



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0116017  
(43) 공개일자 2016년10월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**C07D 209/42** (2006.01) **A61K 31/401** (2006.01)  
**A61K 31/416** (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)  
**C07F 5/02** (2006.01)

(52) CPC특허분류

**C07D 209/42** (2013.01)  
**A61K 31/401** (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7026158

(22) 출원일자(국제) 2015년02월25일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2016년09월22일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/017600

(87) 국제공개번호 WO 2015/130845  
국제공개일자 2015년09월03일

(30) 우선권주장

61/944,189 2014년02월25일 미국(US)  
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 보체 매개 질환의 치료를 위한 포스포네이트 화합물

### (57) 요 약

본 발명은, 보체 인자 D의 억제제인 화학식 I의 화합물(이때, A 기에서 R<sup>12</sup> 또는 R<sup>13</sup>은 포스포네이트(R<sup>32</sup>)이다), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 조성물, 사용 방법 및 제조 방법에 관한 것이다. 본원에 기재된 억제제는 인자 D를 표적으로 하고 다른 보체 경로에서 초기 및 중요 시점에서 보체 캐스케이드를 억제하거나 조절하고, 인자 D의 전형적인 렉틴 보체 경로 조절 능력을 감소시킨다. 본원에 기재된 인자 D의 억제제는, 특정한 자가면역, 염증 및 신경퇴행성 질병, 및 허혈 재판류 손상 및 암과 관련되어 있는 보체의 과도한 활성화를 감소시킬 수 있다.

## (52) CPC특허분류

*A61K 31/416* (2013.01)  
*C07D 401/14* (2013.01)  
*C07D 403/14* (2013.01)  
*C07D 405/14* (2013.01)  
*C07D 413/14* (2013.01)  
*C07D 417/14* (2013.01)  
*C07D 471/04* (2013.01)  
*C07D 487/04* (2013.01)  
*C07F 5/025* (2013.01)

## (72) 발명자

## 가다찬다 벤카트 라오

미국 코네티컷주 06518 햄던 아이브스 스트리트 39  
 유닛 104

## 파이스 고드윈

미국 코네티컷주 06518 햄던 웨스트 토드 스트리트  
 370

## 왕 치우펑

미국 코네티컷주 06524 베써니 캐리지 드라이브 79

## 챈 다웨이

미국 코네티컷주 06437 길포드 더햄 로드 1117

## 왕 시양주

미국 코네티컷주 06405 브랜포드 폭스브릿지 빌리  
 지 로드 147

## 아가월 아툴

미국 코네티컷주 06518 햄던 니콜라스 코트 75

## 데스판데 밀린드

미국 코네티컷주 06443 매디슨 필드 브룩 로드 44

## 파드캐 아비내쉬 에스

미국 코네티컷주 06405 브랜포드 길버트 래인 51

## (30) 우선권주장

62/022,916 2014년07월10일 미국(US)  
 62/046,783 2014년09월05일 미국(US)

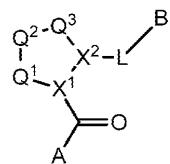
## 명세서

## 청구범위

## 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

화학식 I



상기 식에서,

$Q^1$ 은  $N(R^1)$  또는  $C(R^1R^{1'})$ 이고;

$Q^2$ 는  $C(R^2R^{2'})$ ,  $C(R^2R^{2'})-C(R^2R^{2'})$ ,  $S$ ,  $O$ ,  $N(R^2)$  또는  $C(R^2R^{2'})O\circ$ 고;

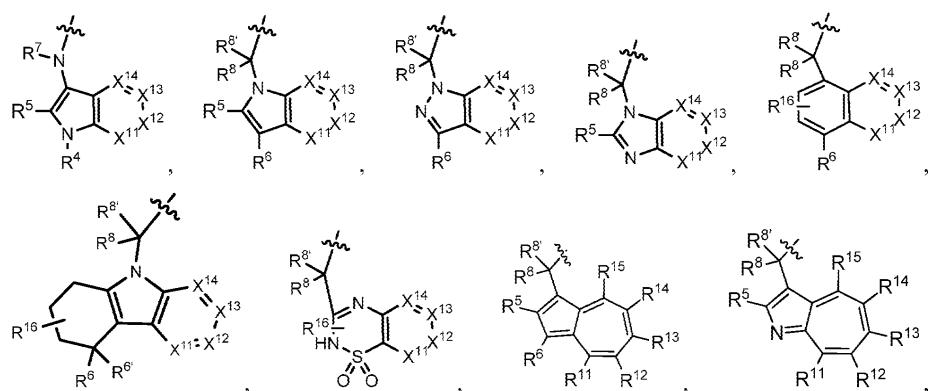
$Q^3$ 은  $N(R^3)$ ,  $S$  또는  $C(R^3R^{3'})\circ$ 고;

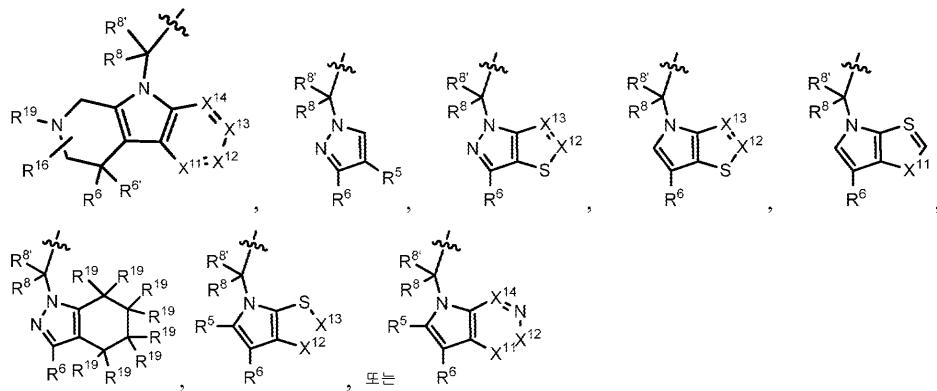
$X^1$  및  $X^2$ 는 독립적으로  $N$  또는  $CH\circ$ 이나,  $X^1$  및  $X^2$ 는 함께  $C=C\circ$ 고;

$R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$  및  $R^{3'}$ 는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알킨일,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_2-C_6$ 알킨일,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 티오알킬, 하이드록시 $C_1-C_6$ 알킬, 아미노 $C_1-C_6$ 알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬 $NR^9R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)OR^{10}$ ,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 선택되고;

$R^9$  및  $R^{10}$ 은 각각의 경우 독립적으로 수소,  $C_1-C_6$ 알킬,  $(C_3-C_7$ 사이클로알킬 $)C_0-C_4$ 알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬) 및  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬)로부터 선택되고;

A는





로부터 선택되는 기이고;

수소,  $-CHO$  및  $-CONH_2$  이외의  $R^4$ 는 각각 아미노, 이미노, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 시아노아미노,  $C_1-C_2$ 알킬,  $C_1-C_2$ 알콕시,  $-C_0-C_2$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_4$ 알킬아미노),  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시 중 하나 이상으로 치환되거나 비치환되고;

$R^5$  및  $R^6$ 은 독립적으로  $-CHO$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(CH_3)$ ,  $C_2-C_6$ 알칸오일, 수소, 하이드록실, 할로겐, 시아노, 니트로,  $-COOH$ ,  $-SO_2NH_2$ , 비닐,  $C_1-C_6$ 알킬, 예컨대 메틸,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-C(O)C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-P(O)(OR^9)_2$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(O)N(CH_2CH_2R^9)(R^{10})$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ , 폐닐, 및 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 수소, 하이드록실, 시아노 및  $-COOH$  이외의  $R^5$  및  $R^6$ 은 각각 비치환되거나 임의적으로 치환되고;

$R^{6'}$ 는 수소, 할로겐, 하이드록실,  $C_1-C_4$ 알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬) 또는  $C_1-C_4$ 알콕시이거나,  $R^6$  및  $R^{6'}$ 는 함께 옥소, 비닐 또는 이미노 기를 형성할 수 있고;

$R^7$ 은 수소,  $C_1-C_6$ 알킬 또는  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬)이고;

$R^8$  및  $R^{8'}$ 는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실,  $C_1-C_6$ 알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $C_1-C_6$ 알콕시 및 ( $C_1-C_4$ 알킬아미노) $C_0-C_2$ 알킬로부터 선택되거나,  $R^8$  및  $R^{8'}$ 는 함께 옥소 기를 형성하거나,  $R^8$  및  $R^{8'}$ 는 이들이 결합된 탄소와 함께 3-원 카보사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

$R^{16}$ 은 부재하거나, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $-C_0-C_4$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_6$ 알킬아미노),  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있고;

$R^{19}$ 는 수소,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $-SO_2C_1-C_6$ 알킬, (모노- 및 다이- $C_1-C_6$ 알킬아미노) $C_1-C_4$ 알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 헤테로사이클로알킬),  $-C_0-C_4$ 알킬(아릴) 또는  $C_0-C_4$ 알킬(헤테로아릴)이고, 수소 이외의  $R^{19}$ 는, 할로겐, 하이드록실, 아미노,  $-COOH$  및  $-C(O)OC_1-C_4$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고;

$X^{11}$ 은 N 또는  $CR^{11}$ 이고;

$X^{12}$ 는 N 또는  $CR^{12}$ 이고;

$X^{13}$ 은 N 또는  $CR^{13}$ 이고;

$X^{14}$ 는 N 또는 CR<sup>14</sup>이고, X<sup>11</sup>, X<sup>12</sup>, X<sup>13</sup> 및 X<sup>14</sup> 중 2개 이하가 N이고;

R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup> 중 하나는 R<sup>31</sup>로부터 선택되고, R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup> 중 다른 하나는 R<sup>32</sup>로부터 선택되고;

R<sup>31</sup>은 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노, -COOH, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알칸오일, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일옥시, -C(O)OR<sup>9</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>티오알킬, -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup> 및 -C(NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>으로부터 선택되고, 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고, 각각의 R<sup>31</sup>은 또한, 임의적으로, 페닐, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로부터 선택되는 1개의 치환기로 치환되고, 상기 페닐 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클은, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알칸오일, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, (모노- 및 다이-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬아미노)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬에스터, -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고;

R<sup>32</sup>는 -P(O)R<sup>20</sup>R<sup>20</sup>이고;

R<sup>20</sup>은 각각의 경우 독립적으로 하이드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, (아릴)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, -O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(아릴), -O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 (4- 내지 7-원 헤�테로사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-0-; N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤�테로원자를 갖는 (5- 또는 6-원 불포화 또는 방향족 헤�테로사이클)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-0-; -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>8-18</sub>, -OC(R<sup>20a</sup>)<sub>2</sub>OC(O)OR<sup>20b</sup>, -OC(R<sup>20a</sup>)<sub>2</sub>OC(O)R<sup>20b</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, N-연결된 아미노산 또는 N-연결된 아미노산 에스터로부터 선택되며, 각각의 R<sup>20</sup>은 임의적으로 치환될 수 있고;

R<sup>20a</sup>는 각각의 경우 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일, (아릴)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, (아릴)C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일- 또는 (아릴)C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일-로부터 선택되거나; 또는

2개의 R<sup>20a</sup>기는, 이들이 결합하는 탄소와 함께, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤�테로원자를 갖는 3 내지 6원 헤�테로사이클로알킬 또는 3 내지 6원 카보사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

R<sup>20b</sup>는 각각의 경우 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일, (아릴)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, (아릴)C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일 또는 (아릴)C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일로부터 선택되고,

R<sup>11</sup>, R<sup>14</sup> 및 R<sup>15</sup>는 각각의 경우 독립적으로, 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, -O(PO)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -(PO)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킨일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알칸오일, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>티오알킬, -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(모노- 및 다이-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬아미노), -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알콕시(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시로부터 선택되고;

R<sup>21</sup> 및 R<sup>22</sup>는 각각의 경우 독립적으로, 수소, 하이드록실, 시아노, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, (페닐)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬OC(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤�테로원자를 갖는 (4- 내지 7-원 헤�테로사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤�테로원자를 갖는

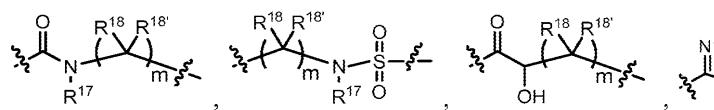
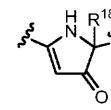
(5- 또는 6-원 불포화 또는 방향족 혼합로사이클)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬로부터 선택되고, 각각의 R<sup>21</sup> 및 R<sup>22</sup>는 임의적으로 치환될 수 있고;

R<sup>23</sup>은 각각의 경우 독립적으로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, (아릴)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, (페닐)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 혼합로원자를 갖는 (4- 내지 7-원 혼합로사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 혼합로원자를 갖는 (5- 또는 6-원 불포화 또는 방향족 혼합로사이클)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬로부터 선택되고, 각각의 R<sup>23</sup>은 임의적으로 치환될 수 있고;

R<sup>24</sup> 및 R<sup>25</sup>는, 이들이 부착된 질소와 함께, 4- 내지 7-원 모노사이클릭 혼합로사이클로알킬 기, 또는 융합된 고리, 스피로 고리 또는 가교된 고리를 갖는 6- 내지 10-원 바이사이클릭 혼합로사이클릭 기를 형성하고, 각각의 R<sup>24</sup> 및 R<sup>25</sup>는 임의적으로 치환될 수 있고;

R<sup>30</sup>은 각각의 경우 독립적으로, 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, (아릴)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, (페닐)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 혼합로원자를 갖는 (4- 내지 7-원 혼합로사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬; N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 혼합로원자를 갖는 (5- 또는 6-원 불포화 또는 방향족 혼합로사이클)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬; COOH, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, COOR<sup>30a</sup>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알칸오일, -B(OH)<sub>2</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>S(O)R<sup>21</sup>, -P(O)(OR<sup>21</sup>)(OR<sup>22</sup>), -P(O)(OR<sup>21</sup>)R<sup>22</sup>, -P(O)R<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>9</sup>P(O)(NHR<sup>21</sup>)(NHR<sup>22</sup>), -NR<sup>9</sup>P(O)(OR<sup>21</sup>)(NHR<sup>22</sup>), -NR<sup>9</sup>P(O)(OR<sup>21</sup>)(OR<sup>22</sup>), -C(S)R<sup>21</sup>, -NR<sup>21</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)NR<sup>10</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>22</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>COR<sup>22</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -C(O)NR<sup>21</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -C(NH<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>22</sup>, -C(NH<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>10</sup>, -NR<sup>21</sup>OC(O)R<sup>22</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>C(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -C(O)R<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>21</sup>, -C(O)R<sup>21</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup> 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OC(O)R<sup>21</sup>로부터 선택되고, 각각의 R<sup>30</sup>은 임의적으로 치환될 수 있고;

R<sup>30a</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킨일, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, (아릴)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 혼합로원자를 갖는 (3- 내지 7-원 혼합로사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 혼합로원자를 갖는 (5- 또는 6-원 불포화 또는 방향족 혼합로사이클)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬이고, 각각의 R<sup>30a</sup>는 임의적으로 치환될 수 있고;

L은 결합이거나,  및 로부터 선택되고;

R<sup>17</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬)이고;

R<sup>18</sup> 및 R<sup>18'</sup>는 수소, 할로젠, 하이드록시메틸 및 메틸로부터 선택되고;

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

B는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클; 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클-옥시 기; 고리 당 4 내지 7개의 고리 원자 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 혼합로원자를 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭 혼합로사이클릭 기; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킨일; -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(아릴); -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(혼합로아릴); 또는 -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(바이페닐)이고, 각각의 B는, R<sup>33</sup> 및 R<sup>34</sup>로부터 독립적으로 선택되고;

택되는 하나 이상의 치환기 및  $R^{35}$  및  $R^{36}$ 으로부터 선택되는 0 또는 1개의 치환기로 치환되거나 비치환되고;

$R^{33}$ 은 독립적으로, 할로젠, 하이드록실,  $-COOH$ , 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $-C_0-C_4$ 알킬  $NR^9R^{10}$ ,  $-SO_2R^9$ ,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 선택되고;

$R^{34}$ 는 독립적으로, 니트로,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알킨일,  $C_1-C_6$ 티오알킬,  $-JC_3-C_7$ 사이클로알킬,  $-B(OH)_2$ ,  $-JC(O)NR^9R^{23}$ ,  $-JOSO_2OR^{21}$ ,  $-C(O)(CH_2)_{1-4}S(O)R^{21}$ ,  $-O(CH_2)_{1-4}S(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-JOP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ ,  $-JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ ,  $-JOP(O)(OR^{21})R^{22}$ ,  $-JP(O)(OR^{21})R^{22}$ ,  $-JOP(O)R^{21}R^{22}$ ,  $-JP(O)R^{21}R^{22}$ ,  $-JSP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ ,  $-JSP(O)(OR^{21})(R^{22})$ ,  $-JSP(O)(R^{21})(R^{22})$ ,  $-JNP(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$ ,  $-JNP(O)(OR^{21})(NHR^{22})$ ,  $-JNP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ ,  $-JC(S)R^{21}$ ,  $-JNR^{21}SO_2R^{22}$ ,  $-JNR^9S(O)NR^{10}R^{22}$ ,  $-JNR^9SO_2NR^{10}R^{22}$ ,  $-JSO_2NR^9COR^{22}$ ,  $-JSO_2NR^9CONR^{21}R^{22}$ ,  $-JNR^{21}SO_2R^{22}$ ,  $-JC(O)NR^{21}SO_2R^{22}$ ,  $-JC(NH_2)NR^{22}$ ,  $-JC(NH_2)NR^9S(O)R^{22}$ ,  $-JOC(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-JNR^{21}C(O)OR^{22}$ ,  $-JNR^{21}OC(O)R^{22}$ ,  $-(CH_2)_{1-4}C(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-JC(O)R^{24}R^{25}$ ,  $-JNR^9C(O)R^{21}$ ,  $-JC(O)R^{21}$ ,  $-JNR^9C(O)NR^{10}R^{22}$ ,  $-CCR^{21}$ ,  $-(CH_2)_{1-4}OC(O)R^{21}$  및  $-JC(O)OR^{23}$ 으로부터 선택되고, 각각의  $R^{34}$ 는, 할로젠, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노, 옥소,  $-B(OH)_2$ ,  $-Si(CH_3)_3$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $C_1-C_6$ 알콕시,  $-C_0-C_2$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_4$ 알킬아미노),  $C_1-C_6$ 알킬에스터,  $C_1-C_4$ 알킬아미노,  $C_1-C_4$ 하이드록시알킬,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^{35}$ 는 독립적으로, 나프틸, 나프틸옥시, 인단일, N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 (4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬)  $C_0-C_4$ 알킬, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고 각각의 고리에 4 내지 7개의 고리 원자를 함유하는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되고, 각각의  $R^{35}$ 는, 할로젠, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 알콕시, (모노- 및 다이- $C_1-C_6$ 알킬아미노)  $C_0-C_4$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알킬에스터,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-SO_2R^9$ ,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고;

$R^{36}$ 은 독립적으로, 테트라졸일, (페닐)  $C_0-C_2$ 알킬, (페닐)  $C_1-C_2$ 알콕시, 페녹시, 및 N, O, B 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 각각의  $R^{36}$ 은, 할로젠, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 알콕시, (모노- 및 다이- $C_1-C_6$ 알킬아미노)  $C_0-C_4$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알킬에스터,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-SO_2R^9$ ,  $-OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ ,  $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$ ,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고;

J는 각각의 경우 독립적으로, 공유 결합,  $C_1-C_4$ 알킬렌,  $-OC_1-C_4$ 알킬렌,  $C_2-C_4$ 알켄일렌 및  $C_2-C_4$ 알칸일렌으로부터 선택된다.

## 청구항 2

약학적으로 허용되는 담체 중에 효과량의 제1항에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물.

## 청구항 3

임의적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 존재하는 효과량의 제1항에 따른 화합물을 이를 필요로 하는 숙주에게 투여함을 포함하는, 보체 경로에 의해 매개된 질환의 치료 방법.

## 청구항 4

제3항에 있어서,

숙주가 인간인, 치료 방법.

#### 청구항 5

제3항에 있어서,

보체 매개 경로가 연령-관련 시력 감퇴(AMD)인, 치료 방법.

#### 청구항 6

제3항에 있어서,

보체 매개 경로가 망막 변성인, 치료 방법.

#### 청구항 7

제3항에 있어서,

보체 매개 경로가 안과 질환인, 치료 방법.

#### 청구항 8

제3항에 있어서,

보체 매개 경로가 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)인, 치료 방법.

#### 청구항 9

제3항에 있어서,

보체 매개 경로가 다발성 경화증인, 치료 방법.

#### 청구항 10

제3항에 있어서,

보체 매개 경로가 관절염인, 치료 방법.

#### 청구항 11

제3항에 있어서,

보체 매개 경로가 류마티스 관절염인, 치료 방법.

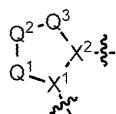
#### 청구항 12

제3항에 있어서,

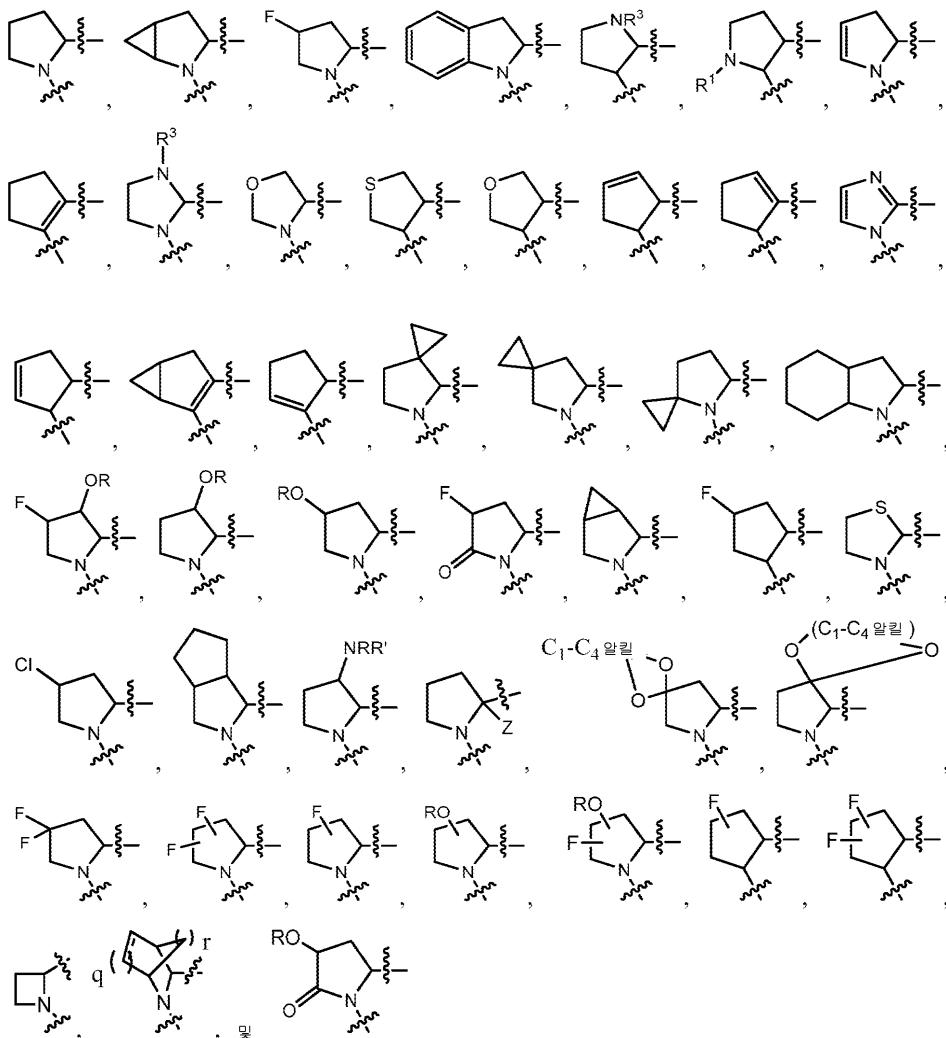
보체 매개 경로가 호흡기 질환 또는 심혈관 질환인, 치료 방법.

#### 청구항 13

제1항에 있어서,



고리가 하기 화학식들로부터 선택되는, 화합물:



상기 식에서,

$q$ 는 0, 1, 2 또는 3이고;

$r$ 은 1, 2 또는 3이고;

R 및 R'는 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각의 기는 임의적으로 치환될 수 있고;

Z는 F, Cl, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>D, CHD<sub>2</sub> 또는 CD<sub>3</sub>이다.

청구항 14

제1항에 있어서,

$R^1$  및  $R^{1'}$  또는  $R^3$  및  $R^{3'}$ 가 함께, 임의적으로 치환된 3- 내지 6-원 카보사이클릭 스피로 고리, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로사이클릭 스피로 고리를 형성하는, 화합물.

