.28 - 3.18(m, 1H), 3.18 - 3.09(m, 1H), 3.08 - 2.75(m, 7H), 2.55(s, 3H), 1.32(s, 9H), 1.17(d, J = 6.7Hz, 3H). LCMS(방법 5-100 AB, 7분): R_T = 1.46분, [M+H]⁺ = 1022.5.

[0634] 실시예 73

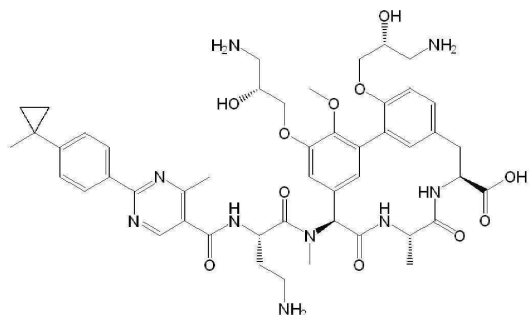


[0635]

[0636] 실시예 17의 화합물 10을, 단계 3의 tert-부틸(5R)-5-[(3-니트로페닐)술포닐옥시메틸]-2-옥소-옥사졸리딘-3-카르복실레이트를 tert-부틸(5S)-5-[(3-니트로페닐)술포닐옥시메틸]-2-옥소-옥사졸리딘-3-카르복실레이트로 대체하고, 1-(4-(tert-부틸)페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산을 실시예 5에 서술된 바와 같이 제조된 4-메틸-2-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)피리미딘-5-카르복실산으로 대체하는 절차 C에 서술된 화합물 10으로 대체하는 실시예 1의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, DMSO+D₂O) δ 8.91(d, J = 7.1Hz, 1H), 8.79(s, 1H), 8.30(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.36(d, J = 8.6Hz, 2H), 7.20(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.04(d, J = 8.5Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 6.72(s, 1H), 6.31(s, 1H), 6.25(s, 1H), 4.95 - 4.88(m, 1H), 4.74 -

4.61(m, 2H), 4.14 - 4.05(m, 1H), 4.05 - 3.95(m, 4H), 3.92 - 3.85(m, 1H), 3.33 - 3.25(m, 1H), 3.13 - 2.75(m, 10H), 2.62(s, 3H), 2.38(s, 15H), 2.12 - 1.92(m, 2H), 1.42(s, 3H), 1.18(d, J = 6.7Hz, 3H), 0.96 - 0.89(m, 2H), 0.88 - 0.82(m, 2H). LCMS(방법 5-100 AB, 7분): $R_T = 1.45$ 분, $[M+H]^+ = 926.6$.

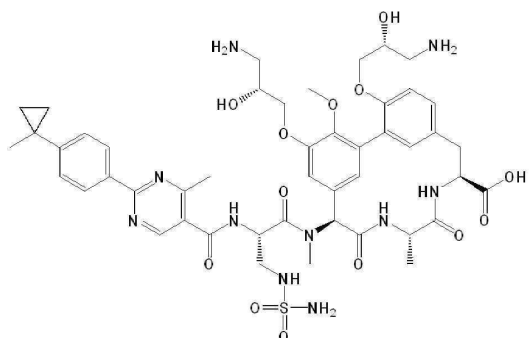
[0637] 실시예 74



[0638]

[0639] 일반 절차 B를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.83(s, 1H), 8.35(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20~7.14(m, 1H), 7.03~6.91(m, 2H), 6.82(s, 1H), 6.61(s, 1H), 6.47(s, 1H), 5.18~5.06(m, 1H), 4.84~4.76(m, 2H), 4.61~4.50(m, 1H), 4.35~3.92(m, 6H), 3.60(s, 3H), 3.26~3.00(m, 10H), 2.77~2.67(m, 3H), 2.38~2.12(m, 2H), 1.47(s, 3H), 1.37(d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97~0.91(m, 2H), 0.89~0.81(m, 2H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): $R_T = 0.764$ 분, $[M+H]^+ = 940.4$.