청구항 15

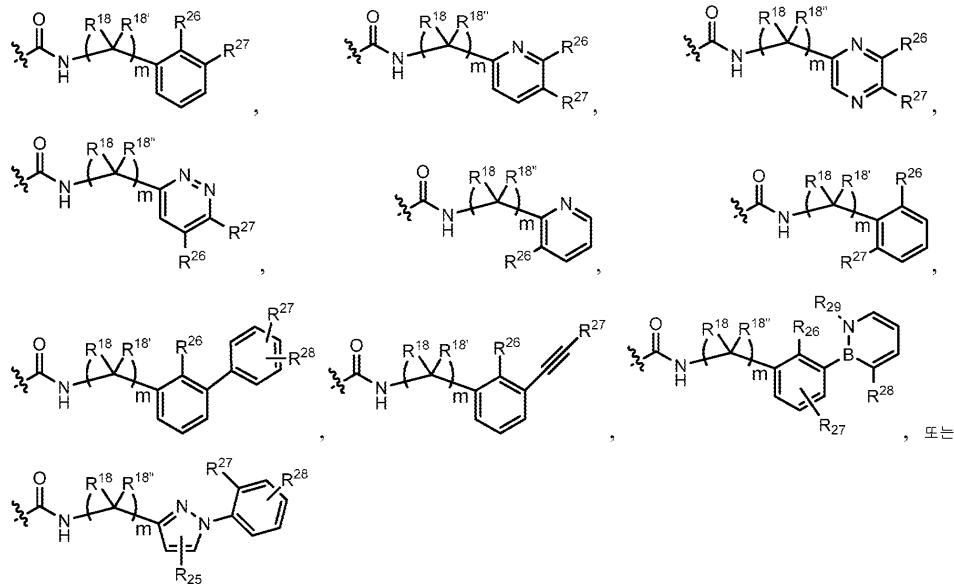
제1항에 있어서,

$R^2$  및  $R^{2'}$ 가 함께, 임의적으로 치환된 3- 내지 6-원 카보사이클릭 스피로 고리를 형성하거나,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 가 함께 3- 내지 6-원 헤테로사이클릭 스피로 고리를 형성하는, 화합물.

### 청구항 16

제1항에 있어서,

-L-B-가 하기 화학식들로부터 선택되는, 화합물:



상기 식에서,

$R^{18}$  및  $R^{18'}$ 는 수소, 할로젠, 하이드록시메틸 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고;

$m$ 은 0 또는 1이고;

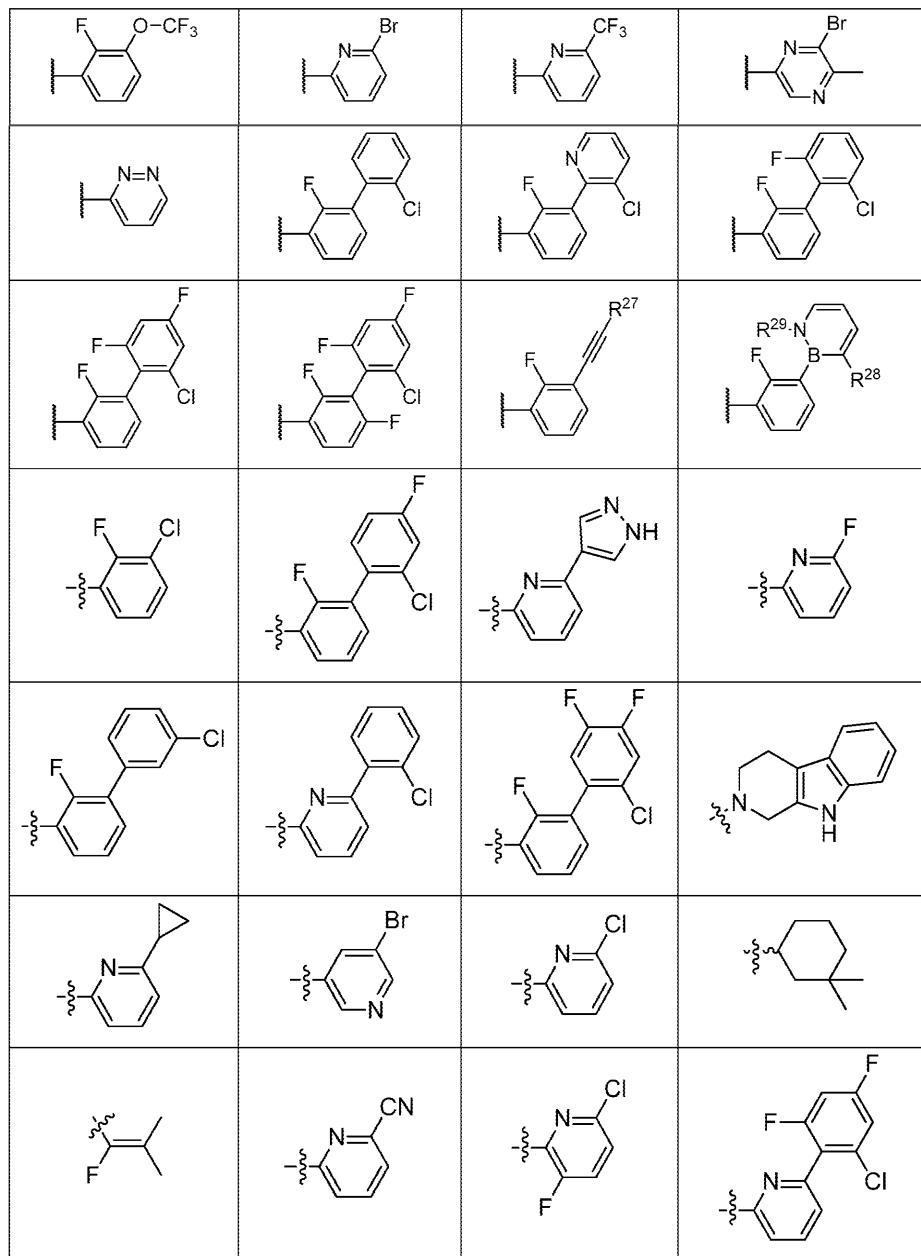
$R^{26}$ ,  $R^{27}$  및  $R^{28}$ 은 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알켄일,  $C_2$ - $C_6$ 알칸오일,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시,  $C_1$ - $C_6$ 티오알킬, (모노- 및 다이- $C_1$ - $C_6$ 알킬아미노) $C_0$ - $C_4$ 알킬, ( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬) $C_0$ - $C_4$ 알킬, (아릴) $C_0$ - $C_4$ 알킬-, (헤테로아릴) $C_0$ - $C_4$ 알킬- 및  $-C_0$ - $C_4$ 알콕시( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬)로부터 선택되고, 수소, 할로젠, 하이드록실, 니트로 및 시아노 이외의  $R^{26}$ ,  $R^{27}$  및  $R^{28}$ 은 각각, 할로젠, 하이드록실, 아미노,  $C_1$ - $C_2$ 알콕시,  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬, ( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬) $C_0$ - $C_4$ 알킬- 및  $C_1$ - $C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고;

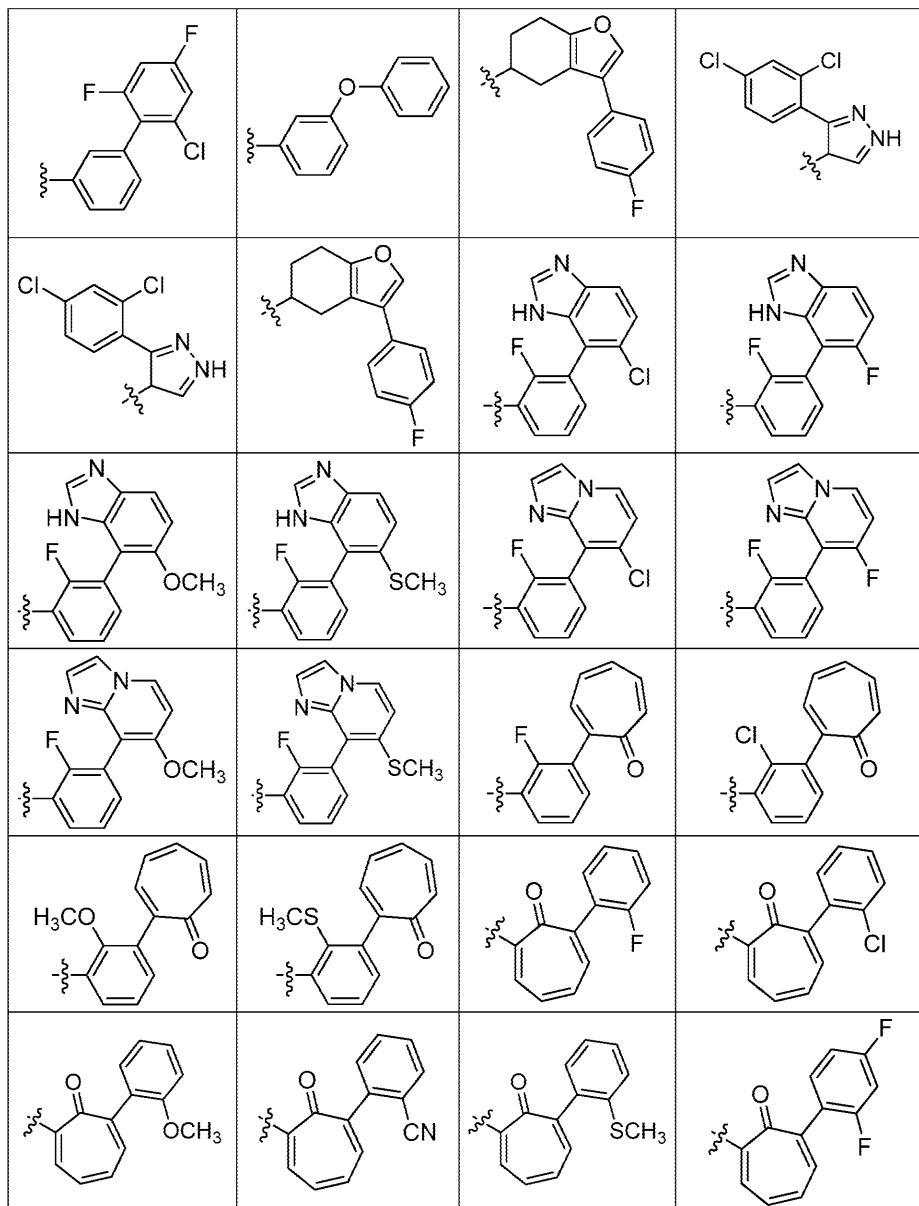
$R^{29}$ 는 수소,  $C_1$ - $C_2$ 알킬,  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬 또는  $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3O$ 이다.

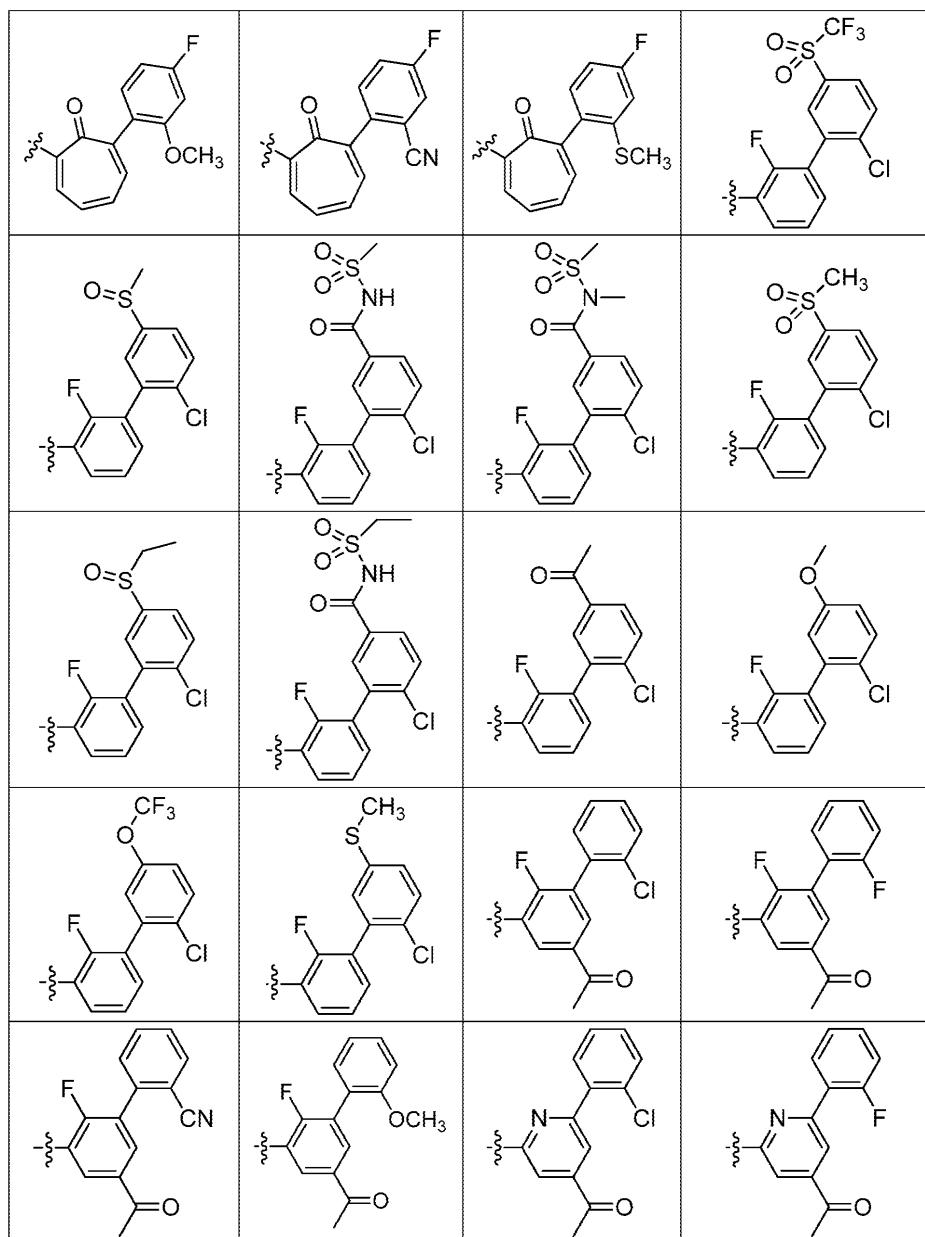
### 청구항 17

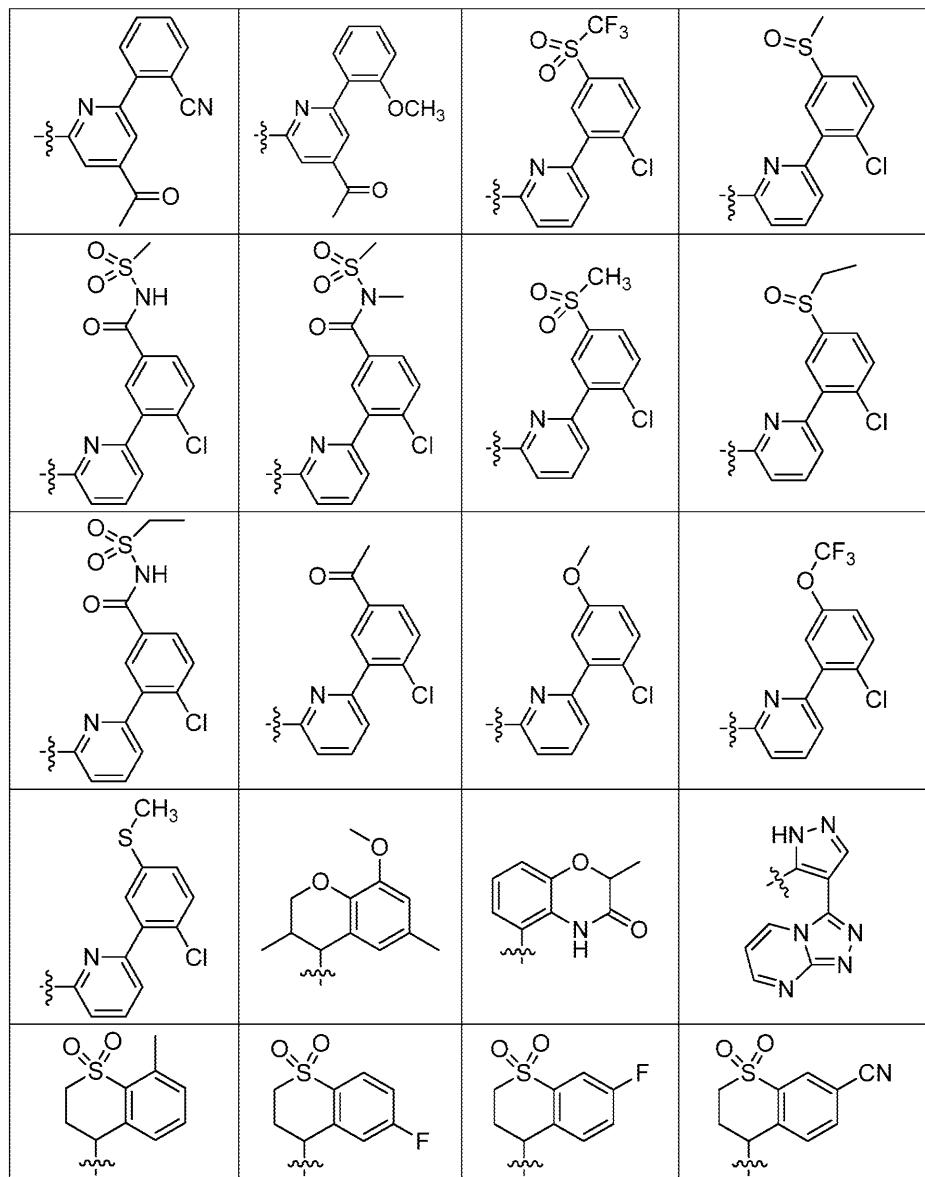
제1항에 있어서,

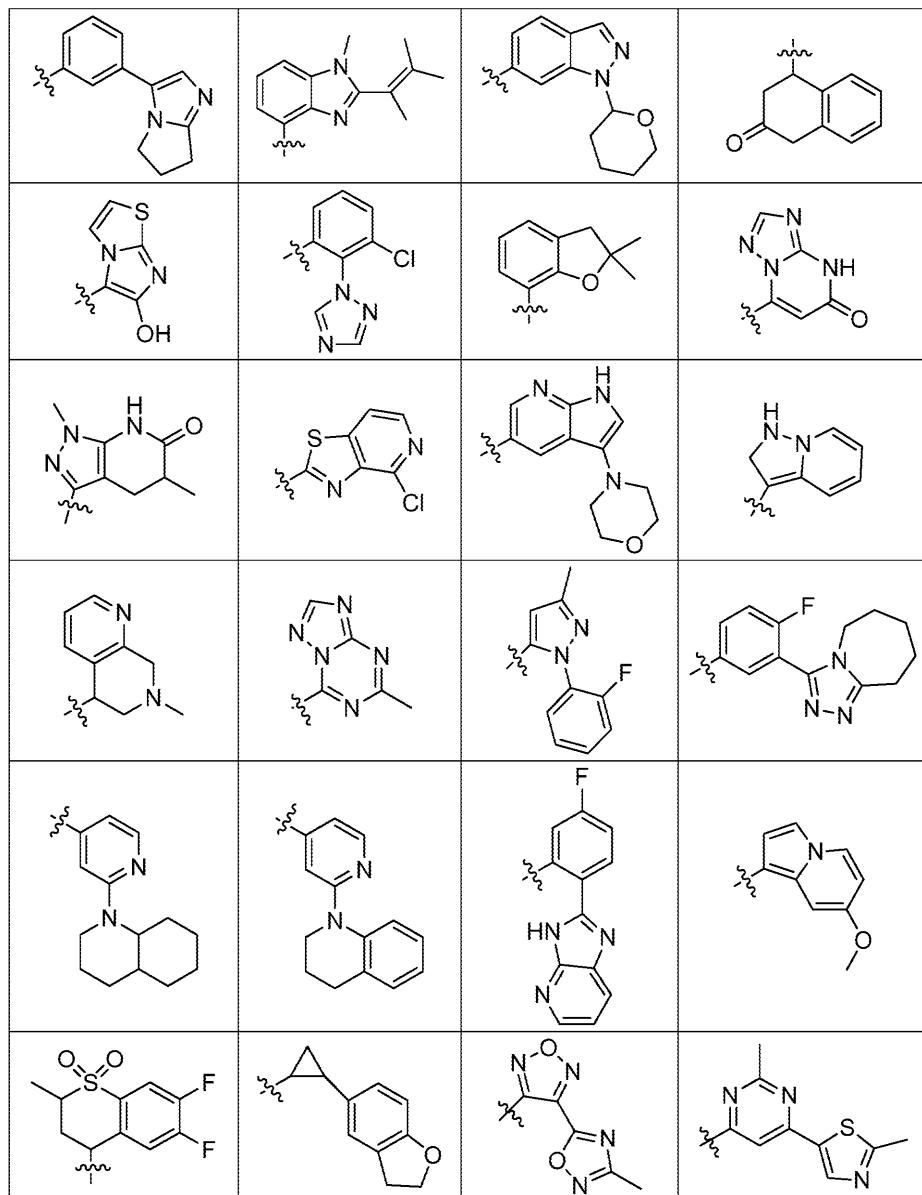
B가 하기 화학식들로부터 선택되는, 화합물:

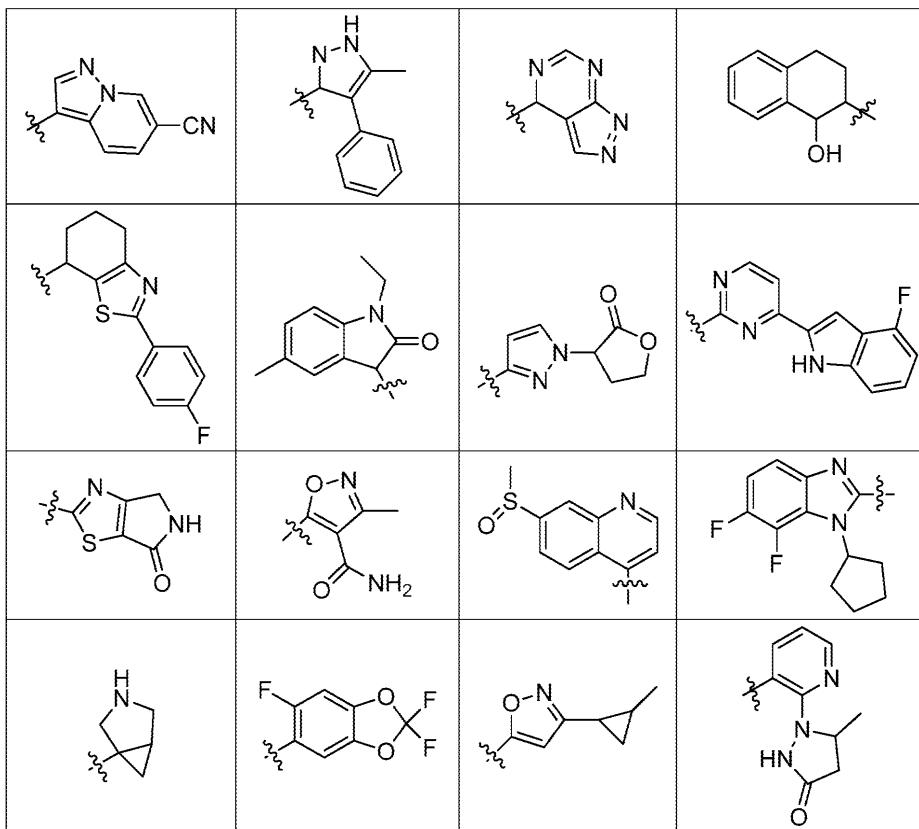












상기 식에서,

$R^{27}$ 은 수소, 메틸 또는 트라이플루오로메틸이고;

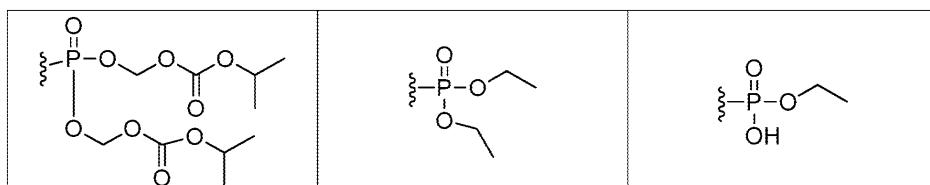
$R^{28}$ 은 수소 또는 할로겐이고;

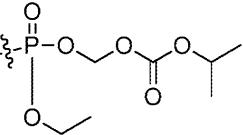
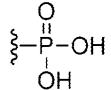
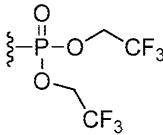
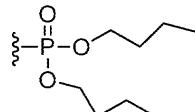
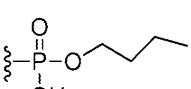
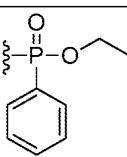
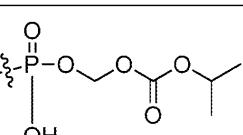
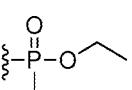
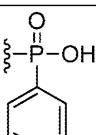
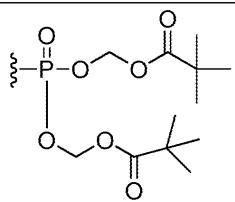
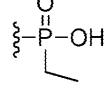
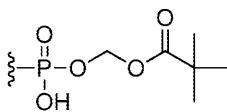
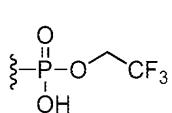
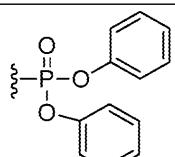
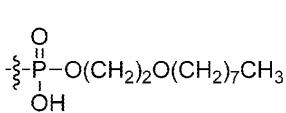
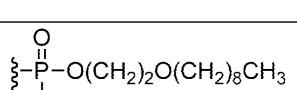
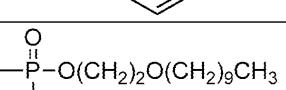
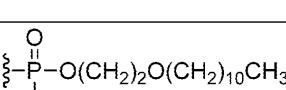
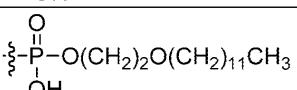
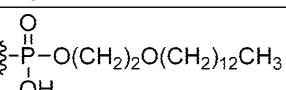
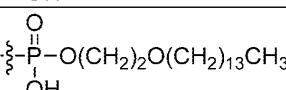
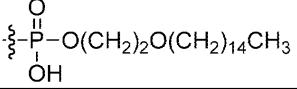
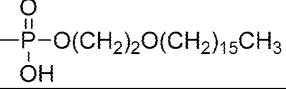
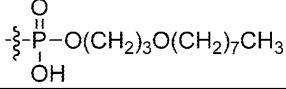
$R^{29}$ 은 수소, 메틸, 트라이플루오로메틸 또는  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 이다.