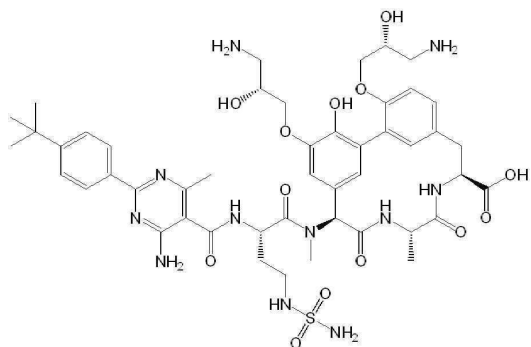
[0640] 실시예 75



[0641]

[0642] 일반 절차 B를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.46(br s, 1H), 8.21(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40~7.20(m, 1H), 7.11(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91~6.83(m, 1H), 6.80(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.57(s, 1H), 5.24~5.17(m, 1H), 4.85~4.78(m, 2H), 4.46~4.39(m, 1H), 4.38~4.28(m, 1H), 4.27~4.20(m, 2H), 4.19~4.10(m, 2H), 4.09~3.94(m, 3H), 3.70~3.56(m, 2H), 3.55~3.45(m, 3H), 3.43~3.34(m, 1H), 3.25~3.12(m, 2H), 3.10(s, 3H), 3.08~2.94(m, 3H), 2.49(s, 3H), 1.41~1.31(m, 12H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): $R_T = 0.636$ 분, $[M+H]^+ = 1022.6$.

[0643] 실시예 76



[0644]

[0645] 일반 절차 B를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.34(br s, 1H), 8.20(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12(d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.94~6.79(m, 3H), 6.60(s, 1H), 6.50(s, 1H), 5.15~5.03(m, 1H), 4.83~4.72(m, 1H), 4.52~4.42(m, 1H), 4.26~4.02(m, 6H), 3.28~3.00(m, 11H), 2.47(s, 3H), 2.23~2.06(m, 1H), 2.03~1.85(m, 1H), 1.39~1.34(m, 12H). LCMS(방법 5-95 AB, ESI): R_t = 0.767분, $[M+H]^+ = 1022.6$.

[0646] 생물학적 분석

[0647] 실시예 B1: LepB 분석

[0648] 각 화합물의 시험관내 항균 활성은 임상 및 실험실 표준 연구소(CLSI)에서 승인한 배양액 미량-희석 기술을 사용하여 최소 억제제 농도(MIC)를 측정하여 결정했다(호기적으로 증식하는 박테리아에 대한 희석 항균제 감수성 시험 방법; 승인된 표준 - 제8판. CLSI 문서 M07-A8. 웨인, 펜실베니아: 임상 및 실험실 표준; 2009). 항균 활성은 각각 E.coli 균주인 Escherichia coli strain ATCC 25922(E. coli), Klebsiella pneumoniae ATCC 700603(K. pneumoniae), Acinetobacter baumannii ATCC 17978(A. baumannii), 및 Pseudomonas aeruginosa PA01(P.aeruginosa)이며, 이들 각각은 임상적으로 관련된 그람-음성 종들을 대표한다. 세포를 Mueller Hinton Agar 플레이트에 접종하고 37°C에서 16~18시간 동안 성장시켰다. 접종용 현탁액은 세포를 1mL의 시험 배지(Mueller Hinton II 양이온 조정 배지)로 끌어내고 0.01의 최종 OD 600nm로 희석하여 제조했다.

[0649] 시험 화합물은 DMSO에서 64ug/ml 농도로 제조되었다. 화합물을 여러 상이한 희석 형식으로 시험했다. 프로토콜 1에서, 화합물 스톱을 64 $\mu\text{g/ml}$ 농도의 테스트 배지에 희석하였고, 96웰 U 바닥 미세역가 접시의 동일한 배지에서 총 10개의 화합물 농도에 대해 연속 2배 희석을 수행했다. 프로토콜 2에서, 화합물 스톱을 4 $\mu\text{g/ml}$ 농도의 테스트 배지에 희석하였고, 96웰 U 바닥 미세역가 접시의 동일한 배지에서 총 10개의 화합물 농도에 대해 연속 2배 희석을 수행했다. 프로토콜 3에서, 화합물 스톱을 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 농도의 테스트 배지에 희석하였고 전술한 바와 같이 연속 2배 희석을 수행했다. 프로토콜 4에서, 화합물 스톱을 0.13 $\mu\text{g/mL}$ 농도의 테스트 배지에 희석하였고 전술한 바와 같이 연속 2배 희석을 수행했다. 접종 현탁액을 시험 화합물의 2배 연속 희석액에 OD 600nm의 최종 밀도가 0.0005가 되도록 첨가하였고 35°C에서 22시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후 플레이트를 육안으로 검사하였고 박테리아 성장을 완전히 방지하는 시험 화합물의 최저 농도를 상기 MIC로 기록했다. 혈장 단백질의 존재하에서 항균 활성을 평가하기 위해, 50% 혈청이 보충된 성장 배지에서 상기 MIC 또한 측정하였다. 50% v/v Mueller Hinton II 양이온 조정 브로스과 50% v/v 마우스 멸균 여과 혈청(Equitech-Bio)의 혼합물이 100% Mueller Hinton II 양이온 조정 브로스 대신 사용되었다는 점을 제외하고는, 표준 MIC 분석에 대해 전술한 내용과 동일한 프로토콜을 사용하여 박테리아 접종물 및 시험 화합물 희석 플레이트를 제조했다. 해당 결과는 표 3에 나열되어 있다(MIC, IC50 마이크로몰값).