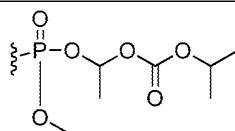
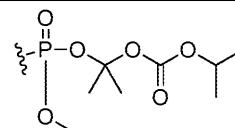
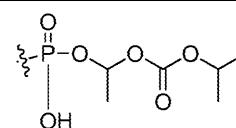
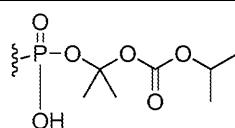
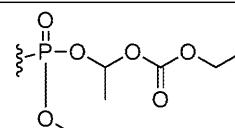
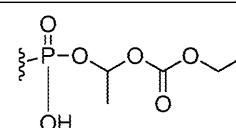
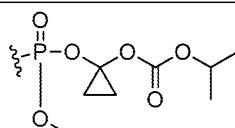
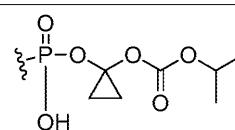
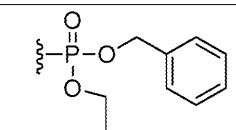
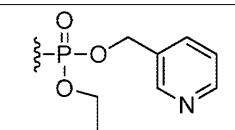
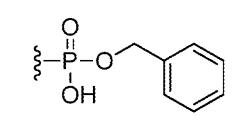
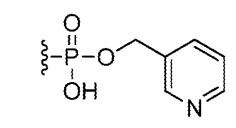
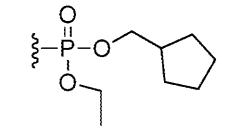
### 청구항 18

제1항에 있어서,

$R^{32}$ 가 하기 화학식으로부터 선택되는, 화합물:



$\text{O} \quad \text{O} \quad \text{O}$ $\text{---P---O---(CH}_2\text{)}_3\text{O---(CH}_2\text{)}_{11}\text{CH}_3$ $\text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH}$	$\text{O} \quad \text{O} \quad \text{O}$ $\text{---P---O---(CH}_2\text{)}_3\text{O---(CH}_2\text{)}_{12}\text{CH}_3$ $\text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH}$	$\text{O} \quad \text{O} \quad \text{O}$ $\text{---P---O---(CH}_2\text{)}_3\text{O---(CH}_2\text{)}_{13}\text{CH}_3$ $\text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH}$
$\text{O} \quad \text{O} \quad \text{O}$ $\text{---P---O---(CH}_2\text{)}_3\text{O---(CH}_2\text{)}_{14}\text{CH}_3$ $\text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH}$	$\text{O} \quad \text{O} \quad \text{O}$ $\text{---P---O---(CH}_2\text{)}_3\text{O---(CH}_2\text{)}_{15}\text{CH}_3$ $\text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH}$	
		
		
		
		
		

상기 식에서,  $R^{100}$ 은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 사이클로알킬이다.

청구항 19

보체 인자 D에 의해 매개된 질환 치료용 약제의 제조에 있어서의, 제1항 및 제13항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 20

제1항 및 제13항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

보체 인자 D에 의해 매개된 질환의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 21

제19항에 있어서,

질환이 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)인, 용도.

청구항 22

## 질환이 다발성 경

청구항 23

### 제19항에

질환이 관절염인,

청구항 24

제19항에 있어서,

질환이 류마티스 관절염인, 용도.

### 청구항 25

제19항에 있어서,

질환이 호흡기 질환 또는 심혈관 질환인, 용도.

### 청구항 26

제20항에 있어서,

질환이 다발성 경화증인, 화합물.

### 청구항 27

제20항에 있어서,

질환이 관절염인, 화합물.

### 청구항 28

제20항에 있어서,

질환이 류마티스 관절염인, 화합물.

### 청구항 29

제20항에 있어서,

질환이 호흡기 질환 또는 심혈관 질환인, 화합물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

#### 관련 출원에 대한 상호 참조

[0001] 본원은 2014년 2월 25일자로 출원된 미국 가출원 제61/944,189호, 2014년 6월 10일자로 출원된 미국 가출원 제62/022,916호, 및 2014년 9월 5일자로 출원된 미국 가출원 제62/046,783호를 우선권 주장한다. 상기 출원 각각의 전체 내용은 모든 목적을 위해 참조로서 본원에 혼입된다.

## 배경 기술

[0003] 보체 시스템은 숙주의 삶의 과정에 걸쳐 변화에 적응하지 않는 선천적 면역 시스템의 일부이지만, 적응성 면역 시스템에 의해 모집되고 사용된다. 예를 들어, 보체 시스템은 병원체를 제거하기 위해 항체 및 식세포의 능력을 돋거나 보완한다. 이 정교한 조절 경로는 숙주 세포를 파괴로부터 보호하면서 병원성 유기체에 대한 반응을 신속하게 한다. 30개 이상의 단백질 및 단백질 단편이 보체 시스템을 구성한다. 이러한 단백질은 읍소닌 작용(항원의 식균 작용을 강화함), 주화성(대식세포 및 호중구를 유인함), 세포 용해(외부 세포의 막을 파열시킴) 및 응집 작용(함께 병원체를 군집시키고 결합시킴)을 통해 작용한다.

[0004] 보체 시스템은 다음의 3가지 경로를 갖는다: 고전적 경로, 대체 경로 및 렉턴 경로. 보체 인자 D는 보체 캐스케이드의 대체 경로의 활성화에서 초기에 중요한 역할을 한다. 다른 보체 경로의 활성화는 C3 내에서 티오에스터 결합의 자발적인 가수분해에 의해 시작되어  $C3(H_2O)$ 를 생성하고, 이는 인자 B와 회합하여  $C3(H_2O)B$  복합체를 형성한다. 보체 인자 D는  $C3(H_2O)B$  복합체 내에서 인자 B를 쪼개기 위해 작용하여 Ba 및 Bb를 형성한다. Bb 단편은  $C3(H_2O)$ 와 회합하여 대체 경로 C3 전환효소  $C3(H_2O)Bb$ 를 형성하기 위해 남아 있다. 추가적으로, 임의의 C3 전환효소에 의해 생성된 C3b는 또한 인자 B와 회합하여 C3bB를 형성하고, 이는 인자 D를 쪼개어 후기 단계의 대체 경로 C3 전환효소 C3bBb를 생성한다. 대체 경로 C3 전환효소의 후자 형태는 모든 3개의 정의된 보체 경로 내에서 중요한 하류 증폭을 제공할 수 있고, 궁극적으로 C5의 C5a 및 C5b로의 쪼개짐을 비롯한, 보체 캐스케이

드 경로에서 추가 인자의 유인 및 조립을 야기한다. C5b는 인자 C6, C7, C8 및 C9의 막 공격 복합체로의 조립 시 작용하고, 이는 세포를 용해하여 병원성 세포를 파괴할 수 있다.

[0005] 보체의 기능장애 또는 과도한 활성화는 특정한 자가면역, 염증 및 신경퇴행성 질환, 및 허혈 재관류 손상 및 암과 관련되어 있다. 예를 들어, 보체 캐스케이드의 대체 경로의 활성화는 강력한 아나필라토신인 C3a 및 C5a의 생성에 기여하고, 이는 또한 다수의 염증 질환에서 역할을 한다. 따라서, 일부 경우에, 다른 보체 경로를 비롯한 보체 경로의 반응을 감소시키는 것이 바람직하다. 보체 경로에 의해 매개된 질환의 일부 예는 연령-관련 시력 감퇴(AMD), 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH), 다발성 경화증 및 류마티스 관절염을 포함한다.

[0006] 연령-관련 시력 감퇴(AMD)은 산업화된 국가에서 시력 손실의 주된 원인이다. 다수의 유전 연구에 기초하여, 보체 캐스케이드와 시력 감퇴 사이의 관계에 대한 증거가 존재한다. 보체 인자 H를 암호화하는 유전자에 돌연변이를 갖는 개인은 5배 증가된 시력 감퇴의 위험을 갖고, 다른 보체 인자 유전자에 돌연변이를 갖는 개인은 또한 증가된 AMD 위험을 갖는다. 돌연변이체 인자 H를 갖는 개인은 또한 염증의 마커인 C-반응성 단백질의 수준이 증가하였다. 적절한 작용성 인자 H 없이, 보체 캐스케이드의 대체 경로는 지나치게 활성화되어 세포 손상을 야기한다. 따라서, 대체 경로의 억제가 바람직하다.

[0007] 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)은 일부 표면 단백질에 부족한 조혈 줄기 세포 및 자손 성숙 혈구의 확장을 특징으로 하는 비악성 혈액학적 질환이다. PNH 적혈구는 이의 표면 보체 활성화를 조절할 수 없고, 이는 PNH의 전형적인 특징(보체 매개 혈관내 빈혈의 만성 활성화)을 야기한다. 현재, 오직 하나의 제품, 즉, 항-C5 단클론 항체인 에콜리주맙이 PNH의 치료를 위해 미국에서 승인되었다. 그러나, 에콜리주맙으로 치료된 많은 환자는 빈혈이 남아 있고, 많은 환자는 계속 수혈을 필요로 한다. 또한, 에콜리주맙으로의 치료는 평생 정맥내 주사를 필요로 한다. 따라서, 보체 경로의 신규한 억제제를 개발하기 위한 충족되지 않은 필요성이 존재한다.

[0008] 인자 D는, 대체 보체 경로에서 이의 초기 중요한 역할, 및 고전적인 보체 경로 및 렉틴 보체 경로에서 신호 증폭에서의 이의 중요한 역할로 인해, 보체 캐스케이드의 억제 또는 조절을 위한 매력적인 표적이다. 인자 D의 억제는 효율적으로 경로를 차단하고, 막 공격 복합체의 형성을 약화시킨다.

[0009] 초기 시도가 인자 D의 억제제를 개발하기 위해 수행되었으나, 현재 임상 시험에서 소분자 인자 D 억제제는 없다. 인자 D 억제제 또는 프롤릴 화합물의 예는 하기 문헌에 기재되어 있다.

[0010] 바이오크리스트 파마슈티칼스(Biocryst Pharmaceuticals)의 "보체, 응고 및 칼리크레인 경로에 유용한 화합물 및 이의 제조 방법"이란 발명의 명칭의 미국 특허 제6,653,340호는 인자 D의 강력한 억제제인 융합된 바이사이클릭 고리 화합물을 기재한다. 인자 D 억제제 BCX1470의 개발은 화합물의 특이성의 부족 및 짧은 반감기로 인해 중단되었다.

[0011] 노바티스(Novartis)의 "연령-관련 시력 감퇴의 치료에 유용한 인돌 화합물 또는 이의 유사체"라는 발명의 명칭의 PCT 특허공개 제2012/093101호는 특정한 인자 D 억제제를 기재한다.

[0012] 노바티스의 "피롤리딘 유도체 및 보체 경로 조절체로서의 이의 용도"라는 발명의 명칭의 PCT 특허공개 제2014/002057호 및 "보체 경로 조절제 및 이의 용도"라는 발명의 명칭의 PCT 특허공개 제2014/009833호는 헤테로사이클릭 고리 화합물을 기재한다. 추가 인자 D 억제제는 노바티스의 PCT 특허공개 제2014/002051호, 제2014/002052호, 제2014/002053호, 제2014/002054호, 제2014/002058호, 제2014/002059호 및 제2014/005150호에 기재된다.

[0013] 브리스톨-마이어스 스퀴브(Bristol-Myers Squibb)의 "안드로겐 수용체 기능의 개쇄 프롤릴 우레아-관련 조절제"라는 발명의 명칭의 PCT 특허공개 제2004/045518호는 안드로겐 수용체-관련 질환, 예컨대 연령-관련 질환, 예를 들어 근육감소증의 치료를 위한 개쇄 프롤릴 우레아 및 티오우레아 관련 화합물을 기재한다.

[0014] 재팬 토바코 인코포레이티드(Japan Tobacco Inc.)의 "아미드 유도체 및 노시셉틴 길항제"라는 발명의 명칭의 PCT 특허공개 제1999/048492호는 통증 치료에 유용한 프롤린-유사 코어, 및 아미드 연결기를 통해 프롤린 코어에 연결된 방향족 치환기를 갖는 화합물을 기재한다.

[0015] 페링 비브이(Ferring B.V.) 및 야마노우치 파마슈티칼 캄파니 리미티드(Yamanouchi Pharmaceutical Co. LTD.)의 "CCK 및/또는 가스트린 수용체 리간드"라는 발명의 명칭의 PCT 특허공개 제1993/020099호는, 예를 들어 위장 질환 또는 통증의 치료를 위한, 프롤린-유사 코어, 및 아미드 연결기를 통해 프롤린 코어에 연결된 헤테로사이클릭 치환기를 갖는 화합물을 기재한다.

[0016] 알렉시온 파마슈티칼스(Alexion Pharmaceuticals)의 "사구체신염 및 다른 염증 질환의 치료를 위한 방법 및 조

성물"이란 발명의 명칭의 PCT 특허공개 제1995/029697호는 보체 시스템의 병리학적 활성화를 수반하는 사구체신 염 및 염증 질환의 치료를 위한, 보체 경로의 C5를 지향하는 항체를 기재한다. 알렉시온 파카슈티칼스의 항-C5 항체인 에콜리주맙(솔리리스(Soliris: 등록상표))은 현재 시판 중인 유일한 보체-특이적 항체이고, 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)의 치료를 위해 최초로 유일하게 승인되었다.

[0017] 보체 경로를 매개하고, 예를 들어 인자 D 억제제로서 작용하는 화합물은 인간을 비롯한 숙주에서 보체 캐스케이드의 탈조절(misregulation)과 관련된 질환의 치료를 위해 필요하다.

### 발명의 내용

[0018] 화학식 I의 화합물(이때, A 기에서  $R^{12}$  또는  $R^{13}$ 은 포스포네이트이다), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 조성물이 보체 인자 D의 뛰어난 억제제인 것을 발견하였다.

[0019] 일 실시양태에서, 하기에 더욱 상세히 기재된 바와 같이, 임의적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 존재하는 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 보체 경로의 증가된 활성을 비롯한 기능장애와 관련된 질환의 치료 방법이 제공된다.

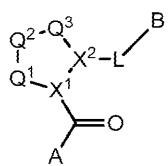
[0020] 일 실시양태에서, 질환은 보체 캐스케이드 대체 경로와 관련된다. 또 다른 실시양태에서, 질환은 보체 고전적 경로와 관련된다. 추가 실시양태에서, 질환은 보체 렉틴 경로와 관련된다. 따라서, 본원에 제공된 인자 D 억제제를 적합한 방식으로 이를 필요로 하는 숙주에게 효과량으로 투여함으로써, 숙주에서 해로운 보체 활성을 약화시키거나 억제할 수 있다.

[0021] 본 발명의 특정 실시양태는 특정한 질병 증후에 관한 것이다. 일 실시양태에서, 임의적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 존재하는 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)의 치료 방법이 제공된다. 다른 실시양태에서, 임의적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 존재하는 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 연령-관련 시력 감퇴(AMD)의 치료 방법이 제공된다. 다른 실시양태에서, 임의적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 존재하는 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 류마티스 관절염의 치료 방법이 제공된다. 다른 실시양태에서, 임의적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 존재하는 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 다발성 경화증의 치료 방법이 제공된다.

[0022] 본 발명의 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 활성 화합물은 숙주에서 보체 인자 D에 의해, 또는 보체 경로의 C3 증폭 루프의 과량 또는 유해량에 의해 매개된 질환을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다. 예로서, 본 발명은 항체-항원 상호작용, 면역 또는 자가면역 질환의 요소에 의해, 또는 허혈성 손상에 의해 유도되는 보체 관련된 질환을 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 인자 D에 의해 매개되거나 영향받은 자가면역 반응을 비롯한 면역 반응 또는 염증을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0023] 본원은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 조성물을 제공한다:

[화학식 I]



[0025]

[0026] 상기 식에서,

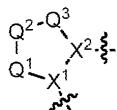
[0027]  $Q^1$ 은  $N(R^1)$  또는  $C(R^1R^{1'})$ 이고;

[0028]  $Q^2$ 는  $C(R^2R^{2'})$ ,  $C(R^2R^{2'})-C(R^2R^{2'})$ ,  $S$ ,  $O$ ,  $N(R^2)$  또는  $C(R^2R^{2'})O\circ$ 이고;

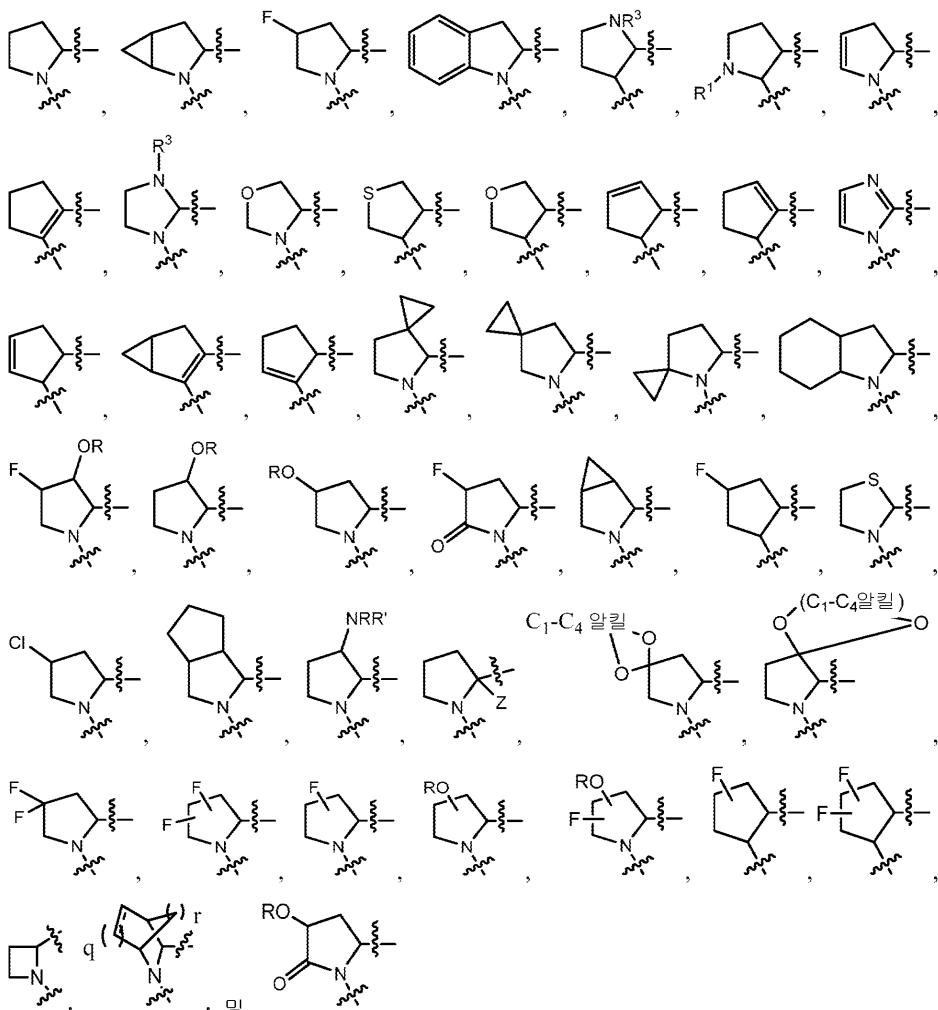
[0029]  $Q^3$ 은  $N(R^3)$ ,  $S$  또는  $C(R^3R^{3'})$ 이고;

[0030]  $X^1$  및  $X^2$ 는 독립적으로  $N$ ,  $CH$  또는  $CZ$ 이거나,  $X^1$  및  $X^2$ 는 함께  $C=C$ 이고;

[0031]  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$ ,  $X^1$  및  $X^2$ 는 안정한 화합물이 생성되도록 선택된다.



[0032] 고리의 비제한적인 예는 하기에 더욱 상세히 기재된 바와 같이 하기에 예시된다(이 중 어떤 것은  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$  및  $R^{3'}$ 로 달리 치환될 수 있다):



[0033]

[0034] 상기 식에서,

[0035]

[0036]  $r \leq 1, 2$  또는  $3$ 이다

[0037]  $R$  및  $R'$ 는 독립적으로  $H$ , 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤�테로아릴알킬로부터 선택되고, 각각의 기는 임의적으로 치환될 수 있거나 목적한 특성을 제공하는 본원의 임의의 다른 치환기일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 고리는 하나 이상의 키랄 탄소 원자를 포함한다. 본 발명은 키랄 탄소가 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 예컨대 라세믹 혼합물로서 제공될 수 있는 실시양태를 포함한다. 상기 고리가 하나 초과의 입체 중심을 포함하는 경우, 모든 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 개별적인 종으로서 본 발명에 포함된다.

[0038]  $Z$ 는  $F$ ,  $Cl$ ,  $NH_2$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2D$ ,  $CHD_2$  또는  $CD_3$ 이다.

$C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 티오알킬, 하이드록시 $C_1-C_6$ 알킬, 아미노 $C_1-C_6$ 알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬 $NR^9R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)OR^{10}$ ,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 선택되고, 이때  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 각각의 경우 독립적으로 수소,  $C_1-C_6$ 알킬, ( $C_3-C_7$ 사이클로알킬) $C_0-C_4$ 알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬) 및  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬)로부터 선택된다.

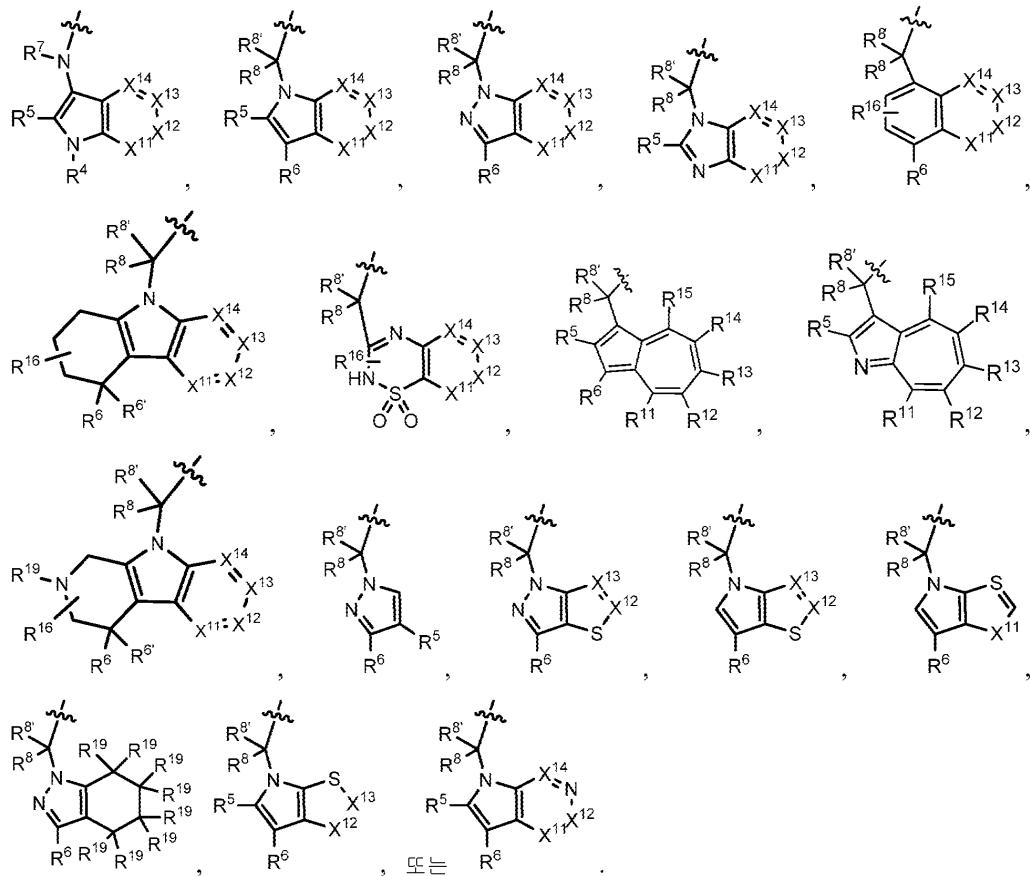
[0040] 다른 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^{1'}$  또는  $R^3$  및  $R^{3'}$ 는 함께 3- 내지 6-원 카보사이클릭 스피로 고리, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로사이클릭 스피로 고리를 형성할 수 있고;  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는 함께 3- 내지 6-원 카보사이클릭 스피로 고리를 형성할 수 있거나,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는 함께 3- 내지 6-원 헤테로사이클릭 스피로 고리를 형성할 수 있고; 각각의 고리의 각각의 스피로 고리는 할로젠(특히 F), 하이드록실, 시아노,  $-COOH$ ,  $C_1-C_4$ 알킬(특히 메틸 포함),  $C_2-C_4$ 알켄일,  $C_2-C_4$ 알킨일,  $C_1-C_4$ 알콕시,  $C_2-C_4$ 알칸오일, 하이드록시 $C_1-C_4$ 알킬, (모노- 및 다이- $C_1-C_4$ 알킬아미노) $C_0-C_4$ 알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0041] 다른 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 함께 3-원 카보사이클릭 고리를 형성할 수 있고;  $R^1$  및  $R^2$ 는 함께 4- 내지 6-원 카보사이클릭 또는 아릴 고리, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤�테로원자를 함유하는 4- 내지 6-원 헤�테로사이클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있거나;  $R^2$  및  $R^3$ 은, 인접한 탄소 원자에 결합하는 경우, 함께 3- 내지 6-원 카보사이클릭 또는 아릴 고리, 또는 3- 내지 6-원 헤�테로사이클릭 또는 헤�테로아릴 고리를 형성할 수 있고; 각각의 고리는 할로젠(특히 F), 하이드록실, 시아노,  $-COOH$ ,  $C_1-C_4$ 알킬(특히 메틸 포함),  $C_2-C_4$ 알켄일,  $C_2-C_4$ 알킨일,  $C_1-C_4$ 알콕시,  $C_2-C_4$ 알칸오일, 하이드록시 $C_1-C_4$ 알킬, (모노- 및 다이- $C_1-C_4$ 알킬아미노) $C_0-C_4$ 알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0042] 다른 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^{1'}$ ,  $R^2$  및  $R^{2'}$ , 또는  $R^3$  및  $R^{3'}$ 는 함께 카본일 기를 형성할 수 있다. 다른 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$ , 또는  $R^2$  및  $R^3$ 은 함께 탄소-탄소 이중 결합을 형성할 수 있다.

[0043]

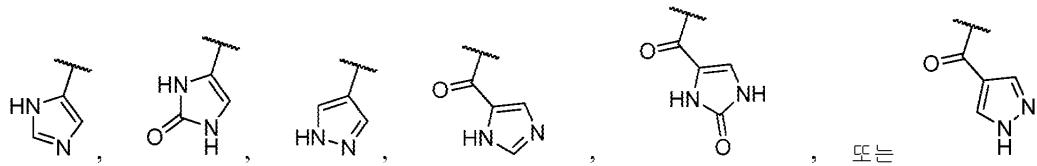
A는 하기 화학식으로부터 선택되는 기이다:



[0044]

[0045]

$R^4$ 는  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알칸오일, 수소,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬,  $-\text{C}_0\text{-C}_4$ 알킬( $\text{C}_3\text{-C}_7$ 사이클로알킬),  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬( $\text{C}_3\text{-C}_7$ 사이클로알킬),



로부터 선택되고;

수소,  $-\text{CHO}$  및  $-\text{CONH}_2$  이외의  $R^4$ 는 각각 아미노, 이미노, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 시아노아미노,  $\text{C}_1\text{-C}_2$ 알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_2$ 알콕시,  $-\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬(모노- 및 다이- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬아미노),  $\text{C}_1\text{-C}_2$ 할로알킬 및  $\text{C}_1\text{-C}_2$ 할로알콕시 중 하나 이상으로 치환되거나 비치환된다.

[0046]

$R^5$  및  $R^6$ 은 독립적으로  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알칸오일, 수소, 하이드록실, 할로겐, 시아노, 니트로,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , 베닐,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(메틸 포함),  $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알켄일,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시,  $-\text{C}_0\text{-C}_4$ 알킬( $\text{C}_3\text{-C}_7$ 사이클로알킬),  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_0\text{-C}_4$ 알킬( $\text{C}_3\text{-C}_7$ 사이클로알킬),  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)(\text{R}^{10})$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ , 페닐 및 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0047]

수소, 하이드록실, 시아노 및  $-\text{COOH}$  이외의  $R^5$  및  $R^6$ 은 각각 비치환되거나 임의적으로 치환된다. 예를 들어, 수소, 하이드록실, 시아노 및  $-\text{COOH}$  이외의  $R^5$  및  $R^6$ 은 할로겐, 하이드록실, 아미노, 이미노, 시아노, 시아노아미노,  $\text{C}_1\text{-C}_2$ 알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_2$ 알콕시,  $-\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬(모노- 및 다이- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬아미노),  $\text{C}_1\text{-C}_2$ 할로알킬 및  $\text{C}_1\text{-C}_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

- [0048]  $R^{6'}$ 는 수소, 할로겐, 하이드록실,  $C_1$ - $C_4$ 알킬,  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬) 또는  $C_1$ - $C_4$ 알콕시이거나;  $R^6$  및  $R^{6'}$ 는 함께 옥소, 비닐 또는 이미노 기를 형성할 수 있다.
- [0049]  $R^7$ 은 수소,  $C_1$ - $C_6$ 알킬 또는  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬)이다.
- [0050]  $R^8$  및  $R^{8'}$ 는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $C_1$ - $C_6$ 알콕시 및 ( $C_1$ - $C_4$ 알킬아미노) $C_0$ - $C_2$ 알킬로부터 선택되거나;  $R^8$  및  $R^{8'}$ 는 함께 옥소 기를 형성하거나;  $R^8$  및  $R^{8'}$ 는 이들이 결합된 탄소와 함께 3-원 카보사이클릭 고리를 형성할 수 있다.
- [0051]  $R^{16}$ 은 부재하거나, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알켄일,  $C_2$ - $C_6$ 알칸오일,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시,  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1$ - $C_6$ 알킬아미노),  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬 및  $C_1$ - $C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있다.
- [0052]  $R^{19}$ 는 수소,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알켄일,  $C_2$ - $C_6$ 알칸오일,  $-SO_2C_1$ - $C_6$ 알킬, (모노- 및 다이- $C_1$ - $C_6$ 알킬아미노) $C_1$ - $C_4$ 알킬,  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 혜테로사이클로알킬),  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(아릴) 또는  $C_0$ - $C_4$ 알킬(혜테로아릴)이고, 수소 이외의  $R^{19}$ 는 할로겐, 하이드록실, 아미노,  $-COOH$  및  $-C(O)OC_1$ - $C_4$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다.
- [0053]  $X^{11}$ 은 N 또는 CR<sup>11</sup>이다.
- [0054]  $X^{12}$ 는 N 또는 CR<sup>12</sup>이다.
- [0055]  $X^{13}$ 은 N 또는 CR<sup>13</sup>이다.
- [0056]  $X^{14}$ 는 N 또는 CR<sup>14</sup>이다.
- [0057]  $X^{11}$ ,  $X^{12}$ ,  $X^{13}$  및  $X^{14}$  중 2개 이하는 N이다.
- [0058]  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 하나는  $R^{31}$ 로부터 선택되고,  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 다른 하나는  $R^{32}$ 로부터 선택된다. 다른 실시양태에서,  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 각각 독립적으로  $R^{32}$  잔기로부터 선택된다.
- [0059]  $R^{31}$ 은 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노,  $-COOH$ ,  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬,  $C_1$ - $C_2$ 할로알콕시,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $C_2$ - $C_6$ 알켄일,  $C_2$ - $C_6$ 알칸오일,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시,  $C_2$ - $C_6$ 알켄일옥시,  $-C(O)OR^9$ ,  $C_1$ - $C_6$ 티오알킬,  $-C_0$ - $C_4$ 알킬NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  $-C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-SO_2R^9$ ,  $-SO_2NR^9R^{10}$ ,  $-OC(O)R^9$  및  $-C(NR^9)NR^9R^{10}$ 으로부터 선택되고; 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬 및  $C_1$ - $C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고; 각각의  $R^{31}$ 은 또한 폐닐, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 혜테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 혜테로사이클로부터 선택되는 1개의 치환기로 임의적으로 치환되고, 상기 폐닐 또는 4- 내지 7-원 혜테로사이클은 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알켄일,  $C_2$ - $C_6$ 알칸오일,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시, (모노- 및 다이- $C_1$ - $C_6$ 알킬아미노) $C_0$ - $C_4$ 알킬,  $C_1$ - $C_6$ 알킬에스터,  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬 및  $C_1$ - $C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고;
- [0060]  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고;
- [0061]  $R^{20}$ 은 각각의 경우 독립적으로 하이드록실,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시,  $C_1$ - $C_6$ 할로알콕시,  $C_1$ - $C_6$ 알킬, ( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬) $C_0$ - $C_4$ 알

킬-, (아릴)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, -O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(아릴), -O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 (4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-0-; N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 (5- 또는 6-원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-0-; -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8-18</sub>, -OC(R<sup>20a</sup>)<sub>2</sub>OC(O)OR<sup>20b</sup>, -OC(R<sup>20a</sup>)<sub>2</sub>OC(O)R<sup>20b</sup>, -NRR<sup>9,10</sup>, N-연결된 아미노산 또는 N-연결된 아미노산 에스터로부터 선택되어, R<sup>20</sup>은 각각 임의적으로 치환되고;

[0062] R<sup>20a</sup>는 각각의 경우 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일, (아릴)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, (아릴)C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일- 또는 (아릴)C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일-로부터 선택되거나; 또는

[0063] 2개의 R<sup>20a</sup>기는 이들이 결합하는 탄소와 함께 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬 또는 3 내지 6원 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0064] R<sup>20b</sup>는 각각의 경우 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일, (아릴)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, (아릴)C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일 또는 (아릴)C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일로부터 선택된다.

[0065] R<sup>11</sup>, R<sup>14</sup> 및 R<sup>15</sup>는 각각의 경우 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, -O(PO)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -(PO)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킨일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일(아릴), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일(사이클로알킬), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일(헤테로사이클), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일(헤테로아릴), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킨일(아릴), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킨일(사이클로알킬), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킨일(헤테로사이클), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킨일(헤테로아릴), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알칸오일, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>티오알킬, -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(모노- 및 다이-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬아미노), -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알콕시(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시로부터 선택된다.

[0066] L은 결합이거나, 화학식

로부터 선택되고, 이때 R<sup>17</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬)이고, R<sup>18</sup> 및 R<sup>18'</sup>는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시메틸 및 메틸로부터 선택되고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0067] B는 고리 당 4 내지 7개의 고리 원자 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클; 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클릭-옥시 기; 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭 헤테로사이클릭 기; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킨일; -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(아릴); -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(헤테로아릴); 또는 -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬)(바이페닐)이다.

[0068] B는 각각 R<sup>33</sup> 및 R<sup>34</sup>로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기, 및 R<sup>35</sup> 및 R<sup>36</sup>으로부터 선택되는 0 또는 1개 치환기로 치환되거나 비치환된다.

[0069] R<sup>33</sup>은 독립적으로 할로겐, 하이드록실, -COOH, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알칸오일, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬NR<sup>9,10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시로부터 선택되고;

[0070] R<sup>34</sup>는 독립적으로 니트로, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킨일, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>티오알킬, -JC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬, -B(OH)<sub>2</sub>, -JC(O)NR<sup>9,23</sup>, -JOSO<sub>2</sub>OR<sup>21</sup>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>S(O)R<sup>21</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>S(O)NR<sup>21,22</sup>, -JOP(O)(OR<sup>21</sup>)(OR<sup>22</sup>), -JP(O)(OR<sup>21</sup>)(OR<sup>22</sup>), -JOP(O)(OR<sup>21</sup>)R<sup>22</sup>, -JP(O)(OR<sup>21</sup>)R<sup>22</sup>, -JOP(O)R<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -JP(O)R<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -JSP(O)(OR<sup>21</sup>)(OR<sup>22</sup>), -JSP(O)(OR<sup>21</sup>)(R<sup>22</sup>), -JSP(O)(R<sup>21</sup>)(R<sup>22</sup>), -JNR<sup>9</sup>P(O)(NHR<sup>21</sup>)(NHR<sup>22</sup>), -JNR<sup>9</sup>P(O)(OR<sup>21</sup>)(NHR<sup>22</sup>), -JNR<sup>9</sup>P(O)(OR<sup>21</sup>)(OR<sup>22</sup>), -JC(S)R<sup>21</sup>,

$-JNR^{21}SO_2R^{22}$ ,  $-JNR^9S(O)NR^{10}R^{22}$ ,  $-JNR^9SO_2NR^{10}R^{22}$ ,  $-JSO_2NR^9COR^{22}$ ,  $-JSO_2NR^9CONR^{21}R^{22}$ ,  $-JNR^{21}SO_2R^{22}$ ,  $-JC(O)NR^{21}SO_2R^{22}$ ,  $-JC(NH_2)NR^{22}$ ,  $-JC(NH_2)NR^9S(O)_2R^{22}$ ,  $-JOC(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-JNR^{21}C(O)OR^{22}$ ,  $-JNR^{21}OC(O)R^{22}$ ,  $-(CH_2)_{1-4}C(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-JC(O)R^{24}R^{25}$ ,  $-JNR^9C(O)R^{21}$ ,  $-JC(O)R^{21}$ ,  $-JNR^9C(O)NR^{10}R^{22}$ ,  $-CCR^{21}$ ,  $-(CH_2)_{1-4}OC(O)R^{21}$  및  $-JC(O)OR^{23}$ 으로부터 선택되고,  $R^{34}$ 는 각각 할로젠, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노, 옥소,  $-B(OH)_2$ ,  $-Si(CH_3)_3$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $C_1-C_6$ 알콕시,  $-C_0-C_2$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_4$ 알킬아미노),  $C_1-C_6$ 알킬에스터,  $C_1-C_4$ 알킬아미노,  $C_1-C_4$ 하이드록시알킬,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0071]  $R^{35}$ 는 독립적으로 나프틸, 나프틸옥시, 인단일, N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 (4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬) $C_0-C_4$ 알킬, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고 각각의 고리에 4 내지 7개의 고리 원자를 함유하는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되고,  $R^{35}$ 는 각각 할로젠, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 알콕시, (모노- 및 다이- $C_1-C_6$ 알킬아미노) $C_0-C_4$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알킬에스터,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-SO_2R^9$ ,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다.

[0072]  $R^{36}$ 은 독립적으로 테트라졸일, (페닐) $C_0-C_2$ 알킬, (페닐) $C_1-C_2$ 알콕시, 페녹시, 및 N, O, B 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기  $R^{36}$ 은 각각 할로젠, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 알콕시, (모노- 및 다이- $C_1-C_6$ 알킬아미노) $C_0-C_4$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알킬에스터,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-SO_2R^9$ ,  $-OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ ,  $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$ ,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다.

[0073]  $R^{21}$  및  $R^{22}$ 는 각각의 경우 독립적으로 수소, 하이드록실, 시아노, 아미노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시, ( $C_3-C_7$ 사이클로알킬) $C_0-C_4$ 알킬, (페닐) $C_0-C_4$ 알킬,  $-C_1-C_4$ 알킬 $OC(O)OC_1-C_6$ 알킬,  $-C_1-C_4$ 알킬 $OC(O)C_1-C_6$ 알킬,  $-C_1-C_4$ 알킬 $C(O)OC_1-C_6$ 알킬, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 (4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬) $C_0-C_4$ 알킬, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 (5- 또는 6-원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클) $C_0-C_4$ 알킬로부터 선택되고;  $R^{21}$  및  $R^{22}$ 는 각각 임의적으로 치환될 수 있다.

[0074]  $R^{23}$ 은 각각의 경우 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬, (아릴) $C_0-C_4$ 알킬, ( $C_3-C_7$ 사이클로알킬) $C_0-C_4$ 알킬, (페닐) $C_0-C_4$ 알킬, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 (4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬) $C_0-C_4$ 알킬, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 (5- 또는 6-원 불포화 또는 방향족 헤테로사이클) $C_0-C_4$ 알킬로부터 선택되고, 각각의  $R^{23}$ 은 임의적으로 치환될 수 있다.

[0075]  $R^{24}$  및  $R^{25}$ 는 이들이 부착된 질소와 함께 4- 내지 7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 기, 또는 융합된 고리, 스피로 고리 또는 가교된 고리를 갖는 6- 내지 10-원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 기를 형성하고, 각각의  $R^{24}$  및  $R^{25}$ 는 임의적으로 치환될 수 있다.

[0076] J는 각각의 경우 독립적으로 공유 결합,  $C_1-C_4$ 알킬렌,  $-OC_1-C_4$ 알킬렌,  $C_2-C_4$ 알켄일렌 및  $C_2-C_4$ 알킨일렌으로부터 선택된다.

- [0077] 화학식 I의 화합물 또는 이의 염과 함께 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이 또한 개시된다.
- [0078] 질환의 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 숙주에게 치료 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 투여함을 포함하는, 보체 캐스케이드 인자 D에 의해 매개된 질환, 예컨대 비제한적으로 연령-관련 시력 감퇴(AMD), 망막 변성, 다른 안과 질병(예를 들어, 지도모양 위축증), 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH), 다발성 경화증(MS), 관절염, 예컨대 류마티스 관절염(RA), 호흡기 질환 또는 심혈관 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 또한 개시된다.
- [0079] 다른 실시양태에서, 활성 인자 D를 억제하는 화합물의 효과량은 인자 D에 의해 매개되거나 영향을 받은 염증 또는 면역 질환, 예컨대 자가면역 질환을 치료하기 위해 제공된다. 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 인자 D를 통해 작용하는지 여부에 상관없이, 보체 경로에 의해 매개된 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0080] 본 발명은 적어도 하기 특징을 포함한다:
- [0081] (a) 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 전구약물(각각, 및 이의 모든 아속 및 종은 개별적으로 간주되고 특이적으로 기재된다);
- [0082] (b) 보체 경로, 예를 들어 캐스케이드 인자 D에 의해 매개된 질환, 예컨대 연령-관련 시력 감퇴(AMD), 망막 변성, 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH), 다발성 경화증(MS) 및 류마티스 관절염(RA), 및 본원에 추가로 기재된 다른 질환을 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 전구약물;
- [0083] (c) 보체 캐스케이드 인자 D에 의해 매개된 질환, 예컨대 연령-관련 시력 감퇴(AMD), 망막 변성, 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH), 다발성 경화증(MS) 및 류마티스 관절염(RA), 및 본원에 추가로 기재된 다른 질환을 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서, 화학식 I의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 전구약물의 용도;
- [0084] (d) 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물이 상기 제조시 사용되는 것을 특징으로 하는, 보체 캐스케이드 인자 D에 의해 매개된 질환, 예컨대 연령-관련 시력 감퇴(AMD), 망막 변성, 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH), 다발성 경화증(MS) 및 류마티스 관절염(RA), 및 본원에 추가로 기재된 다른 질환을 치료하거나 예방하기 위한 치료 용도로 의도된 약제의 제조 방법;
- [0085] (e) 효과적인 숙주-치료량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물과 함께 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 제형;
- [0086] (f) 실질적으로 순수한 형태의, 예컨대 실질적으로 다른 화학 개체로부터 단리된(예를 들어, 90% 이상 또는 95%) 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물;
- [0087] (g) 화학식 I의 화합물, 및 이의 염, 조성물, 투여 형태의 제조 방법; 및
- [0088] (h) 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 효과량으로 함유하는 치료 제품의 제조 방법.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0089] I. 용어
- [0090] 화합물은 표준 명명법을 사용하여 기재된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 분야의 숙련자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0091] 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물은 마치 각각이 구체적으로 기재되는 것처럼 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 라세미체 및 다른 이성질체, 예컨대 회전이성질체를 포함한다. "화학식 I"은, 이 어구가 사용되는 것과 관련하여 달리 명백히 금지하지 않는 한, 화학식 I의 모든 아속 군, 예컨대 화학식 IA 및 화학식 IB를 포함하고, 또한 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. "화학식 I"은 또한, 이 어구가 사용되는 것과 관련하여 달리 명백히 금지하지 않는 한, 화학식 I의 모든 아속 군, 예컨대 화학식 IC 및 ID, 및 화학식 II 내지 XXX을 포함하고, 또한 화학식 I의 모든 아속 군, 예컨대 화학식 IA 내지 ID, 및 화학식 II 내지 XXX의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0092] 단수형 표현은 양의 제한을 나타내지 않고, 오히려 언급된 항목의 하나 이상의 존재를 나타낸다. 용어 "또는"은 "및/또는"을 의미한다. 값의 범위의 설명은, 본원에서 달리 나타내지 않는 한, 단지 값의 범위 내에 속하는 각각의 개별적인 값에 대하여 개별적으로 언급하는 속기법으로서 제공되는 것으로 의도되고, 각각의 개별적인

값은 본원에 개별적으로 인용된 것처럼 명세서에 혼입된다. 모든 범위의 종점은 범위 내에 포함되고 독립적으로 조합가능하다. 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 나타내지 않거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 적합한 순서로 수행될 수 있다. 예시, 또는 예시 언어(예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 더욱 예시하는 것으로 의도되고, 달리 주장하지 않는 한 본 발명의 범주에 제한을 제기하지 않는다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 분야의 숙련자에게 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0093] 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 동위원소의 천연 존재비를 초과하는 양, 즉 풍부한 양으로 원자의 하나 이상의 목적한 동위원소 치환을 갖는 화합물의 사용을 포함한다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는, 즉, 양성자의 수는 동일하지만 중성자의 수는 상이한 원자이다.

[0094] 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$ 를 포함한다. 본 발명은 화학식 I의 동위원소 변형된 화합물을 포함한다. 일 실시양태에서, 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구( $^{14}\text{C}$  사용), 반응 운동 연구(예를 들어,  $^2\text{H}$  또는  $^3\text{H}$  사용), 검출 또는 이미징 기법, 예컨대 양전자 방출 단층촬영술(PET) 또는 단일-광자 방출 전산화 단층촬영술(SPECT), 예컨대 약물 또는 기질 조직 분산 분석, 또는 환자의 방사선 치료시 사용될 수 있다. 특히,  $^{18}\text{F}$  표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물 및 이의 전구약물은 일반적으로 동위원소 비표지된 시약을 용이하게 이용가능한 동위원소 표지된 시약으로 대체함으로써 하기 기재된 실시예 및 제조예에, 또는 반응식에 개시된 과정을 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0095] 일반적인 예로서, 제한 없이, 수소의 동위원소, 예를 들어 중수소( $^2\text{H}$ ) 및 삼중수소( $^3\text{H}$ )가 목적한 결과를 달성하는 기재된 구조의 어디든지 사용될 수 있다. 대안으로 또는 추가하여, 탄소의 동위원소, 예를 들어  $^{13}\text{C}$  및  $^{14}\text{C}$ 가 사용될 수 있다. 일 실시양태에서, 약물의 성능, 예를 들어, 약력학, 약동학, 생체분포, 반감기, 안정성, AUC, Tmax, Cmax 등을 개선하기 위해 분자의 하나 이상의 위치에서 수소를 중수소로 동위원소 치환한다. 예를 들어, 중수소는 대사작용 동안 결합 파손 위치에서( $\alpha$ -중수소 동적 동위원소 효과), 또는 결합 파손 부위의 바로 옆 또는 근처에서( $\beta$ -중수소 동적 동위원소 효과) 탄소에 결합될 수 있다.

[0096] 동위원소 치환, 예를 들어 중수소 치환은 부분적이거나 전체적일 수 있다. 부분 중수소 치환은 하나 이상의 수소가 중수소로 치환되는 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 동위원소는 임의의 관심 위치의 동위원소에서 90, 95 또는 99% 이상 풍부하다. 일 실시양태에서, 중수소는 목적 위치에서 90, 95 또는 99% 이상 풍부하다. 달리 나타내지 않는 한, 임의의 지점에서 풍부는 천연 존재비를 초과하고 인간에서 약물의 검출가능한 특성을 바꾸기에 충분하다.

[0097] 일 실시양태에서, 중수소 원자에 대한 수소 원자의 치환은 L-B 잔기 영역에서 R 기 치환기 내에서 발생한다. 일 실시양태에서, 중수소 원자에 대한 수소 원자의 치환은 임의의  $\text{R}^{18}$ ,  $\text{R}^{18'}$ ,  $\text{R}^{33}$ ,  $\text{R}^{34}$ ,  $\text{R}^{35}$  및/또는  $\text{R}^{36}$ 으로부터 선택되는 R 기에서 발생한다. 일 실시양태에서, 중수소 원자에 대한 수소 원자의 치환은 A-카본일 잔기 영역 내의 R 기 치환기 내에서 발생한다. 일 실시양태에서, 중수소 원자에 대한 수소 원자의 치환은  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^6'$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^{8'}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{20a}$ ,  $\text{R}^{20b}$ ,  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{23}$ ,  $\text{R}^{31}$  및/또는  $\text{R}^{32}$ 에서 발생한다. 다른 실시양태에서, 프롤린 고리 상의 특정한 치환기는 임의적으로 중수소화된다. 예를 들어, 일 실시양태에서, 수소 원자를 중수소 원자로 치환하는 것은  $\text{R}$ ,  $\text{R}'$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^1'$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^2'$ ,  $\text{R}^3$  및/또는  $\text{R}^3'$ 에서 발생한다. 일 실시양태에서, 예를 들어 프롤린 고리의 임의의 R 치환기가 메틸 또는 메톡시인 경우, 알킬 잔기는 임의적으로 중수소화되고, 예를 들어  $\text{CD}_3$  또는  $\text{OCD}_3$ 이다. 특정한 다른 실시양태에서, 프롤린 고리의 2개의 치환기가 조합되어 사이클로프로필 고리를 형성하는 경우, 비치환된 메틸렌 탄소가 중수소화된다.

[0098] R 기 내에서 중수소 원자에 대한 수소 원자의 치환은, R 기 내에서 하나 이상의 변수가 수소(예를 들어,  $^2\text{H}$  또는 D) 또는 알킬(예를 들어,  $\text{CD}_3$ )일 때 발생한다. 예를 들어, 임의의 R 기가, 예를 들어 치환을 통해, 메틸 또는 에틸이거나, 이를 함유하는 경우, 알킬 잔기는 전형적으로 중수소화된다(예를 들어,  $\text{CD}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CD}_3$  또는  $\text{CD}_2\text{CD}_3$ ).

[0099] 본 발명의 화합물은 용매(물을 포함함)를 사용하여 용매화물을 형성할 수 있다. 따라서, 일 실시양태에서, 본

발명은 활성 화합물의 용매화된 형태를 포함한다. 용어 "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자를 갖는 본 발명의 화합물(이의 염을 포함함)의 분자 복합체를 지칭한다. 용매의 예는 물, 에탄올, 다이메틸 셀록사이드, 아세톤 및 다른 통상의 유기 용매이다. 용어 "수화물"은 본 발명의 화합물 및 물을 포함하는 분자 복합체를 지칭한다. 본 발명에 따른 약학적으로 허용되는 용매화물은 결정화 용매가 동위원소 치환될 수 있는 것, 예를 들어  $D_2O$ ,  $d_6$ -아세톤,  $d_6$ -DMSO를 포함한다. 용매화물은 액체 또는 고체 형태일 수 있다.