[0650] 실시예 B2: 산소 소모량 측정

[0651] 간 미토콘드리아의 분리(Isolation)

[0652] 수컷 Sprague-Dawley 쥐(8-10주령)는 이산화탄소 과다 복용으로 안락사되었다. 신속하게 간을 절제하였고 분리 과정 전에는 얼음처럼 냉각된 인산완충식염수(PBS)에 넣었다. MitoCheck® Mitochondrial Isolation Kit(Cayman Chemical #701010, Ann Arbor, MI)를 사용하여 제조업체의 지침에 따라 미토콘드리아를 분리했다.

요약하면, 약 10~14g의 간 조직을 가위를 사용하여 잘게 다지고, 얼음처럼 냉각된 PBS로 반복적으로 세척한 다음 Mito Isolation Buffer로 세척했다. 40mL 다운스 균질화기 및 매끄러운 유리 분쇄기에서 30mL 미토 균질화 완충액으로 상기 다진 조직을 균질화하였다. 균질물을 2개의 깨끗한 30mL 폴리카보네이트 튜브로 분할하고 1,000 x g, 4° C에서 3분 동안 원심분리했다. 상층액을 10분 동안 10,000 x g, 4 °C에서 추가로 원심분리하였다. 상층액을 버리고 미토콘드리아 펠렛을 유리 교반 막대를 사용하여 Mito Isolation Buffer에 현탁하였고 사용할 때까지 얼음 위에 보관했다. 미토콘드리아의 단백질 농도는 비신코닌산 단백질 분석 키트 (Thermo Scientific, Waltham, MA)를 사용하여 결정되었다.

[0653] 산소 소모량 측정

[0654] 산소 소비는 Will et al., "Analysis of mitochondrial function using phosphorescent oxygen-sensitive probes," Nature Protocols Vol.1(6)(2006) 2563에 필수적으로 기재된 대로 모니터링되었다. 간략히 설명하면, 분리된 미토콘드리아(억제제 식별을 위한 50 µg 미토콘드리아 단백질/미토콘드리아 호흡의 상태 3(S3), 언커플러 식별을 위한 100 µg/S2)를 1% DMSO를 포함하는 25 µl의 측정 완충액(MB: 250mM 수크로스, 15mM KCl, 1mM EGTA, 5mM MgCl₂, 30mM K₂HPO₄, pH 7.4)으로 얼음 위에서 1시간 인큐베이션한 다음에, 산소에 민감한 인광 염료 (MitoXpress Xtra, Agilent, Santa Clara, CA)를 포함하는 기질 혼합물 25 µl, 글루타메이트(25mM, G1626, Sigma, St. Louis, MO), 말산(25mM, M6413, 시그마), ADP(3.3mM, A2754, Sigma, 미토콘드리아 호흡의 S3 전용), 무지방산 BSA(0.1%, A0281, Sigma) 및 복합 II 특이적 억제제 TTFA(2 µM, T27006, 글루타메이트/말레이트를 사용한 복합 I-미토콘드리아 호흡 평가를 위한 Sigma)와 검은색 벽/투명 바닥 384웰 플레이트에서 혼합한다. 상기 혼합물을 Viaflo 384-채널 피펫(Integra, Hudson, NH)을 사용하여 HS 광유(Agilent)로 덮었다. 산소 소비량은 분광 형광계(FLUOstar Omega, BMG Labtech, Cary, NC)를 사용하여 30° C에서 30분 동안 측정하였다. S3에서, 0% 및 100% 억제제를 정의하기 위해 DMSO 비히클 대조군 및 안티마이신 A(10 µM)를 사용하였다. S2에서, 0% 및 100% 분리(uncoupling)를 정의하기 위해 DMSO 비히클 및 FCCP(0.5-1 µM)를 각각 사용하였다. 일반적으로 0~12분(S3) 또는 0~24분(S2) 범위의 곡선 아래 면적이 계산에 사용했다. IC₅₀ 또는 UC₅₀(uncoupling 농도), 산소 소비의 50% 억제 또는 최대 (uncoupling) 활성화를 유발하는 농도를 사용하여 실험 품질을 평가했다. 데이터는 µM(50 µg(S3) 또는 100 µg(S2) 미토콘드리아 단백질당)으로 표시하였다. IC₅₀:<100 µM(S3) 및/또는 UC₅₀:<200 µM(S2) 화합물은 미토콘드리아 독성에 대한 고위험으로 간주되었다. 억제 및/또는 분리에서 25~50% 변화를 갖는 화합물은 중간 위험으로 분류되었는데, 이는 >25% 변화를 갖는 화합물을 반응자로 간주하기 때문이다.