[0100] 2개 글자 또는 기호 사이에서가 아닌 대시("-")는 치환기의 부착점을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어,  $-(C=O)NH_2$ 는 케토( $C=O$ ) 기의 탄소를 통해 부착된다.

[0101] 본원에 사용된 용어 "치환된"은, 지정된 원자 또는 기에서 임의의 하나 이상의 수소가 표시된 기로부터 선택되는 잔기로 대체되어, 지정된 원자의 정상 원자가를 초과하지 않음을 의미한다. 예를 들어, 치환기가 옥소(즉,  $=O$ )일 때, 원자에서 2개의 수소가 대체된다. 옥소 기가 방향족 잔기 중 2개 수소를 대체할 때, 상응하는 부분적으로 불포화된 고리는 방향족 고리를 대체한다. 예를 들어, 옥소에 의해 치환된 피리딜 기는 피리돈이다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 상기 조합이 안정한 화합물 또는 유용한 합성 중간체를 야기하는 경우에만 허용된다.

[0102] 안정한 화합물 또는 안정한 구조는 단리될 수 있고 1개월 이상의 유통 기한을 갖는 투여 형태로 제형화될 수 있는 화합물을 야기하는 화합물을 나타낸다.

[0103] 임의의 적합한 기는 안정한 분자를 형성하고 본 발명의 목적한 목적을 달성하는 "치환된" 또는 "임의적으로 치환된" 위치에 존재할 수 있고, 비제한적으로, 예를 들어 할로겐(독립적으로 F, Cl, Br 또는 I일 수 있다); 시아노; 하이드록실; 니트로; 아지도; 알칸오일(예컨대,  $C_2-C_6$ 알칸오일 기); 카복스아미드; 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아릴옥시, 예컨대 폐녹시; 하나 이상의 티오에서 연결기를 갖는 것을 비롯한 알킬티오; 알킬설펁일; 하나 이상의 설폰일 연결기를 갖는 것을 비롯한 알킬설폰일 기; 하나 이상의 N 원자를 갖는 기를 비롯한 아미노알킬 기; 아릴(예를 들어, 각각의 고리가 치환되거나 비치환된 방향족 고리인 폐닐, 바이페닐, 나프틸, 등); 예를 들어, 1 내지 3개의 분리된 또는 융합된 고리 및 6 내지 약 14개, 또는 18개 고리 탄소 원자를 갖는 아릴알킬(벤질은 예시적인 아릴알킬 기임); 예를 들어, 1 내지 3개의 분리된 또는 융합된 고리를 갖는 아릴알콕시(벤질옥시는 예시적인 아릴알콕시 기임); 또는 하나 이상의 N, O 또는 S 원자를 갖는 1 내지 3개의 분리된 또는 융합된 고리를 갖는 포화된, 불포화된 또는 방향족 헤테로사이클릭 기, 예를 들어 쿠마린일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 페리딜, 페라진일, 페리미딘일, 퓨란일, 피롤릴, 티엔일, 티아졸일, 트라이아진일, 옥사졸일, 이속사졸일, 이미다졸일, 인돌일, 벤조퓨란일, 벤조티아졸일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 피페리딘일, 모폴린일, 피페라진일 및 피롤리딘일을 포함한다. 상기 헤테로사이클릭 기는, 예를 들어 하이드록실, 알킬, 알콕시, 할로겐 및 아미노로 추가로 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, "임의적으로 치환된"은 할로겐, 하이드록실, 아미노, 시아노,  $-CHO$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알킨일,  $-C_1-C_6$ 알콕시,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 알킬에스터, (모노- 및 다이- $C_1-C_6$ 알킬아미노) $C_0-C_2$ 알킬,  $C_1-C_2$ 할로알킬, 하이드록시- $C_1-C_6$ 알킬, 에스터, 카바메이트, 우레아, 설폰아미드,  $-C_1-C_6$ 알킬(헤테로사이클로),  $C_1-C_6$ 알킬(헤테로아릴),  $-C_1-C_6$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $O-C_1-C_6$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $B(OH)_2$ , 포스페이트, 포스포네이트 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기를 포함한다.

[0104] "알킬"은 분자체 또는 직쇄 포화된 지방족 탄화수소 기이다. 일 실시양태에서, 알킬은 1 내지 약 18개의 탄소 원자, 더욱 일반적으로 1 내지 약 6개의 탄소 원자 또는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유한다. 일 실시양태에서, 알킬은 1 내지 약 8개의 탄소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 알킬은  $C_1-C_2$ ,  $C_1-C_3$  또는  $C_1-C_6$ 이다. 본원에 사용된 바와 같이 특정된 범위는 독립된 종으로서 기재된 범위의 각 수를 갖는 알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, 본원에 사용된 용어  $C_1-C_6$ 알킬은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬 기를 나타내고 상기 각각이 독립된 종으로서 기재되는 것을 의미하기 위한 것이다. 예를 들어, 본원에 사용된 용어  $C_1-C_4$ 알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬 기를 나타내고, 이를 각각이 독립된 종으로서 기재되는 것을 의미하기 위한 것이다.  $C_0-C_n$ 알킬이 다른 기, 예를 들어 ( $C_3-C_7$ 사이클로알킬) $C_0-C_4$ 알킬 또는  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬)과 함께 사용될 때, 나타낸 기(이 경우 사이클로알킬)는 단일 공유 결합( $C_0$ 알킬)에 의해 직접 결합되거나, 이 경우 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자의 알킬 쇄에 의해 부착된다. 알킬

은 또한 다른 기, 예컨대  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬)에서와 같이 헤테로원자를 통해 부착될 수 있다. 알킬의 예는 비제한적으로, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 2-메틸펜탄, 3-메틸펜탄, 2,2-다이메틸부탄 및 2,3-다이메틸부탄을 포함한다. 일 실시양태에서, 알킬 기는 상기한 바와 같이 임의적으로 치환된다.

[0105] "알켄일"은 안정한 지점에서 쇄를 따라 발생할 수 있는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 분지쇄 또는 직쇄 지방족 탄화수소 기이다. 비제한적인 예는  $C_2-C_8$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알켄일 및  $C_2-C_4$ 알켄일이다. 본원에 사용된 바와 같이 특정된 범위는 알킬 잔기에 대하여 상기한 바와 같이, 독립된 종으로서 기재된 범위의 각각의 구성원을 갖는 알켄일 기를 나타낸다. 알켄일의 예는 비제한적으로, 에텐일 및 프로펜일을 포함한다. 일 실시양태에서, 알켄일 기는 상기한 바와 같이 임의적으로 치환된다.

[0106] "알킨일"은 임의의 안정한 지점에서 쇄를 따라 발생할 수 있는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 분지쇄 또는 직쇄 지방족 탄화수소 기, 예를 들어  $C_2-C_8$ 알킨일 또는  $C_2-C_6$ 알킨일이다. 본원에 사용된 바와 같이 특정된 범위는 알킬 잔기에 대하여 상기한 바와 같이, 독립된 종으로 기재된 범위의 각각의 구성원을 갖는 알킨일 기를 나타낸다. 알킨일의 예는 비제한적으로, 에틴일, 프로핀일, 1-부틴일, 2-부틴일, 3-부틴일, 1-펜틴일, 2-펜틴일, 3-펜틴일, 4-펜틴일, 1-헥신일, 2-헥신일, 3-헥신일, 4-헥신일 및 5-헥신일을 포함한다. 일 실시양태에서, 알킨일 기는 상기한 바와 같이 임의적으로 치환된다.

[0107] "알킬렌"은 2가 포화된 탄화수소이다. 알킬렌은, 예를 들어 1 내지 8개의 탄소 잔기, 1 내지 6개의 탄소 잔기, 또는 표시된 수의 탄소 원자, 예를 들어  $C_1-C_4$ 알킬렌,  $C_1-C_3$ 알킬렌 또는  $C_1-C_2$ 알킬렌일 수 있다.

[0108] "알켄일렌"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 2가 탄화수소이다. 알켄일렌은, 예를 들어 2 내지 8개의 탄소 잔기, 2 내지 6개의 탄소 잔기, 또는 표시된 수의 탄소 원자, 예를 들어  $C_2-C_4$ 알켄일렌일 수 있다.

[0109] "알콕시"는 산소 가교(-O-)를 통해 공유적으로 결합된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 알콕시의 예는 비제한적으로, 메톡시, 에톡시, n-프로록시, i-프로록시, n-부톡시, 2-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시, 2-펜톡시, 3-펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, n-헥속시, 2-헥속시, 3-헥속시 및 3-메틸펜톡시를 포함한다. 유사하게, "알킬티오" 또는 "티오알킬" 기는 황 가교(-S-)를 통해 공유적으로 결합된 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 일 실시양태에서, 알콕시 기는 상기한 바와 같이 임의적으로 치환된다.

[0110] "알켄일옥시"는 산소 가교(-O-)에 의해 치환되는 기에 공유적으로 결합된 상기 정의된 바와 같은 알켄일 기이다.

[0111] "알칸오일"은 카본일( $C=O$ ) 가교를 통해 공유적으로 결합된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 카본일 탄소는 탄소의 수에 포함되는 바,  $C_2$ 알칸오일은  $CH_3(C=O)-$  기이다. 일 실시양태에서, 알칸오일 기는 상기한 바와 같이 임의적으로 치환된다.

[0112] "알킬에스터"는 에스터 연결기를 통해 공유적으로 결합된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 에스터 연결기는 어느 하나의 배향일 수 있고, 예를 들어 화학식  $-O(C=O)alkyl$ 의 기 또는 화학식  $-(C=O)Oalkyl$ 의 기에 존재할 수 있다.

[0113] "아미드" 또는 "카복스아미드"는  $-C(O)NR^aR^b$ 이고, 이때  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 예를 들어  $C_1-C_6$ 알킬, 알켄일, 예를 들어  $C_2-C_6$ 알켄일, 알킨일, 예를 들어  $C_2-C_6$ 알킨일,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 헤테로사이클로알킬),  $-C_0-C_4$ 알킬(아릴) 및  $-C_0-C_4$ 알킬(헤테로아릴)로부터 선택되거나; 이들이 결합된 질소와 함께,  $R^a$  및  $R^b$ 는  $C_3-C_7$ 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다. 일 실시양태에서,  $R^a$  및  $R^b$  기는 각각 독립적으로 상기 기재된 바와 같이 임의적으로 치환된다.

[0114] "카보사이클릭 기", "카보사이클릭 고리" 또는 "사이클로알킬"은 모든 탄소 고리 원자를 함유하는 포화된 또는 부분적으로 불포화된(즉, 비방향족인) 기이다. 카보사이클릭 기는 전형적으로 3 내지 7개의 탄소 원자의 1개의 고리 또는 3 내지 7개의 탄소 원자를 각각 함유하는 2개의 융합된 고리를 함유한다. 사이클로알킬 치환기는 치환된 질소 또는 탄소 원자, 또는 사이클로알킬 기를 가질 수 있는 2개의 치환기를 가질 수 있는 치환된 탄소 원자에 매달릴 수 있고, 이는 스피로 기로서 부착된다. 카보사이클릭 고리의 예는 사이클로헥센일, 사이클로헥실, 사이클로펜텐일, 사이클로펜틸, 사이클로부텐일, 사이클로부틸 및 사이클로프로필 고리를 포함한

다. 일 실시양태에서, 카보사이클릭 고리는 상기한 바와 같이 임의적으로 치환된다. 일 실시양태에서, 사이클로알킬은 모든 탄소 고리 원자를 함유하는 부분적으로 불포화된(즉, 비방향족인) 기이다. 다른 실시양태에서, 사이클로알킬은 모든 탄소 고리 원자를 함유하는 포화된 기이다.

[0115] "카보사이클릭-옥시 기"는 산소 연결기(-O-)를 통해 치환되는 기에 부착된 상기 정의된 바와 같은 모노사이클릭 카보사이클릭 고리 또는 모노- 또는 바이-사이클릭 카보사이클릭 기이다.

[0116] "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐 원자 및 최대 허용되는 수 이하의 할로겐 원자로 치환된 분지쇄 또는 직쇄 알킬 기 둘 다를 나타낸다. 할로알킬의 예는 비제한적으로, 트라이플루오로메틸, 모노플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 2-플루오로에틸 및 펜타-플루오로에틸을 포함한다.

[0117] "할로알콕시"는 산소 가교(알코올 라디칼의 산소)를 통해 부착된 본원에 정의된 바와 같은 할로알킬 기를 나타낸다.

[0118] "하이드록시알킬"은 하나 이상의 하이드록실 치환기로 치환된, 상기 기재된 바와 같은 알킬 기이다.

[0119] "아미노알킬"은 하나 이상의 아미노 치환기로 치환된, 상기 기재된 바와 같은 알킬 기이다.

[0120] "할로" 또는 "할로겐"은 독립적으로 임의의 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 나타낸다.

[0121] "아릴"은 방향족 고리 상에 탄소만 함유하는 방향족 기를 나타낸다. 일 실시양태에서, 아릴 기는 1 내지 3개의 분리된 또는 융합된 고리를 함유하고, 고리원으로서 혜테로원자가 없는 6 내지 약 14개 또는 약 18개의 고리 원자를 갖는다. 표시된 경우, 상기 아릴 기는 탄소 또는 비탄소 원자 또는 기로 추가로 치환될 수 있다. 상기 치환은, 예를 들어 3,4-메틸렌다이옥시페닐 기를 형성하기 위한, 임의적으로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 혜테로원자를 함유하는 5- 내지 7-원 포화된 사이클릭 기로의 융합을 포함할 수 있다. 아릴 기는, 예를 들어 페닐 및 나프틸, 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸을 포함한다. 일 실시양태에서, 아릴 기는 웬던트 고리이다. 웬던트 고리의 예는 페닐 기로 치환된 페닐 기이다. 일 실시양태에서, 아릴 기는 상기한 바와 같이 임의적으로 치환된다.

[0122] 본원에 사용된 용어 "혜테로사이클" 또는 "혜테로사이클릭 고리"는 하나 이상의 고리 원자가 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택되는 혜테로원자이고, 나머지 고리 원자가 C인, 3 내지 약 12개, 더욱 전형적으로 3, 5, 6, 7 내지 10개 고리 원자의 포화된 또는 부분적으로 불포화된(즉, 방향성 없이 고리 내에 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 갖는) 카보사이클릭 라디칼을 지칭하고, 상기 하나 이상의 고리 원자는 임의적으로 상기한 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다. 혜테로사이클은 3 내지 7개의 고리원(2 내지 6개의 탄소 원자, 및 N, O, P 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 혜테로원자)을 갖는 모노사이클, 또는 6 내지 10개의 고리원(4 내지 9개의 탄소 원자, 및 N, O, P 및 S로부터 선택되는 1 내지 6개의 혜테로원자)을 갖는 바이사이클, 예를 들어 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템일 수 있다. 일 실시양태에서, 유일한 혜테로원자는 질소이다. 일 실시양태에서, 유일한 혜테로원자는 산소이다. 일 실시양태에서, 유일한 혜테로원자는 황이다. 혜테로사이클은 문헌[Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968)](특히 1, 3, 4, 6, 7 및 9장); 문헌["The Chemistry of Heterocyclic Compound, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present)](특히, 13, 14, 16, 19 및 28권); 및 문헌[J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566]에 기재된다. 혜테로사이클릭 고리의 예는 비제한적으로, 피롤리딘일, 다이하이드로퓨란일, 테트라하이드로티엔일, 테트라하이드로페란일, 다이하이드로페란일, 테트라하이드로티오피란일, 피페리디노, 피페리돈일, 모폴리노, 티오모폴리노, 티옥산일, 피페라진일, 호모피페라진일, 아제티딘일, 옥세탄일, 티에탄일, 호모피페리딘일, 옥세판일, 티에판일, 옥사제핀일, 다이아제핀일, 티아제핀일, 2-피롤린일, 3-피롤린일, 인돌린일, 2H-피란일, 4H-피란일, 다이옥산일, 1,3-다이옥솔란일, 피라졸린일, 다이티안일, 다이티올란일, 다이하이드로피란일, 다이하이드로티엔일, 다이하이드로퓨란일, 다이하이드로이소퀴놀린일, 테트라하이드로이소퀴놀린일, 피라졸리딘일이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, 6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄일, 아자바이사이클로[2.2.2]헥산일, 3H-인돌일, 퀴놀리진일, N-페리딜 우레아 및 피롤로페리미딘을 포함한다. 스피로 잔기는 또한 이 정의의 범주 내에 포함된다. 1 또는 2개의 고리 탄소 원자가 옥소(=O) 잔기로 치환된 혜테로사이클릭 기의 예는 피리미디논일 및 1,1-다이옥소-티오모폴린일이다. 본원에서 혜테로사이클 기는 임의적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0123] "혜테로사이클릭-옥시 기"는 산소 연결기(-O-)를 통해 치환되는 기에 연결된 상기 기재된 바와 같은 모노사이클

릭 헤테로사이클릭 고리 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릭 기이다.

- [0124] "헤테로아릴"은 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자, 또는 일부 실시양태에서 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 나머지 고리 원자가 탄소인 안정한 모노사이클릭 방향족 고리, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자, 또는 일부 실시양태에서 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 나머지 고리 원자가 탄소인 하나 이상의 5- 내지 7-원 방향족 고리를 함유하는 안정한 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭 시스템을 나타낸다. 일 실시양태에서, 유일한 헤테로원자는 질소이다. 일 실시양태에서, 유일한 헤테로원자는 산소이다. 일 실시양태에서, 유일한 헤테로원자는 황이다. 모노사이클릭 헤테로아릴 기는 전형적으로 5 내지 7개의 고리 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 바이사이클릭 헤테로아릴 기는 9- 또는 10-원 헤테로아릴 기, 즉, 하나의 5- 내지 7-원 방향족 고리가 제 2 방향족 또는 비방향족 고리에 융합되고, 9 또는 10개의 고리 원자를 함유하는 기이다. 헤테로아릴 기에서 S 및 O 원자의 총 수가 1을 초과할 때, 이러한 헤테로원자는 서로에 인접하지 않는다. 일 실시양태에서, 헤테로아릴 기에서 S 및 O 원자의 총 수는 2 이하이다. 다른 실시양태에서, 방향족 헤테로사이클에서 S 및 O 원자의 총 수는 1 이하이다. 헤테로아릴 기의 예는 비제한적으로, 피리딘 일(예를 들어, 2-하이드록시피리딘일 포함), 이미다졸일, 이미다조피리딘일, 피리미딘일(예를 들어, 4-하이드록시피리미딘일 포함), 피라졸일, 트라이아졸일, 피라진일, 테트라졸일, 퓨릴, 티엔일, 이속사졸일, 티아졸일, 옥사다이아졸일, 옥사졸일, 이소티아졸일, 피롤릴, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 테트라하이드로이소퀴놀린일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조퓨란일, 신놀린일, 인다졸일, 인돌리진일, 프탈라진일, 피리다진일, 트라이아진일, 이소인돌일, 프테리딘일, 퓨린일, 옥사다이아졸일, 트라이아졸일, 티아다이아졸일, 퓨라잔일, 벤조퓨라잔일, 벤조티오페닐, 벤조티아졸일, 벤즈옥사졸일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 테트라하이드로퓨란일 및 퓨로피리딘일을 포함한다. 헤테로아릴 기는 임의적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다. "헤테로아릴옥시"는 산소 연결기(-O-)를 통해 치환된 기에 결합된 기재된 바와 같은 헤테로아릴 기이다.
- [0125] "헤테로사이클로알킬"은 포화된 고리 기이다. 이는, 예를 들어 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 가질 수 있고, 나머지 고리 원자는 탄소이다. 전형적인 실시양태에서, 질소가 헤테로원자이다. 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 기는 전형적으로 3 내지 약 8개의 고리 원자 또는 4 내지 6개의 고리 원자를 갖는다. 헤테로사이클로알킬 기의 예는 모풀린일, 피페라진일, 피페리딘일 및 피롤린일을 포함한다.
- [0126] 용어 "모노- 및/또는 다이-알킬아미노"는 2차 또는 3차 알킬아미노 기를 나타내고, 이때 알킬 기는 본원에 정의된 바와 같이 독립적으로 선택되는 알킬 기이다. 알킬아미노 기의 부착점은 질소 상에 있다. 모노- 및 다이-알킬아미노 기의 예는 에틸아미노, 다이메틸아미노 및 메틸-프로필-아미노를 포함한다.
- [0127] "투여 형태"는 활성제의 투여 단위를 의미한다. 투여 형태의 예는 정제, 캡슐, 주사, 혼탁액, 액체, 유화액, 임플란트, 입자, 구체, 크림, 연고, 좌제, 흡입가능한 형태, 경피 형태, 구강용, 설하용, 국소용, 젤, 점막용 등을 포함한다. "투여 형태"는 또한 임플란트, 예를 들어 광학 임플란트를 포함할 수 있다.
- [0128] "약학 조성물"은 하나 이상의 활성제, 예컨대 화학식 I의 화합물 또는 염, 및 하나 이상의 다른 물질, 예컨대 담체를 포함하는 조성물이다. "약학 조성물"은 단일 투여 형태로 조합될 수 있거나, 설명서에 의해 활성제가 본원에 기재된 임의의 질환을 치료하기 위해 함께 사용되는 별도의 투여 형태로 함께 제공될 수 있는 2개 이상의 활성제의 조합이다.
- [0129] "약학적으로 허용되는 염"은 모 화합물이 이의 무기 및 유기 무독성 산 또는 염기 부가 염을 제조함으로써 변형된 개시된 화합물의 유도체를 포함한다. 모 화합물의 염은 통상의 화학 방법에 의해 염기성 또는 산성 잔기를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 상기 염은 이러한 화합물의 유리 산 형태를 화학량론 양의 적합한 염기(예컨대, Na, Ca, Mg 또는 K 하이드록사이드, 카보네이트, 바이카보네이트 등)와 반응시키거나, 이러한 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론 양의 적합한 산과 반응시켜 제조될 수 있다. 상기 반응은 전형적으로 물 중에서, 유기 용매 중에서, 또는 물과 유기 용매의 혼합물 중에서 수행된다. 일반적으로, 실행가능한 경우, 비수성 매질, 예컨대 에터, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴이 전형적이다. 본 화합물의 염은 화합물의 용매화물 및 화합물 염의 용매화물을 추가로 포함한다.
- [0130] 약학적으로 허용되는 염의 예는 비제한적으로, 염기성 잔기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 또는 산성 잔기, 예컨대 카복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염은 통상의 무독성 염, 및 예를 들어 무독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 4차 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 통상의 무독성 산 염은 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 철팜산, 인산, 질산 등으로부터 유도된 것;

및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 속신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팜산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 메실산, 에실산, 베실산, 살파닐산, 2-아세톡시벤조산, 퓨마르산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄 다이설폰산, 옥살산, 이세티온산, HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH(이때, n은 0 내지 4임) 등으로부터 제조된 염을 포함한다. 추가 적합한 염의 목록은, 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418(1985)]에서 찾을 수 있다.

[0131] 본 발명의 약학 조성물/조합물에 적용된 용어 "담체"는 활성 화합물이 제공되는 희석제, 부형제 또는 비히클을 나타낸다.

[0132] "약학적으로 허용되는 부형제"는 일반적으로 안전하고 무독성이고 생물학적으로 달리 숙주에 투여하기에 부적절하지 않은 약학 조성물/조합물을 제조하는 데 유용한 부형제를 의미하고, 일 양태에서, 수의학뿐만 아니라 인간 약학 용도에 적합한 부형제를 포함한다. 본원에 사용되는 바와 같은 "약학적으로 허용되는 부형제"는 하나의 상기 부형제 및 하나 초과의 상기 부형제 둘 다를 포함한다.

[0133] "환자" 또는 "숙주" 또는 "대상체"는 보체 인자 D 경로의 조절을 필요로 하는 인간 또는 비인간 동물이다. 전형적으로, 숙주는 인간이다. "환자" 또는 "숙주" 또는 "대상체"는 또한, 예를 들어 포유동물, 영장류(예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 나타낸다.

[0134] 본원에 사용된 "전구약물"은 숙주에 생체내 투여될 때 모 약물로 전환되는 화합물을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "모 약물"은 본원에 기재된 임의의 질환을 치료하거나, 숙주, 전형적으로 인간에서 본원에 기재된 임의의 생리학적 또는 병리학적 질환과 관련된 증상 또는 근본 원인을 제어하거나 개선하는 데 유용한 본원에 기재된 임의의 화학적 화합물을 의미한다. 전구약물은 모 약물의 특성을 강화하거나, 모 약물의 약학적 또는 약동학적 특성을 개선하는 것을 비롯한 임의의 목적 효과를 달성하기 위해 사용될 수 있다. 전구약물 전략은 모 약물의 생체내 발생을 위한 조건을 조정하는 선택을 제공하는 것으로 존재하고, 모두 본원에 포함되는 것으로 간주된다. 전구약물 전략의 비제한적인 예는 제거가능한 기, 또는 기의 제거가능한 부분의 공유 부착, 특히, 예를 들어 비제한적으로 아실화, 인산화, 포스포닐화, 인산아미드화 유도체, 아미드화, 환원, 산화, 에스터화, 알킬화, 다른 카복시 유도체, 설포시 또는 설폰 유도체, 탄소화 또는 무수물을 포함한다.