[0655] 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 독성은 다른 유형의 치료제 형태의 유망한 잠재적 항생제가 되는 것에 문제를 야기한다. 미토콘드리아 산소 소비율(OCR) 분석은 강력한 항생제로 발생할 수 있는 잠재적 내장 독성 문제에 대한 신뢰성 있는 지표로 간주된다. 본 발명의 카르복실레이트 화합물은 미토콘드리아 산소 소비율(OCR) 분석에서 종래 기술 "글리신 니트릴" 아틸로마이신 유사체(예를 들어, WO 2018/149419 참조)보다 기대 이상으로 낮은 독성을 나타낸다. 대상 화합물은 일반적으로 그러한 화합물과 비교하여 훨씬 더 나은 OCR IC₅₀ 값을 나타낸다. 본 발명의 화합물에 대한 예시적인 OCR 값은 표 3에 제시되어 있다.

표 3

[0656]

Ex. #	미토콘드리아 산소 소비율 IC ₅₀ (µM)
2	261
7	>250
8	28
14	>250
16	33
18	119
19	>250
20	>250
23	22
24	>200
27	20
28	>250
30	>250
32	>100
38	>100

43	>100
44	44
47	>100
50	>100
62	>100
64	>100
66	69
69	44
70	48
72	>200

[0657] 본 발명의 화합물은 그람-음성 박테리아에 대해 효과적이며, 비-발효 박테리아에 대해 매우 효과적이다. 혈청 기반 분석은 생리학적 조건 하에서 항생제로서의 화합물 성능을 더 정확하게 나타내므로, "브로스" 및 혈청 기반 분석 모두에서 각각의 화합물에 대해 MIC 값이 판단되었다. *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* 및 *Acinetobacter baumannii*에 대한 대표적인 화합물의 혈청 MIC 값은 표 4에 나와 있다.

표 4

[0658]

Ex. #	<i>E. coli</i> 25922 혈청 MIC (μ M)	<i>K. pneumoniae</i> 700603 혈청 MIC (μ M)	<i>P. aeruginosa</i> 01 혈청 MIC (μ M)	<i>A. baumannii</i> 17978 혈청 MIC (μ M)
1	3	1.5	16	24
2	0.5	0.5	3.3	11
3	0.5	0.5	4	12
4	1	0.75	12	24
5	0.63	0.88	20	12
6	0.75	0.75	16	16
7	0.42	0.46	4.3	9.3
8	0.38	0.5	7	16
9	6	1.5	32	32
10	0.5	1	32	32
11	4	4	64	16
12	2	3	16	16
13	1.5	1.5	24	32
14	1.5	2	48	32
15	0.5	0.5	8	8
16	0.44	0.63	6	12
17	1	1	64	16
18	0.25	0.25	4	8
19	0.25	0.25	8	16
20	0.58	0.46	64	16
21	0.38	0.25	48	16
22	1	0.5	32	32
23	0.22	0.16	16	8
24	0.5	0.25	16	16
25	1	0.5	64	16
26	1	0.75	64	24
27	0.25	0.25	8	12
28	0.21	0.17	43	11
29	2.7	1.8	64	32
30	1	0.75	16	32
31	1	0.75	48	32
32	0.25	0.25	16	4
33	1	1	8	48
34	0.5	0.75	12	16
35	0.5	0.5	8	16