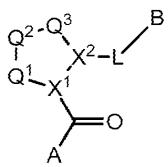
[0135] "하나 이상의 추가 활성제와 함께 화학식 I의 화합물을 제공하는"은 화학식 I의 화합물 및 추가 활성제가 동시에 단일 투여 형태로 제공되거나, 부수적으로 별도의 투여 형태로 제공되거나, 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가 활성제 둘 다가 환자의 혈류 내에 존재하는 시간 내에 일부 양에 의해 분리된 투여를 위해 별도의 투여 형태로 제공되는 것을 의미한다. 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물 및 추가 활성제는 동일한 의료 간병인에 의해 환자에게 처방될 필요는 없다. 특정 양태에서, 추가 활성제 또는 약제는 처방전을 필요로 하지 않는다. 화학식 I의 화합물 또는 하나 이상의 추가 활성제의 투여는 임의의 적합한 경로를 통해, 예를 들어 경구 정제, 경구 캡슐, 경구 액체, 흡입, 주사, 좌제 또는 국소 접촉을 통해 발생할 수 있다.

[0136] 본 발명의 약학 조성물/조합물의 "치료 효과량"은, 환자에게 투여될 때, 증상의 완화와 같은 치료 이점을 제공하기에 효과적인 양, 예를 들어 시력 감퇴의 증상을 감소시키기에 효과적인 양을 의미한다. 일 양태에서, 치료 효과량은 환자의 혈액, 시료 또는 조직에서 보체 인자 D의 검출가능한 수준의 유의미한 증가를 막거나, 상기 수준을 유의미하게 감소시키기에 충분한 양이다.

## II. 활성 화합물의 상세한 설명

[0138] 본 발명에 따라, 하기 화학식 I의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 조성물이 제공된다:

[0139] 화학식 I



[0140]

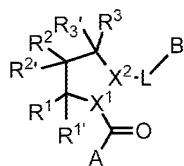
[0141] 화학식 I은 중심 코어, L-B 치환기 및 (C=O)A 치환기를 갖도록 고려될 수 있다. 상기 A 기에서 R<sup>12</sup> 또는 R<sup>13</sup>이 포스포네이트인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 조성물이 보체 인자 D의 우수한 억제제이고, 이에 따라, 보체 인자 D 조절을 필요로 하는 숙주를 치료하기 위한 효과량으로서 사용될 수 있음이

밝혀졌다.

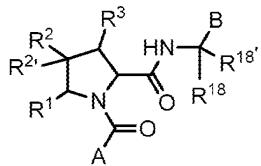
[0142] 변수, 예를 들어 A, B, R<sup>1</sup> 내지 R<sup>3</sup> 및 L 내에 변형을 갖는 화학식 I의 범위에 속하는 화합물의 비제한적인 예는 하기에 예시된다. 본원은 안정한 화합물을 생성하는 한 이러한 정의의 모든 조합을 포함한다.

### 화학식 II 내지 XXX

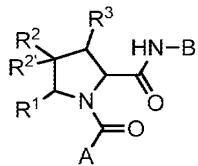
[0144] 일 양상에서, 본원은 하기 화학식 II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX 및 XXX의 화합물 및 이의 염을 포함하고, 이들은 화학식 I의 범주 내에 속한다. 화학식 II 내지 XXX에서 나타낸 변수는 화학식 I에 대하여 상기 발명의 내용에 제시된 정의 또는 본원에 제시된 임의의 정의를 가진다:



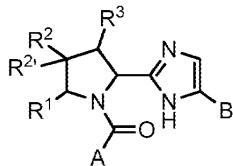
화학식 II



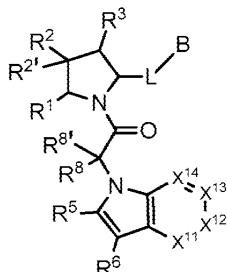
화학식 III



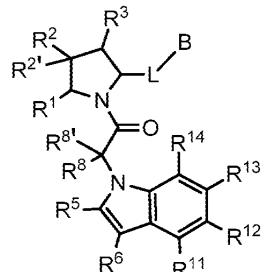
화학식 IV



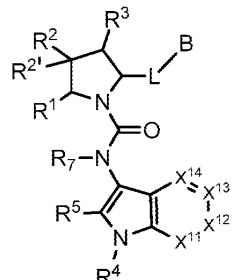
화학식 V



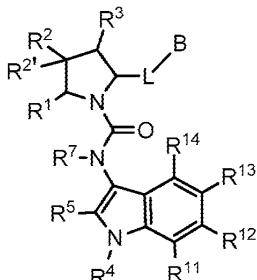
화학식 VI



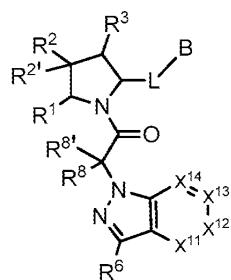
화학식 VII



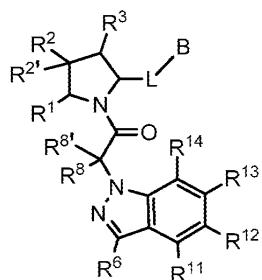
화학식 VIII



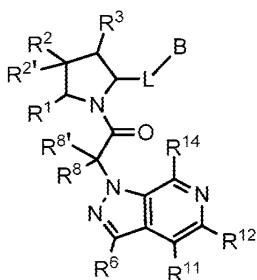
화학식 IX



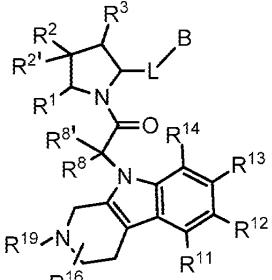
화학식 X



화학식 XI

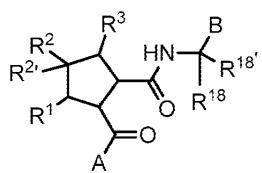


화학식 XII

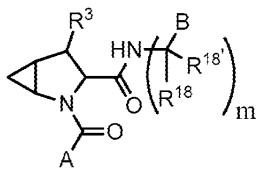


화학식 XIII

[0146]

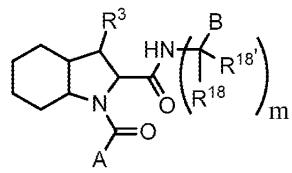


화학식 XIV



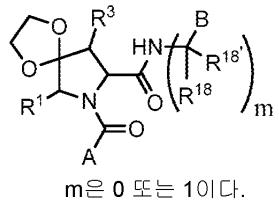
m은 0 또는 1이다.

화학식 XV



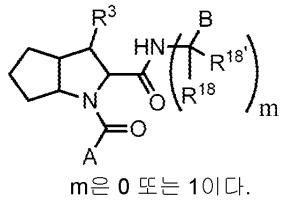
m은 0 또는 1이다.

화학식 XVI



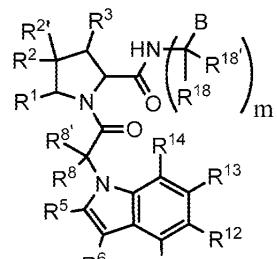
m은 0 또는 1이다.

화학식 XVII



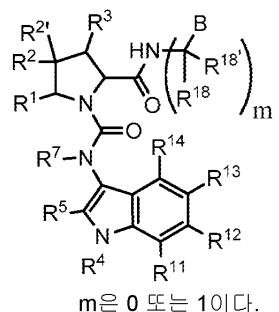
m은 0 또는 1이다.

화학식 XVIII



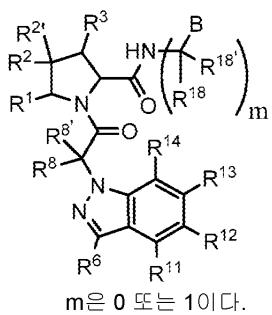
m은 0 또는 1이다.

화학식 XIX



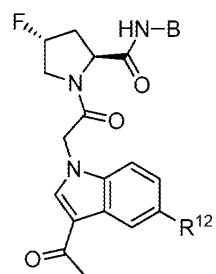
m은 0 또는 1이다.

화학식 XX

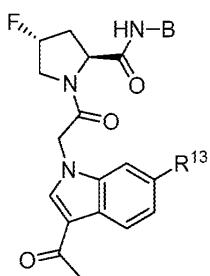


m은 0 또는 1이다.

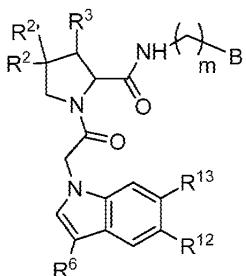
화학식 XXI



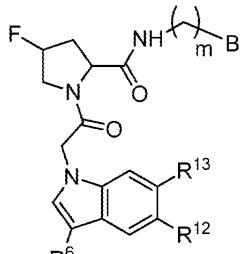
화학식 XXII



화학식 XXIII

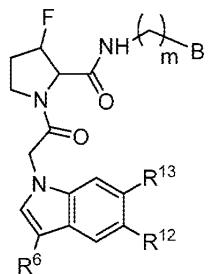
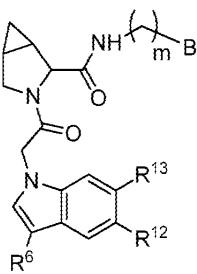
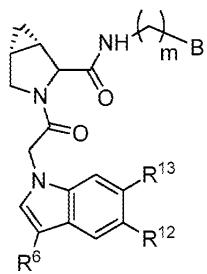
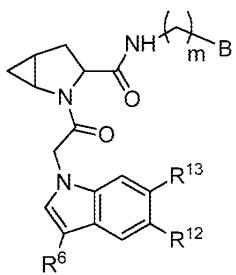
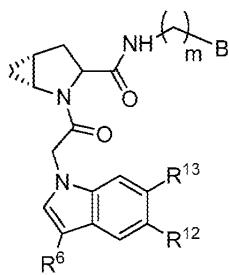


화학식 XXIV



m은 0 또는 1이다.

화학식 XXV

m은 0 또는 1이다.  
화학식 XXVIm은 0 또는 1이다.  
화학식 XXVIIm은 0 또는 1이다.  
화학식 XXVIIIm은 0 또는 1이다.  
화학식 XXIXm은 0 또는 1이다.  
화학식 XXX

[0148]

[0149]

이러한 실시양태에서,  $R^1$  또는  $R^3$ 이 탄소에 부착되면,  $R^2/R^2'$ 에서와 같이 2개의 독립적인 부착이 존재할 수 있고, 이러한 화학식은 상기 변형을 모두 포함하는 것으로 간주되어야 함이 이해되어야 한다.

[0150]

추가로, 본원은 화학식 I의 화합물 및 염, 및 이의 약학적으로 허용되는 조성물, 및 하기 조건 중 하나 이상이 하기 기재된 실시양태를 충족시키는 임의의 하위화학식(II 내지 XXX)을 포함한다.

[0151]

$R^{12}$  및  $R^{13}$  포스포네이트 치환기

[0152]

화학식 I(이때, A 기에서  $R^{12}$  또는  $R^{13}$ 은 포스포네이트이다)의 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 조성물이 보체 인자 D의 뛰어난 억제제임이 밝혀졌다.

[0153]

$R^{12}$  및  $R^{13}$  중 하나는  $R^{31}$ 로부터 선택되고,  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 다른 하나는  $R^{32}$ 로부터 선택된다. 다른 실시양태에서,  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 각각 독립적으로  $R^{32}$ 로부터 선택될 수 있다.

[0154]

$R^{31}$ 은 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노,  $-COOH$ ,  $C_1-C_2$ 할로알킬,  $C_1-C_2$ 할로알콕시,  $C_1-C_6$ 알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_2-C_6$ 알켄일옥시,  $-C(O)OR^9$ ,  $C_1-C_6$ 티오알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬 $NR^9R^{10}$ ,  $-C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-SO_2NR^9R^{10}$ ,  $-OC(O)R^9$  및  $-C(NR^9)NR^9R^{10}$ 으로부터 선택되고, 수소, 할

로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬 및  $C_1$ - $C_2$ 할로알콕시 이외의  $R^{31}$ 은 각각 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬 및  $C_1$ - $C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고, 또한,  $R^{31}$ 은 각각 페닐, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로부터 선택되는 1개의 치환기로 임의적으로 치환되고, 상기 페닐 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클은 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알켄일,  $C_2$ - $C_6$ 알칸오일,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시, (모노- 및 다이- $C_1$ - $C_6$ 알킬아미노) $C_0$ - $C_4$ 알킬,  $C_1$ - $C_6$ 알킬에스터,  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬 및  $C_1$ - $C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고;

[0155]  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고;

[0156]  $R^{20}$ 은 각각의 경우 독립적으로 하이드록실,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시,  $C_1$ - $C_6$ 할로알콕시,  $C_1$ - $C_6$ 알킬, ( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬) $C_0$ - $C_4$ 알킬-, (아릴) $C_0$ - $C_4$ 알킬-,  $-O-C_0-C_4$ 알킬(아릴),  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬), N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤�테로원자를 갖는 (4- 내지 7-원 헤�테로사이클로알킬) $C_0$ - $C_4$ 알킬-0-; N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤�테로원자를 갖는 (5- 또는 6-원 불포화 또는 방향족 헤�테로사이클) $C_0$ - $C_4$ 알킬-0-;  $-O(CH_2)_{2-4}O(CH_2)_{8-18}$ ,  $-OC(R^{20a})_2OC(O)OR^{20b}$ ,  $-OC(R^{20a})_2OC(O)R^{20b}$ ,  $-NR^9R^{10}$ , N-연결된 아미노산 또는 N-연결된 아미노산 에스터로부터 선택되되, 각각의  $R^{20}$ 은 임의적으로 치환될 수 있고;

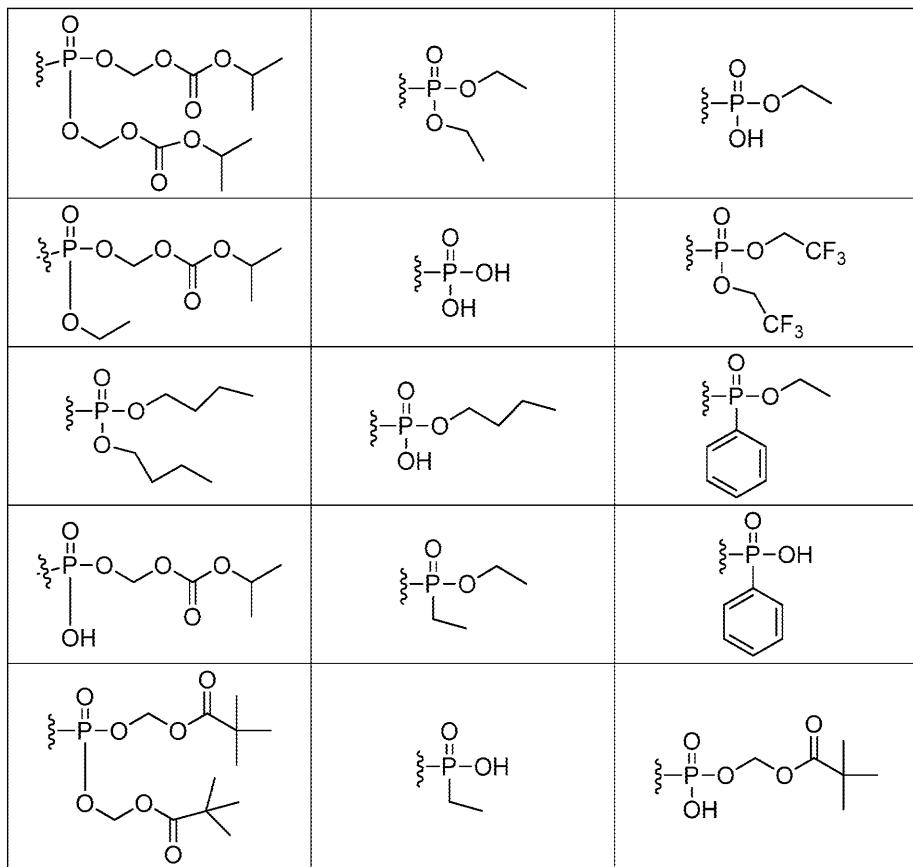
[0157]  $R^{20a}$ 는 각각의 경우 독립적으로 수소,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_2$ - $C_8$ 알켄일,  $C_2$ - $C_8$ 알킨일, (아릴) $C_0$ - $C_4$ 알킬-, (아릴) $C_2$ - $C_8$ 알켄일- 또는 (아릴) $C_2$ - $C_8$ 알킨일-로부터 선택되거나; 또는

[0158] 2개의  $R^{20a}$ 기는 이들이 결합하는 탄소와 함께 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤�테로원자를 갖는 3 내지 6원 헤�테로사이클로알킬 또는 3 내지 6원 카보사이클릭 고리를 형성하고;

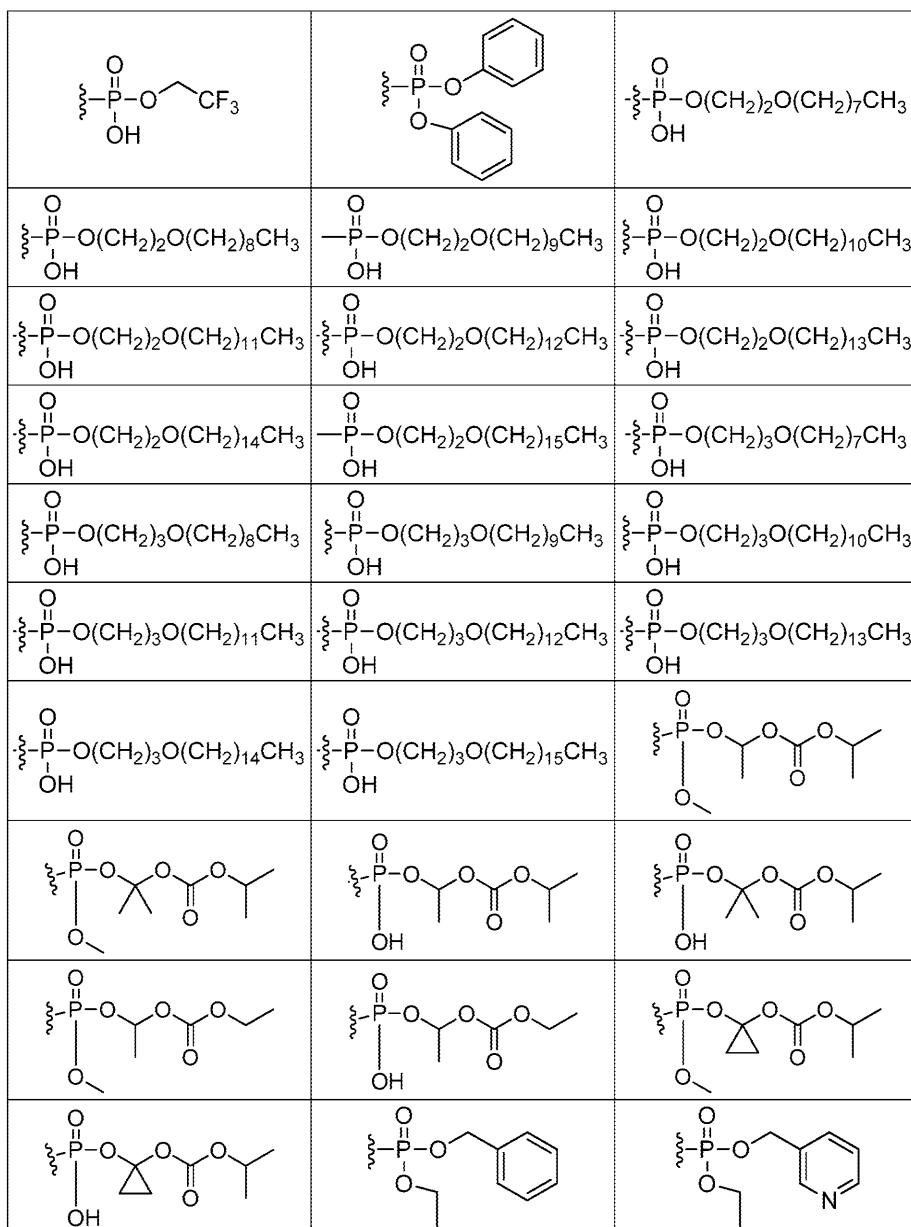
[0159]  $R^{20b}$ 는 각각의 경우 독립적으로  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_2$ - $C_8$ 알켄일,  $C_2$ - $C_8$ 알킨일, (아릴) $C_0$ - $C_4$ 알킬, (아릴) $C_2$ - $C_8$ 알켄일 또는 (아릴) $C_2$ - $C_8$ 알킨일로부터 선택된다.

[0160]

특정 실시양태에서,  $R^{32}$ 는 하기 화학식으로부터 선택된다:



[0161]



- [0167] 일 실시양태에서,  $R^{13}$ 은  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이다.
- [0168] 일 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물을 제공하며, 이때
- [0169]  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 하나는 H이고  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 다른 하나는  $R^{32}$ 이고,
- [0170]  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고;
- [0171]  $R^{20}$ 은 상기 발명의 내용 부분에서 정의된 바와 같다.
- [0172] 또 다른 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물을 제공하며, 이때
- [0173]  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$  및  $R^{3'}$ 은 모두 수소이고;
- [0174]  $R^2$ 는 플루오로이고,  $R^3$ 은 수소,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬), 또는  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬)이고;
- [0175]  $R^5$ 는 수소, 할로겐 또는  $C_1-C_2$ 알킬이고;
- [0176]  $R^{11}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 는, 존재하는 경우, 각각의 경우 독립적으로 수소, 할로겐, 아미노,  $C_1-C_4$ 알킬,  $C_1-C_4$ 알콕시,  $-C_0-C_2$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_2$ 알킬아미노), 트라이플루오로메틸 및 트라이플루오로메톡시로부터 선택되고;
- [0177]  $X^{12}$ 는  $CR^{12}$ 이고;
- [0178]  $R^{12}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고;
- [0179]  $R^{20}$ 은 상기 본 발명의 내용 부분에서 정의된 바와 같다.
- [0180] 또 다른 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물을 제공하며, 이때
- [0181]  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$  및  $R^{3'}$ 가 모두 수소이고;
- [0182]  $R^2$ 가 플루오로이고,  $R^3$ 이 수소,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬) 또는  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬)이고;
- [0183]  $R^5$ 가 수소, 할로겐 또는  $C_1-C_2$ 알킬이고;
- [0184]  $R^{11}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 가, 존재하는 경우, 각각의 경우 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 아미노,  $C_1-C_4$ 알킬,  $C_1-C_4$ 알콕시,  $-C_0-C_2$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_2$ 알킬아미노), 트라이플루오로메틸 및 트라이플루오로메톡시로부터 선택되고;
- [0185]  $X^{12}$ 가  $CR^{12}$ 이고;
- [0186]  $R^{12}$ 가  $P(O)R^{20}R^{20}$ 이고;
- [0187]  $R^{20}$ 이 상기 발명의 내용 부분에서 정의된 바와 같다.
- [0188] 일 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물을 제공하며, 이때
- [0189]  $m$ 이 0 또는 1이고;
- [0190]  $R^2$ 가 할로겐이고,  $R^{2'}$ 가 수소 또는 할로겐이고,  $R^3$ 이 수소, 할로겐,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬) 또는  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬)이고;
- [0191]  $R^6$ 이  $-C(O)C_1-C_4$ 알킬,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)CF_3$ ,  $-C(O)(C_3-C_7$ 사이클로알킬) 또는  $-O-CH_2-CH_2-C_1-C_4$ 알킬(시아노이미노)이고;

[0192]  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 하나가 수소, 할로겐,  $C_1$ - $C_4$ 알킬,  $C_1$ - $C_4$ 알콕시, 트라이플루오로메틸 및 트라이플루오로메톡시로부터 선택되고;  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 다른 하나가  $R^{32}$ 이고;

[0193]  $R^{32}$ 가  $P(O)R^{20}R^{20}$ 이고;

[0194]  $R^{20}$ 이 상기 발명의 내용 부분에서 정의된 바와 같다.

[0195] 일 실시양태에서, 본원은 화학식 I의 화합물을 제공하며, 이때

[0196]  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 하나가 수소, 하이드록실, 할로겐, 메틸 또는 메톡시이고;  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 다른 하나가  $R^{32}$ 이고;

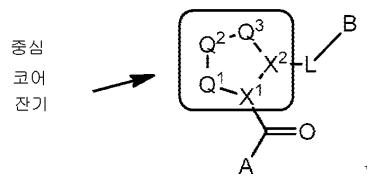
[0197]  $R^{32}$ 가  $P(O)R^{20}R^{20}$ 이고;

[0198]  $R^{20}$ 이 상기 발명의 내용에서 정의된 바와 같다.

[0199] 일 실시양태에서,  $R^{32}$ 는 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노, 옥소,  $-B(OH)_2$ ,  $-Si(CH_3)_3$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시,  $-C_0$ - $C_2$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1$ - $C_4$ 알킬아미노),  $C_1$ - $C_6$ 알킬에스터,  $C_1$ - $C_4$ 알킬아미노,  $C_1$ - $C_4$ 하이드록시알킬,  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬 및  $C_1$ - $C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0200] 중심 코어 잔기

[0201] 화학식 I의 중심 코어 잔기는 하기 예시된다:



[0202] ;

[0203] 상기 식에서,

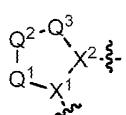
[0204]  $Q^1$ 은  $N(R^1)$  또는  $C(R^1R^1)$ 이고;

[0205]  $Q^2$ 는  $C(R^2R^{2'})$ ,  $C(R^2R^{2'})-C(R^2R^{2'})$ , S, O,  $N(R^2)$  또는  $C(R^2R^2)O$ 이고;

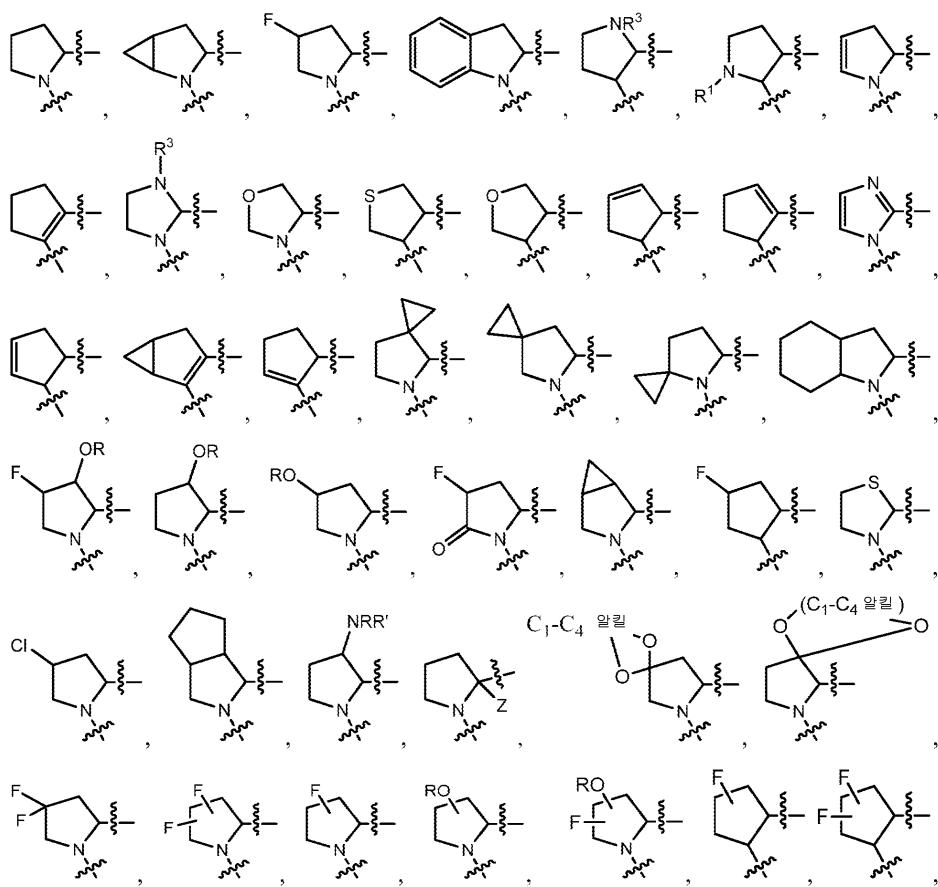
[0206]  $Q^3$ 은  $N(R^3)$ , S 또는  $C(R^3R^3)$ 이고;

[0207]  $X^1$  및  $X^2$ 는 독립적으로 N, CH 또는 CZ이거나,  $X^1$  및  $X^2$ 는 함께 C=C이고;

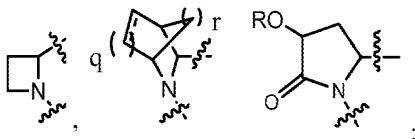
[0208]  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$ ,  $X^1$  및  $X^2$ 는 안정한 화합물이 생성되도록 선택된다.



[0209] 고리의 비제한적인 예는 하기 더욱 상세하게 기재된 바와 같이 하기 예시된다(다르게는, 이들 중 임의의 것은  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$  및  $R^{3'}$ 로 치환될 수 있다):



[0210]



[0211]



상기 식에서,

q는 0, 1, 2 또는 3이고;

r은 1, 2 또는 3이다.

R 및 R'는 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 각각의기는 임의적으로 치환될 수 있거나, 목적한 특성을 제공하는 임의의 다른 치환기일 수 있다. 일부 실시양태에서, 고리는 하나 이상의 키랄 탄소 원자를 포함한다. 본 발명은, 키랄 탄소가 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물로서 제공될 수 있는 실시양태를 포함한다. 고리가 하나 초과의 입체 중심을 포함하는 경우, 모든 거울상이성질체 및 부분 입체이성질체는 개별적인 종으로서 본 발명에 포함된다.

Z는 F, Cl, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>D, CHD<sub>2</sub> 또는 CD<sub>3</sub>이다.

R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>3'</sup>는 각각의 경우 독립적으로, 적절하고 오직 안정한 화합물이 생성되는 경우, 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킨일, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알칸오일, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>티오알킬, 하이드록시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 아미노C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>10</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시로부터 선택되고, 이때 R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 각각의 경우 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬) 및 -O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬)로부터 선택된다.

## [0218] 비제한적인 중심 코어 실시양태

[0219] 다른 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^{1'}$  또는  $R^3$  및  $R^{3'}$ 는 함께 3- 내지 6-원 카보사이클릭 스피로 고리, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로사이클릭 스피로 고리를 형성할 수 있고;  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는 함께 3- 내지 6-원 카보사이클릭 스피로 고리를 형성할 수 있거나;  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는 함께 3- 내지 6-원 헤�테로사이클릭 스피로 고리를 형성할 수 있고;

[0220] 각각의 고리는 할로겐(특히 F), 하이드록실, 시아노,  $-COOH$ ,  $C_1-C_4$ 알킬(특히 메틸 포함),  $C_2-C_4$ 알켄일,  $C_2-C_4$ 알킬일,  $C_1-C_4$ 알콕시,  $C_2-C_4$ 알칸오일, 하이드록시 $C_1-C_4$ 알킬, (모노- 및 다이- $C_1-C_4$ 알킬아미노) $C_0-C_4$ 알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0221] 다른 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 함께 3-원 카보사이클릭 고리를 형성할 수 있고;  $R^1$  및  $R^2$ 는 함께 4- 내지 6-원 카보사이클릭 또는 아릴 고리, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤�테로원자를 함유하는 4- 내지 6-원 헤�테로사이클릭 또는 헤�테로아릴 고리를 형성할 수 있거나;  $R^2$  및  $R^3$ 은, 인접한 탄소 원자에 결합된 경우, 함께 3- 내지 6-원 카보사이클릭 또는 아릴 고리, 또는 3- 내지 6-원 헤�테로사이클릭 또는 헤�테로아릴 고리를 형성할 수 있고;

[0222] 각각의 고리는 할로겐(특히 F), 하이드록실, 시아노,  $-COOH$ ,  $C_1-C_4$ 알킬(특히 메틸 포함),  $C_2-C_4$ 알켄일,  $C_2-C_4$ 알킬일,  $C_1-C_4$ 알콕시,  $C_2-C_4$ 알칸오일, 하이드록시 $C_1-C_4$ 알킬, (모노- 및 다이- $C_1-C_4$ 알킬아미노) $C_0-C_4$ 알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0223] 일 실시양태에서, 중심 코어 잔기는 프롤린이다.

[0224] 일 실시양태에서, 중심 코어 잔기는 4-플루오로프롤린이다.

[0225] 일 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$  및  $R^{3'}$ 는, 존재하는 경우, 모두 수소이고;  $R^2$ 는 플루오로이다.

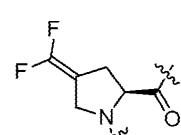
[0226] 일 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$  및  $R^3$ 은, 존재하는 경우, 모두 수소이고;  $R^2$ 는 플루오로이고,  $R^3$ 은  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬) 또는  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬)이다.

[0227] 일 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 함께 3- 내지 6-원 사이클로알킬 기를 형성하고,  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$  및  $R^{3'}$ 는 존재하는 경우 모두 수소이다.

[0228] 일 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^3$  및  $R^{3'}$ 는 존재하는 경우, 모두 수소이고,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는 함께 1 또는 2개의 산소 원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

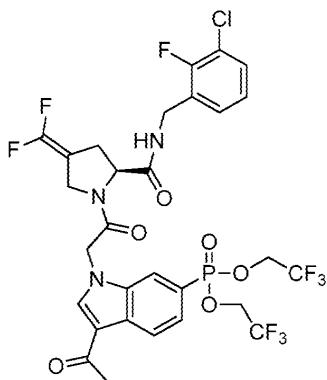
[0229] 일 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소이고,  $R^2$ 는 플루오로이다.

[0230] 일 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합하여 3-원 고리를 형성한다.



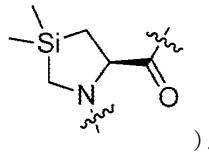
[0231] 본원은 중심 피롤리딘이 비닐 치환된 화학식 I의 화합물, 예를 들어,

[0232] 일 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 구조를 갖는다:



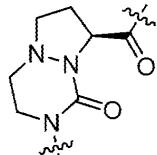
[0233]

[0234] 일 실시양태에서, 중심 피롤리딘은 피롤리딘 고리에 2차 혼테로원자, 예컨대 N, O, S 또는 Si를 첨가하여 변형

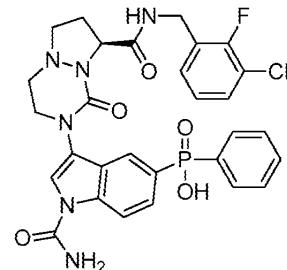
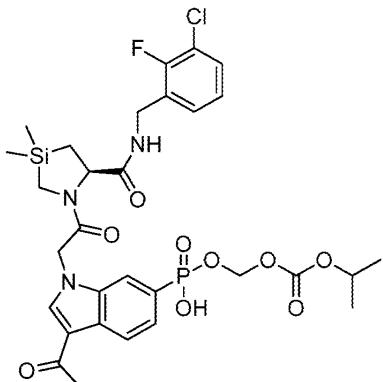


된다(예를 들어, ).

[0235] 본원의 범주 내의 다른 변형은 중심 피롤리딘 고리에서  $R^7$  또는  $R^8$ 에 치환기를 결합하여 5- 또는 6-원 혼테로사



이클릭 고리, 예를 들어, 를 형성하는 것이다.

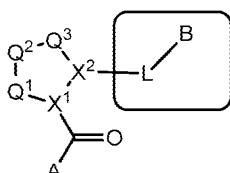


[0236]

상기 변형을 갖는 화합물의 예는 포함한다.

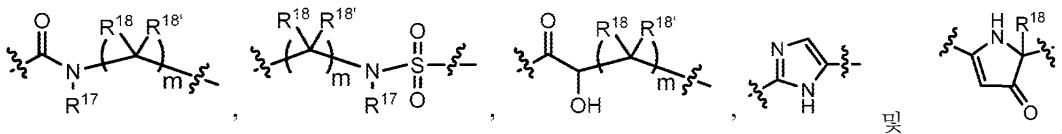
[0237] 중심 코어 L-B 치환기

[0238] 화학식 I의 중심 코어 L-B 치환기는 하기 예시된다:



[0239]

[0240] L은 결합이거나, 하기 화학식으로부터 선택되고:



[0241]

[0242] 이때  $R^{17}$ 은 수소,  $C_1\text{-}C_6$ 알킬 또는  $-C_0\text{-}C_4$ 알킬( $C_3\text{-}C_7$ 사이클로알킬)이고;  $R^{18}$  및  $R^{18'}$ 는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시메틸 및 메틸로부터 선택되고;  $m$ 은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0243]

B는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클; 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클릭-옥시 기; N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 및 고리 당 4 내지 7개의 고리 원자를 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭 헤테로사이클릭 기;  $C_2\text{-}C_6$ 알켄일;  $C_2\text{-}C_6$ 알킬일;  $-(C_0\text{-}C_4$ 알킬)(아릴);  $-(C_0\text{-}C_4$ 알킬)(헤테로아릴); 또는  $-(C_0\text{-}C_4$ 알킬)(바이페닐)이다.

[0244] 각각의 B는  $R^{33}$  및  $R^{34}$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기, 및  $R^{35}$  및  $R^{36}$ 으로부터 선택되는 0 또는 1 개의 치환기로 치환되거나 비치환된다.

[0245]  $R^{33}$ 은 할로겐, 하이드록실,  $-COOH$ , 시아노,  $C_1\text{-}C_6$ 알킬,  $C_2\text{-}C_6$ 알칸오일,  $C_1\text{-}C_6$ 알콕시,  $-C_0\text{-}C_4$ 알킬NR $R^{10}$ ,  $-SO_2R^9$ ,  $C_1\text{-}C_2$ 할로알킬 및  $C_1\text{-}C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[0246]  $R^{34}$ 는 니트로,  $C_2\text{-}C_6$ 알켄일,  $C_2\text{-}C_6$ 알킬일,  $C_1\text{-}C_6$ 티오알킬,  $-JC_3\text{-}C_7$ 사이클로알킬,  $-B(OH)_2$ ,  $-JC(O)NR^9R^{23}$ ,  $-JOSO_2OR^{21}$ ,  $-C(O)(CH_2)_{1-4}S(O)R^{21}$ ,  $-O(CH_2)_{1-4}S(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-JOP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ ,  $-JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ ,  $-JOP(O)(OR^{21})R^{22}$ ,  $-JP(O)(OR^{21})R^{22}$ ,  $-JOP(O)R^{21}R^{22}$ ,  $-JP(O)R^{21}R^{22}$ ,  $-JSP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ ,  $-JSP(O)(OR^{21})R^{22}$ ,  $-JSP(O)(R^{21})(R^{22})$ ,  $-JNR^9P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$ ,  $-JNR^9P(O)(OR^{21})(NHR^{22})$ ,  $-JNR^9P(O)(OR^{21})(OR^{22})$ ,  $-JC(S)R^{21}$ ,  $-JNR^{21}SO_2R^{22}$ ,  $-JNR^9S(O)NR^{10}R^{22}$ ,  $-JNR^9SO_2NR^{10}R^{22}$ ,  $-JSO_2NR^9COR^{22}$ ,  $-JSO_2NR^9CONR^{21}R^{22}$ ,  $-JNR^{21}SO_2R^{22}$ ,  $-JC(O)NR^{21}SO_2R^{22}$ ,  $-JC(NH_2)NR^{22}$ ,  $-JC(NH_2)NR^9S(O)R^{22}$ ,  $-JOC(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-JNR^{21}C(O)OR^{22}$ ,  $-JNR^{21}OC(O)R^{22}$ ,  $-(CH_2)_{1-4}C(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-JC(O)R^{24}R^{25}$ ,  $-JNR^9C(O)R^{21}$ ,  $-JC(O)R^{21}$ ,  $-JNR^9C(O)NR^{10}R^{22}$ ,  $-CCR^{21}$ ,  $-(CH_2)_{1-4}OC(O)R^{21}$  및  $-JC(O)OR^{23}$ 으로부터 독립적으로 선택되고, 상기  $R^{34}$ 는 각각 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노, 옥소,  $-B(OH)_2$ ,  $-Si(CH_3)_3$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $C_1\text{-}C_6$ 알킬,  $-C_0\text{-}C_4$ 알킬( $C_3\text{-}C_7$ 사이클로알킬),  $C_1\text{-}C_6$ 알콕시,  $-C_0\text{-}C_2$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1\text{-}C_4$ 알킬아미노),  $C_1\text{-}C_6$ 알킬에스터,  $C_1\text{-}C_4$ 알킬아미노,  $C_1\text{-}C_4$ 하이드록시알킬,  $C_1\text{-}C_2$ 할로알킬 및  $C_1\text{-}C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0247]

$R^{35}$ 는 나프틸, 나프틸옥시, 인단일, N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 (4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬) $C_0\text{-}C_4$ 알킬, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고 각각의 고리에 4 내지 7개의 고리 원자를 함유하는 바이사이클릭 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되고, 상기  $R^{35}$ 는 각각 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1\text{-}C_6$ 알킬,  $C_2\text{-}C_6$ 알켄일,  $C_2\text{-}C_6$ 알칸오일,  $C_1\text{-}C_6$ 알콕시, (모노- 및 다이- $C_1\text{-}C_6$ 알킬아미노) $C_0\text{-}C_4$ 알킬,  $C_1\text{-}C_6$ 알킬에스터,  $-C_0\text{-}C_4$ 알킬( $C_3\text{-}C_7$ 사이클로알킬),  $-SO_2R^9$ ,  $C_1\text{-}C_2$ 할로알킬 및  $C_1\text{-}C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고;

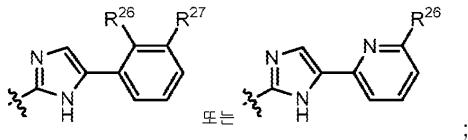
[0248]

$R^{36}$ 은 테트라졸일, (페닐) $C_0\text{-}C_2$ 알킬, (페닐) $C_1\text{-}C_2$ 알콕시, 페녹시, 및 N, O, B 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 상기  $R^{36}$ 은 각각 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1\text{-}C_6$ 알킬,  $C_2\text{-}C_6$ 알켄일,  $C_2\text{-}C_6$ 알칸오일,  $C_1\text{-}C_6$ 알콕시, (모노- 및 다이- $C_1\text{-}C_6$ 알킬아미노) $C_0\text{-}C_4$ 알킬,  $C_1\text{-}C_6$ 알킬에스터,  $-C_0\text{-}C_4$ 알킬( $C_3\text{-}C_7$ 사이클로알킬),  $-SO_2R^9$ ,  $-OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ ,  $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$ ,  $C_1\text{-}C_2$ 할로알킬 및  $C_1\text{-}C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고;

나 비치환된다.

J는 각각의 경우 독립적으로 공유 결합,  $C_1-C_4$ 알킬렌,  $-OC_1-C_4$ 알킬렌,  $C_2-C_4$ 알켄일렌 및  $C_2-C_4$ 알킬렌으로부터 선택된다.

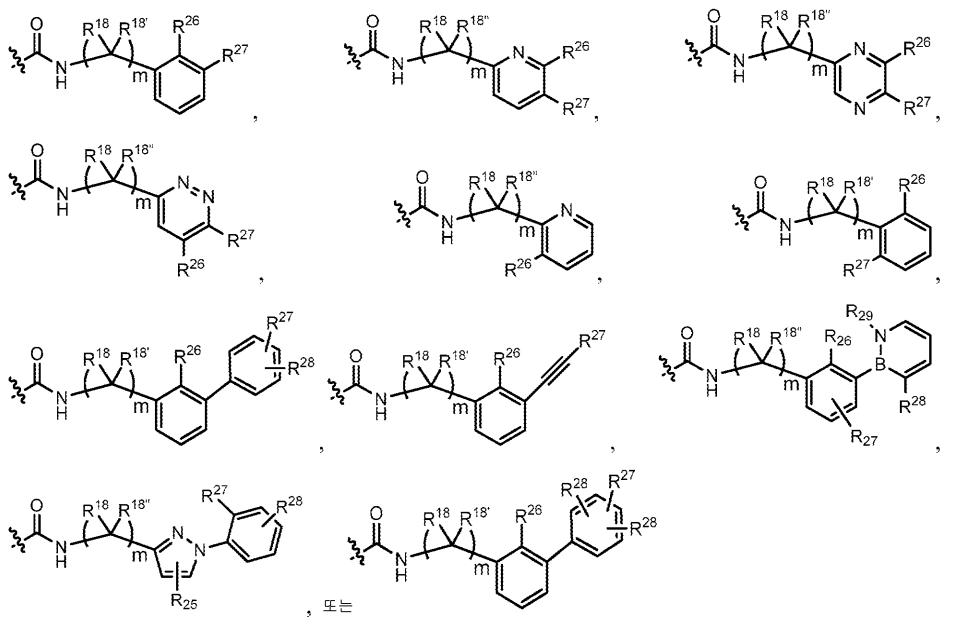
일 실시양태에서, -L-B-는 하기와 같고:



이때,  $R^{26}$  및  $R^{27}$ 은 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알켄일,  $C_2$ - $C_6$ 알칸일,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시,  $C_1$ - $C_6$ 티오알킬,  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1$ - $C_6$ 알킬아미노),  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $-C_0$ - $C_4$ 알콕시( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $C_1$ - $C_2$ 할로알콕시 및  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬티오로부터 선택된다.

### 비제한적인 L-B 실시양태

다른 실시양태에서, -L-B-는 하기와 같고:



상기 식에서,

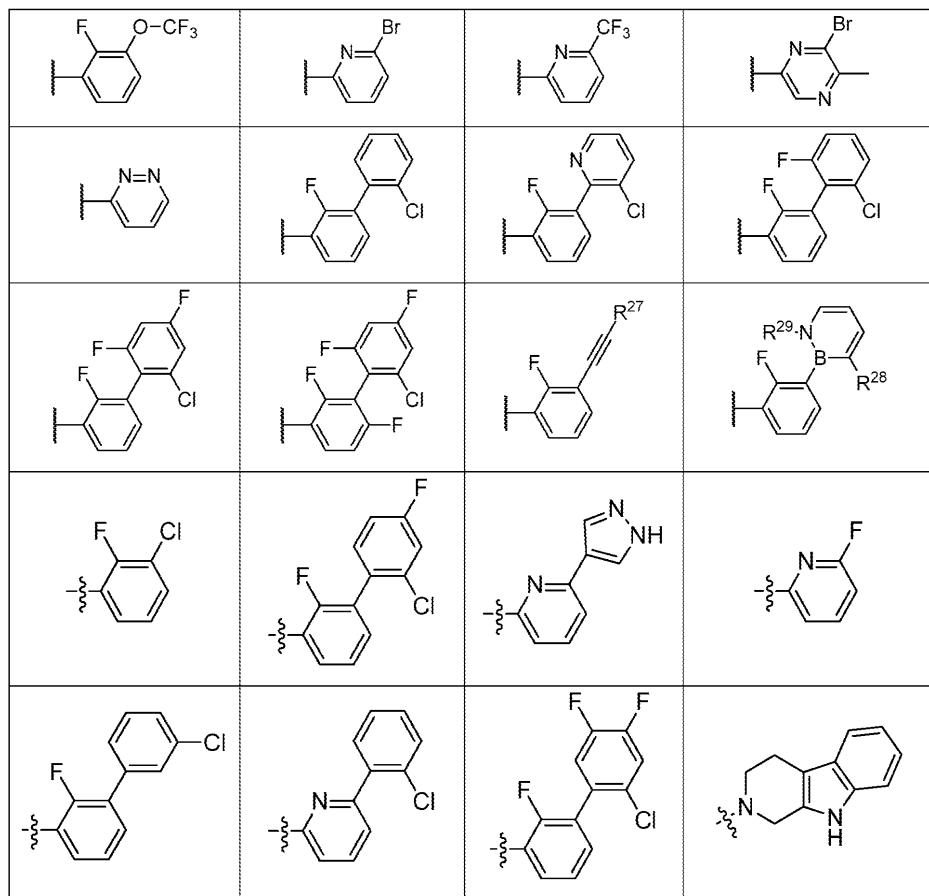
$R^{18}$  및  $R^{18'}$ 는 돌립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시메틸 및 메틸로부터 선택되고;

$m$ 은 0 또는 1이고;

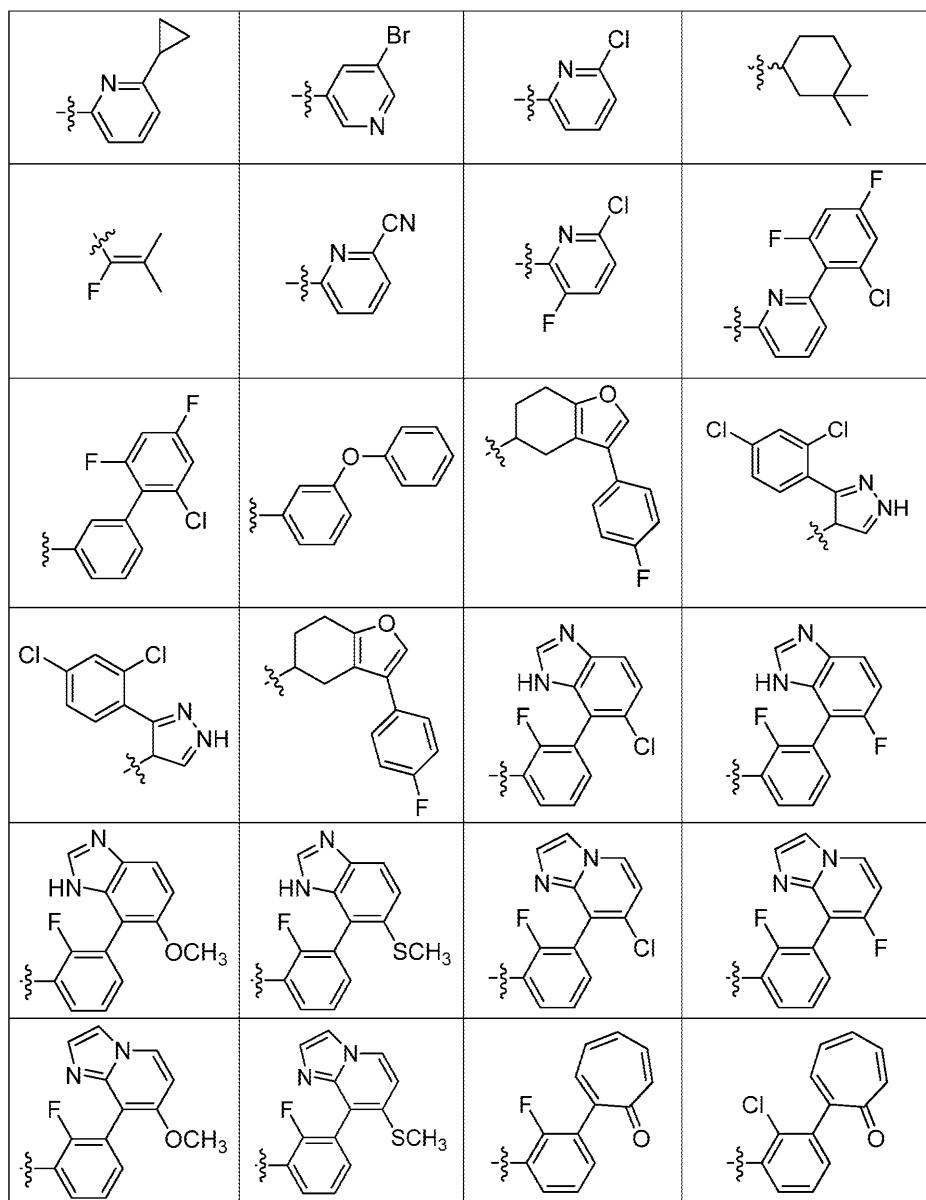
$R^{26}$ ,  $R^{27}$  및  $R^{28}$ 은 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케인,  $C_2$ - $C_6$ 알칸오일,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시,  $C_1$ - $C_6$ 티오알킬, (모노- 및 다이- $C_1$ - $C_6$ 알킬아미노) $C_0$ - $C_4$ 알킬, ( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬) $C_0$ - $C_4$ 알킬, (아릴) $C_0$ - $C_4$ 알킬-, (헵테로아릴) $C_0$ - $C_4$ 알킬- 및  $-C_0$ - $C_4$ 알콕시( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬)로부터 선택되고; 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로 및 시아노 이외의  $R^{26}$ ,  $R^{27}$  및  $R^{28}$ 은 각각 할로겐, 하이드록실, 아미노,  $C_1$ - $C_2$ 알콕시,  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬, ( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬) $C_0$ - $C_4$ 알킬- 및  $C_1$ - $C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고;

$R^{29}$ 는 수소,  $C_1-C_2$ 알킬,  $C_1-C_2$ 할로알킬 또는  $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 이다.