36	0.75	1	16	16
37	0.5	0.5	4	8
38	0.5	0.5	12	16
39	1.5	2	8	24
40	0.75	0.5	8	16
41	1	1	16	16
42	0.5	0.75	4	8
43	0.25	0.25	8	8
44	0.5	0.5	4	8
45	0.5	0.5	3	8
46	0.5	0.5	16	8
47	0.25	0.25	16	16
48	0.75	1	3	16
49	0.5	1	8	16
50	0.75	0.75	4	8
51	0.19	0.13	8	8
52	0.5	1	8	16
53	0.38	0.5	3	6
54	0.38	0.5	4	8
55	0.19	0.19	6	6
56	0.25	0.5	3	6
57	0.75	1	8	16
58	4	4	16	48
59	1	1	4	16
60	0.5	0.75	4	12
61	0.38	0.5	3	16
62	1	1	6	16
63	1	0.5	16	16
64	0.5	0.5	4	8
65	1	1	16	32
66	0.75	0.75	6	12
67	0.5	1	4	16
68	1.5	1	6	16
69	0.25	0.38	6	4
70	0.5	1	4	16
71	0.25	0.5	8	8
72	0.5	0.31	8	14
73	0.38	0.25	64	16
74	0.5	0.5	64	32
75	0.75	0.5	8	16
76	2	1.5	16	24

[0659] 예를 들어, 본 발명의 화합물은 혈청 분석에서 *Acinetobacter baumannii*에 대해 예상외로 우수한 MIC 값을 나타낸다. 하기 표 5는 각각의 화합물에 대한 *Acinetobacter baumannii*에 대한 혈청 MIC 값을 나타낸다.

표 5

[0660]

Ex. #	<i>Acinetobacter baumannii</i> 17978 혈청 MIC (μ M)
1	24
2	11
3	12
4	24
5	12
6	16
7	9.3
8	16

9	32
10	32
11	16
12	16
13	32
14	32
15	8
16	12
17	16
18	8
19	16
20	16
21	16
22	32
23	8
24	16
25	16
26	24
27	12
28	11
29	32
30	32
31	32
32	4
33	48
34	16
35	16
36	16
37	8
38	16
39	24
40	16
41	16
42	8
43	8
44	8
45	8
46	8
47	16
48	16
49	16
50	8
51	8
52	16
53	6
54	8
55	6
56	6
57	16
58	48
59	16
60	12
61	16
62	16
63	16
64	8
65	32
66	12

67	16
68	16
69	4
70	16
71	8
72	14
73	16
74	32
75	16
76	24

[0661] 표 1의 화합물에 대한 *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* 및 *Acinetobacter baumannii*에 대한 미토콘드리아 산소 소비율 및 혈청 MIC 값을 각각 표 6 및 7에 나타내었다.

표 6

[0662]

Cp. #	미토콘드리아 산소 소비율 IC50(μ M)
254	20
582	10

표 7

[0663]

Cp. #	<i>E. coli</i> 25922 혈청 MIC (μ M)	<i>K. pneumoniae</i> 700603 혈청 MIC (μ M)	<i>P. aeruginosa</i> 01 혈청 MIC (μ M)	<i>A. baumannii</i> 17978 혈청 MIC (μ M)
254	0.19	0.73	13	9.3
561-15	2	4	64	64
563	0.75	0.75	64	64
582	0.29	0.25	1.5	2
586	0.094	0.094	2	2
633	0.063	0.063	4	5
638	0.75	1	64	64
639	0.5	1	64	64
640	0.5	0.75	64	64
641	0.75	1	64	64
642	25	1.1	53	71
643	2.3	4.6	73	73
644	1.2	4.6	74	74
645	0.53	0.55	67	67
646	0.55	0.58	69	69
647	0.5	1	64	64
648	0.6	1.3	>128	>96
649	1	2	64	64

[0664] 실시예 C1: 국소 겔 조성물

[0665] 약제학적 국소 겔 조성물을 제조하기 위해, 본원에 개시된 화합물 100mg을 히드록시프로필 셀룰로스 1.75g, 프로필렌 글리콜 10mL, 이소프로필 미리스테이트 10mL 및 정제된 알코올 USP 100mL와 혼합한다. 다음으로, 상기 생성된 겔 혼합물은 튜브처럼 국소 투여에 적합한 용기에 혼합된다.

[0666] 본 개시의 바람직한 실시예가 본원에 도시되고 기재되었지만, 업자에게 있어서 이들 구현예들은 단지 예로서 제공되는 것이 자명할 것이다. 본 발명을 벗어나지 않는 범위에서 당업자는 다양한 변형, 변경 및 대체를 수행할 수 있다. 본원에 기술된 구현예에 대한 다양한 대안들이 본 발명을 실시함에 있어 이용될 수 있는 것으로 이해된다. 이하의 청구범위는 본 발명의 범위를 정의하며 이러한 청구범위 및 그 균등물의 범위 내의 방법 및 구조

를 포함하는 것으로 의도된다.