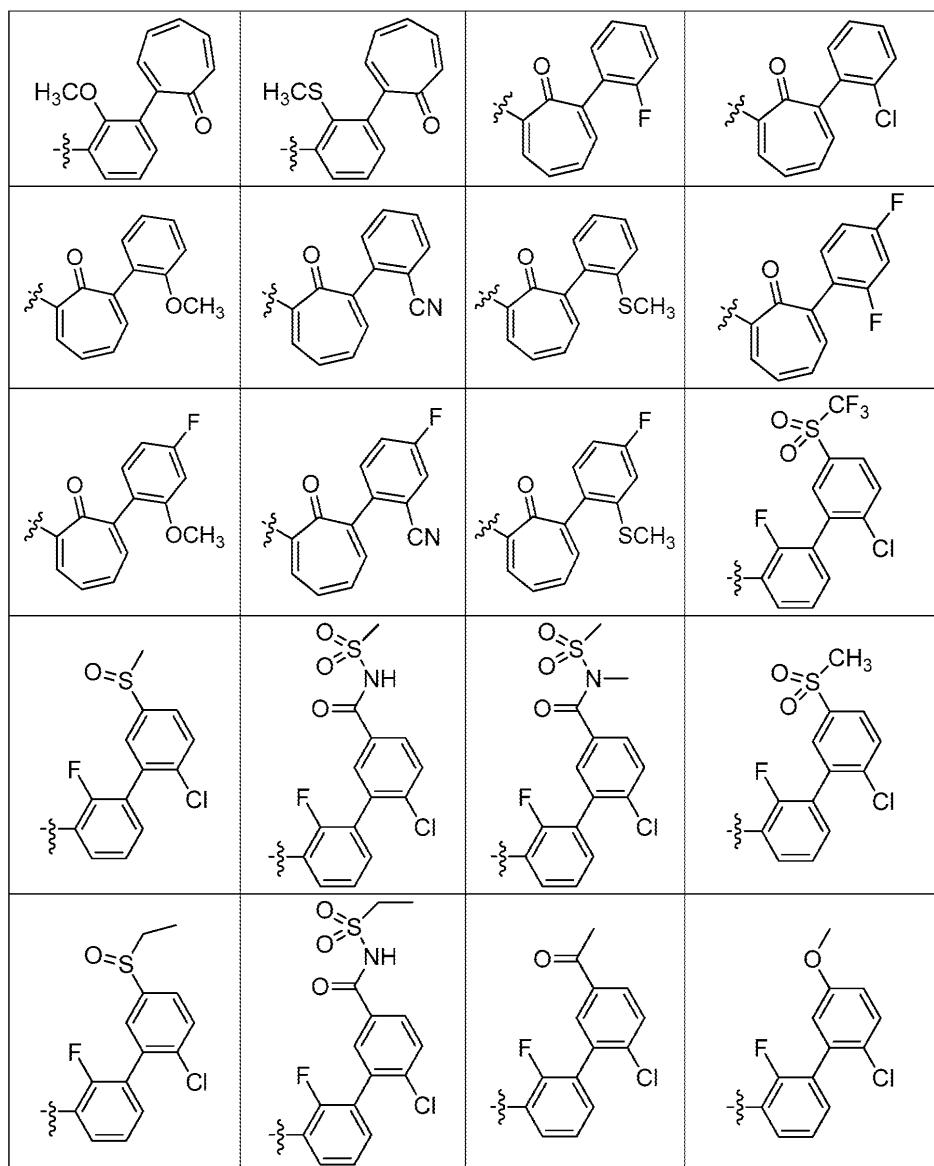
- [0261] 일 실시양태에서, m은 0이다.
- [0262] 일 실시양태에서, 본원은 B가 2-플루오로-3-클로로페닐인 화학식 I의 화합물 또는 염을 추가로 포함한다. 다른 실시양태에서, 다른 카보사이클릭, 아릴, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 기, 예컨대 2-브로모-페리딘-6-일, 1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1H-페라졸-3-일, 2,2-다이클로로사이클로프로필메틸 또는 2-플루오로-3-트라이메틸실릴페닐이 사용된다.
- [0263] 다른 실시양태에서, B는 페닐, 퍼리딜 또는 인단일이고, 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알칸오일, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>티오알킬, (모노- 및 다이-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬아미노)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알콕시(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), (페닐)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬 및 (페리딜)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고; 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로 및 시아노 이외의 치환기는 각각 할로겐, 하이드록실, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알콕시, -OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다.
- [0264] 다른 실시양태에서, B는 클로로, 브로모, 하이드록실, -SCF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알콕시, 트라이플루오로메틸, 페닐 및 트라이플루오로메톡시로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐 또는 퍼리딜이고, 클로로, 브로모, 하이드록실 및 -SCF<sub>3</sub> 이외의 치환기는 각각 임의적으로 치환될 수 있다.
- [0265] 특정 실시양태에서, B는 2-플루오로-3-클로로페닐 또는 2-플루오로-3-트라이플루오로메톡시페닐 기이다.
- [0266] 일 실시양태에서, B는 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알콕시 및 트라이플루오로메틸로 임의적으로 치환된 퍼리딜이다.
- [0267] 일 실시양태에서, B는 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알콕시, 트라이플루오로메틸 및 임의적으로 치환된 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐이다.
- [0268] 일 실시양태에서, R<sup>23</sup>은 각각의 경우 독립적으로 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, (페닐)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 (4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤�테로원자를 갖는 (5- 또는 6-원 불포화된 또는 방향족 헤테로사이클)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬로부터 선택된다.
- [0269] 일 실시양태에서, B는 하기 화학식으로부터 선택되고, 이들 식에서, R<sup>27</sup>은 수소, 메틸 또는 트라이플루오로메틸이고; R<sup>28</sup>은 수소 또는 할로겐이고; R<sup>29</sup>은 수소, 메틸, 트라이플루오로메틸 또는 -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이다:



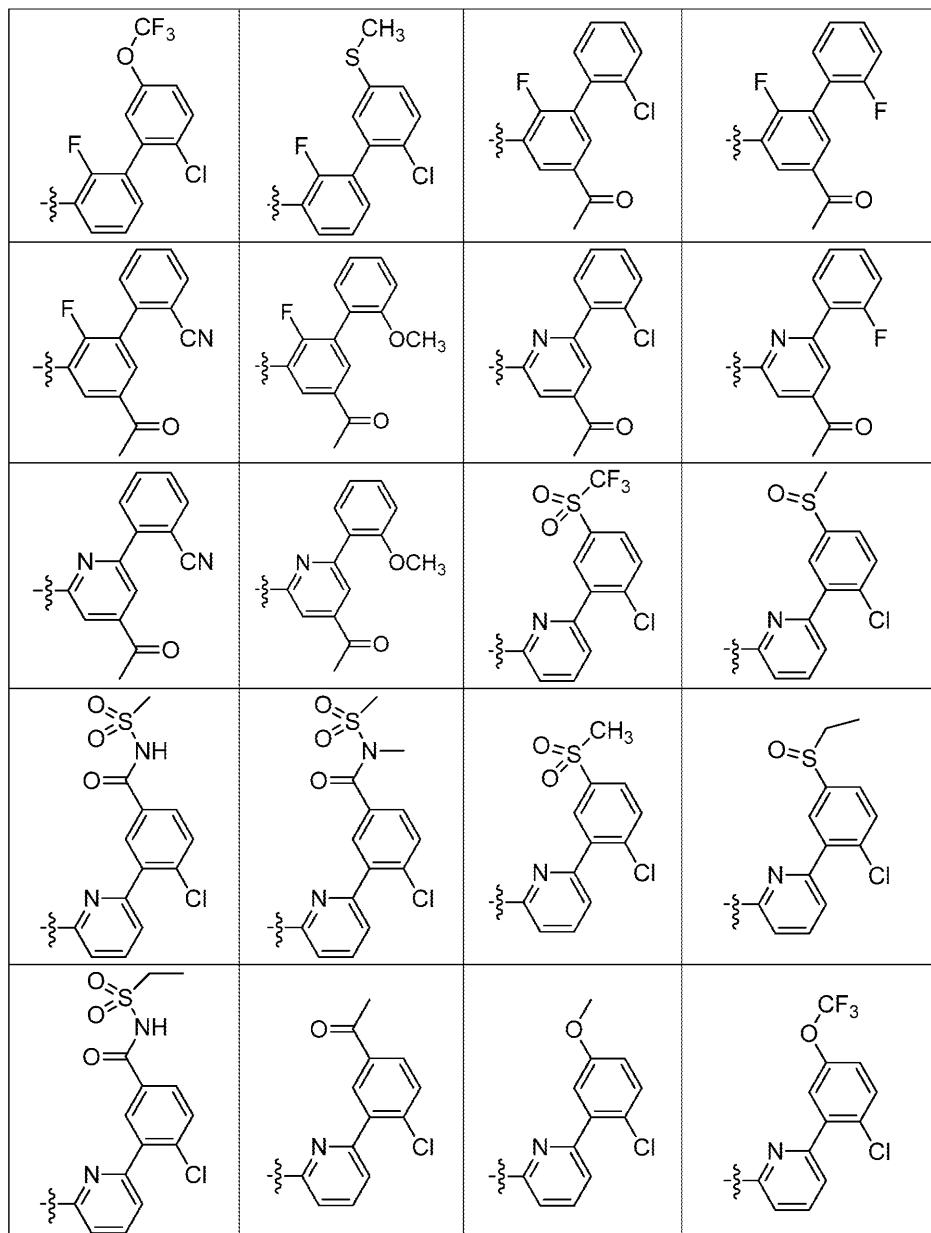
[0270]



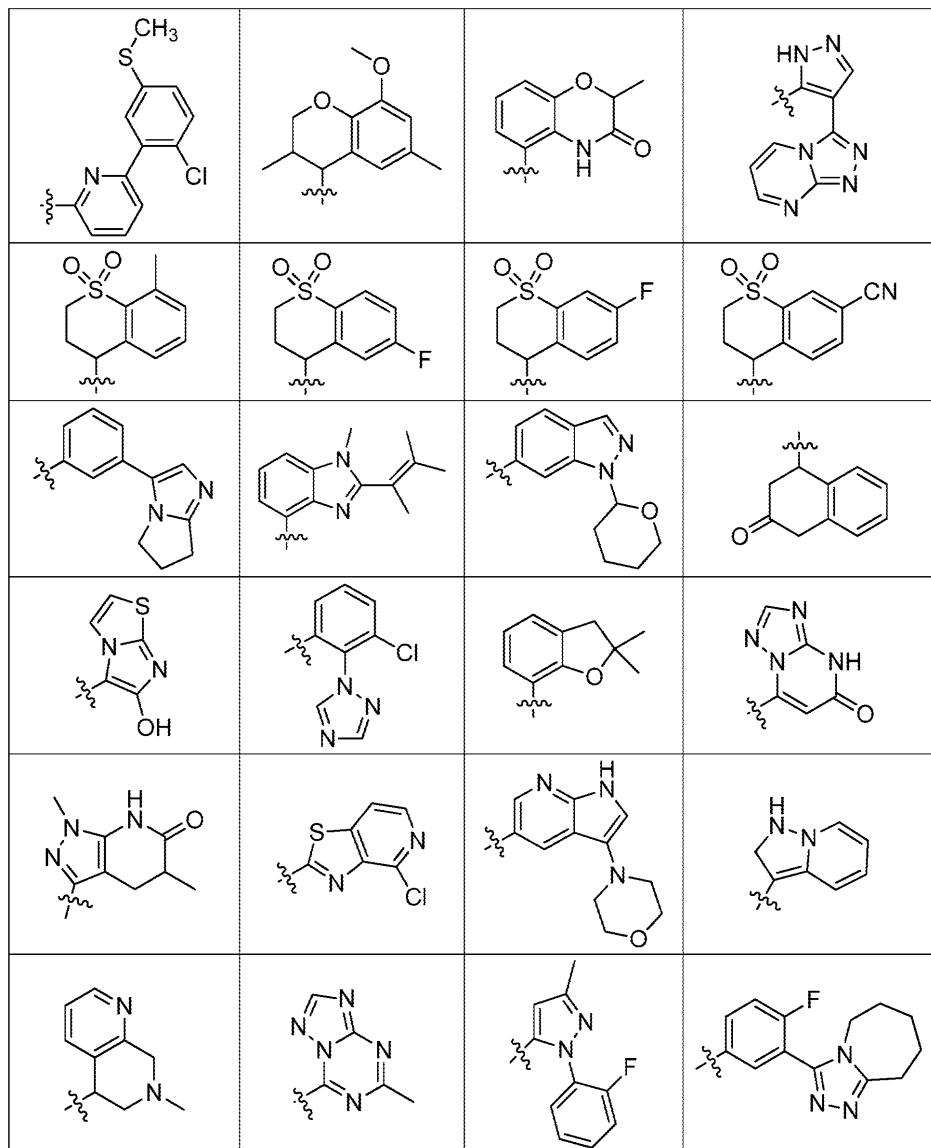
[0271]



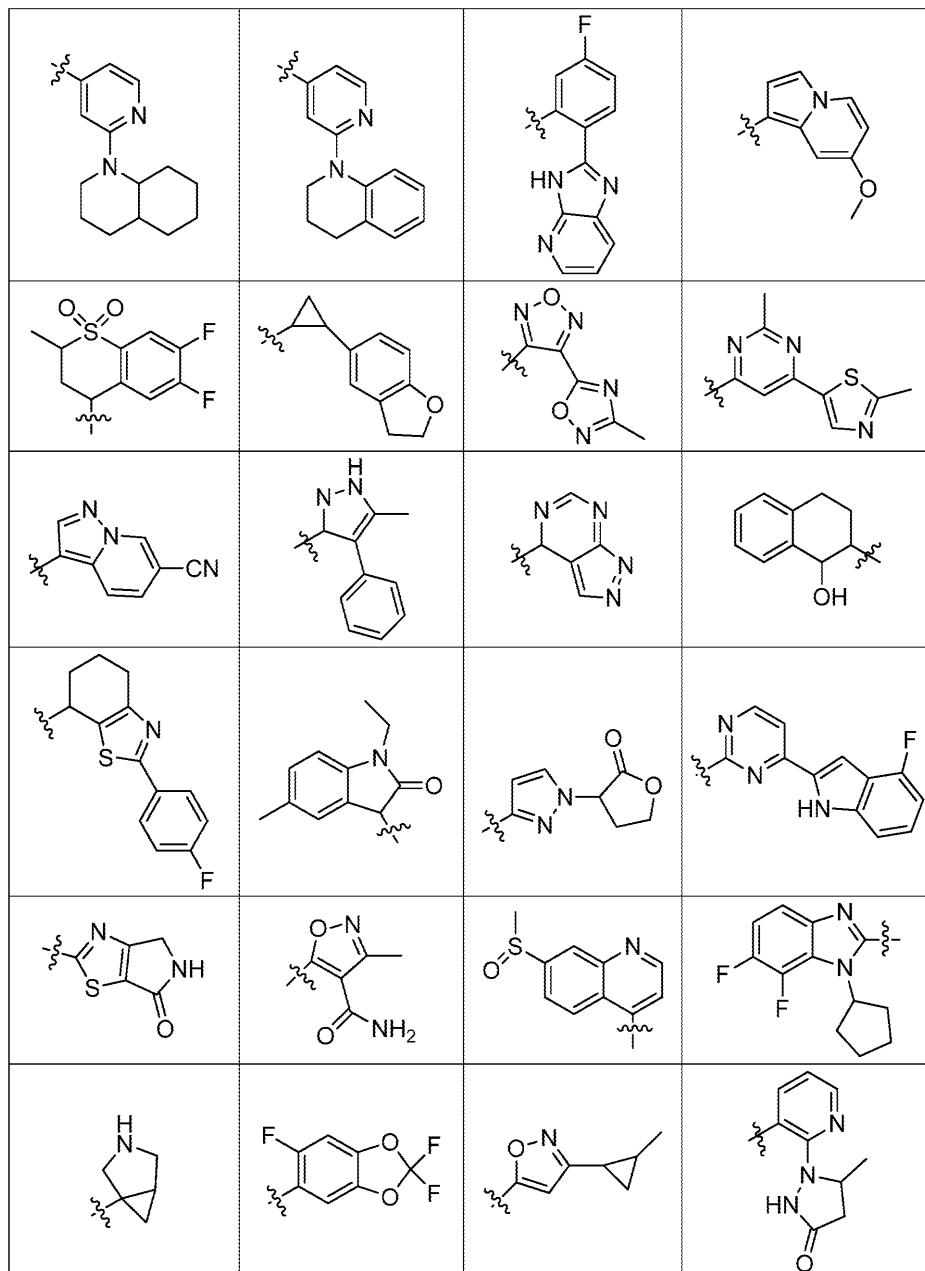
[0272]



[0273]



[0274]

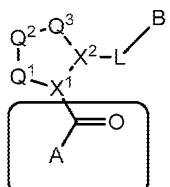


[0275]

중심 코어 (C=O)A 치환기

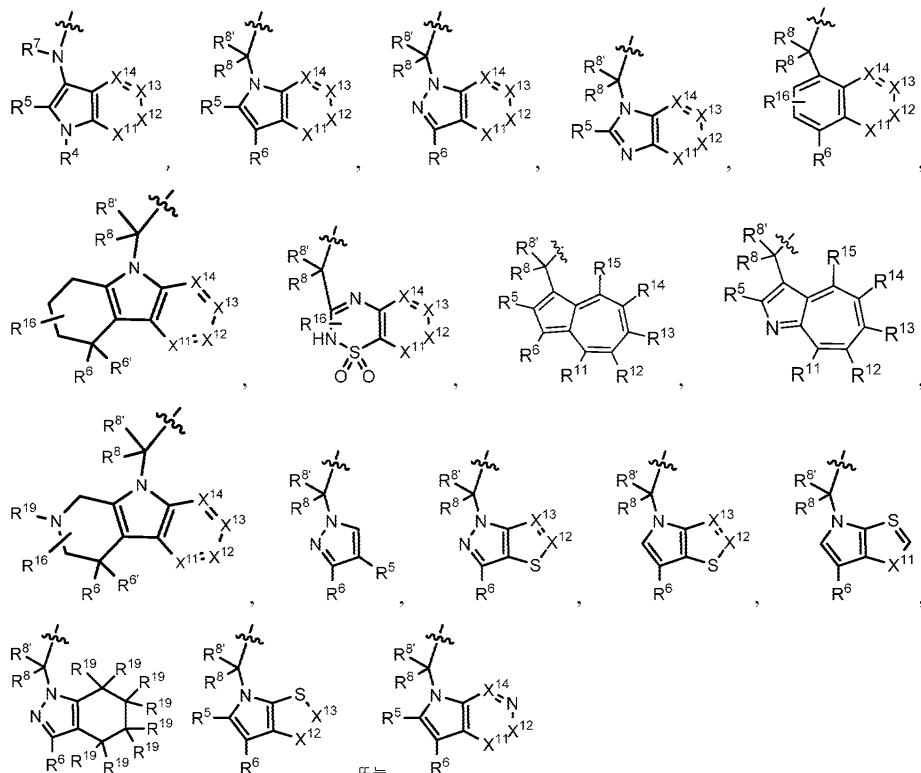
[0277]

화학식 I의 중심 코어 (C=O)A 치환기는 하기에 예시된다:



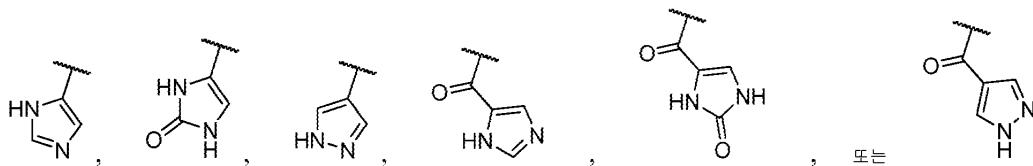
[0278]

A는 하기 화학식으로부터 선택되는 기이다:



[0280]

[0281]  $R^4$ 는  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $C_2\text{-}C_6$ 알칸오일, 수소,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}_2$ ,  $C_1\text{-}C_6$ 알킬,  $-C_0\text{-}C_4$ 알킬( $C_3\text{-}C_7$ 사이클로알킬),  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_0\text{-}C_2$ 알킬( $C_3\text{-}C_7$ 사이클로알킬),



로부터

선택되고; 수소,  $-\text{CHO}$  및  $-\text{CONH}_2$  이외의  $R^4$ 는 각각 아미노, 이미노, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 시아노이미노,  $C_1\text{-}C_2$ 알킬,  $C_1\text{-}C_2$ 알콕시,  $-C_0\text{-}C_2$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1\text{-}C_4$ 알킬아미노),  $C_1\text{-}C_2$ 할로알킬 및  $C_1\text{-}C_2$ 할로알콕시 중 하나 이상으로 치환되거나 비치환된다.

[0282]

$R^5$  및  $R^6$ 은 독립적으로  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $C_2\text{-}C_6$ 알칸오일, 수소, 하이드록실, 할로겐, 시아노, 니트로,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , 비닐,  $C_1\text{-}C_6$ 알킬(메틸을 포함함),  $C_2\text{-}C_6$ 알켄일,  $C_1\text{-}C_6$ 알콕시,  $-C_0\text{-}C_4$ 알킬( $C_3\text{-}C_7$ 사이클로알킬),  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_0\text{-}C_4$ 알킬( $C_3\text{-}C_7$ 사이클로알킬),  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)(\text{R}^{10})$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ , 페닐 및 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0283]

수소, 하이드록실, 시아노 및  $-\text{COOH}$  이외의  $R^5$  및  $R^6$ 은 각각 임의적으로 치환되거나 비치환된다. 예를 들어, 수소, 하이드록실, 시아노 및  $-\text{COOH}$  이외의  $R^5$  및  $R^6$ 은 할로겐, 하이드록실, 아미노, 이미노, 시아노, 시아노이미노,  $C_1\text{-}C_2$ 알킬,  $C_1\text{-}C_2$ 알콕시,  $-C_0\text{-}C_2$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1\text{-}C_4$ 알킬아미노),  $C_1\text{-}C_2$ 할로알킬 및  $C_1\text{-}C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0284]

$R^6'$ 는 수소, 할로겐, 하이드록실,  $C_1\text{-}C_4$ 알킬,  $-C_0\text{-}C_4$ 알킬( $C_3\text{-}C_7$ 사이클로알킬) 또는  $C_1\text{-}C_4$ 알콕시이거나;  $R^6$  및  $R^6'$ 는 함께 옥소, 비닐 또는 이미노 기를 형성할 수 있다.

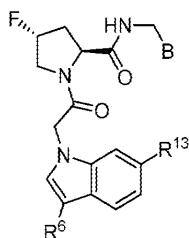
[0285]

$R^7$ 은 수소,  $C_1\text{-}C_6$ 알킬 또는  $-C_0\text{-}C_4$ 알킬( $C_3\text{-}C_7$ 사이클로알킬)이다.

- [0286]  $R^8$  및  $R^{8'}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실,  $C_1-C_6$ 알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $C_1-C_6$ 알콕시 및 ( $C_1-C_4$ 알킬아미노) $C_0-C_2$ 알킬로부터 선택되거나;  $R^8$  및  $R^{8'}$ 는 함께 옥소 기를 형성하거나;  $R^8$  및  $R^{8'}$ 는 이들이 결합된 탄소와 함께 3-원 카보사이클릭 고리를 형성한다.
- [0287]  $R^{16}$ 은 부재하거나, 할로젠, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $-C_0-C_4$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_6$ 알킬아미노),  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있다.
- [0288]  $R^{19}$ 는 수소,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $-SO_2C_1-C_6$ 알킬, (모노- 및 다이- $C_1-C_6$ 알킬아미노) $C_1-C_4$ 알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 헵테로사이클로알킬),  $-C_0-C_4$ 알킬(아릴) 및  $C_0-C_4$ 알킬(헵테로아릴)이고, 이때 수소 이외의  $R^{19}$ 는 할로젠, 하이드록실, 아미노,  $-COOH$  및  $-C(O)OC_1-C_4$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다.
- [0289]  $X^{11}$ 은 N 또는 CR<sup>11</sup>이다.
- [0290]  $X^{12}$ 는 N 또는 CR<sup>12</sup>이다.
- [0291]  $X^{13}$ 은 N 또는 CR<sup>13</sup>이다.
- [0292]  $X^{14}$ 는 N 또는 CR<sup>14</sup>이다.
- [0293]  $X^{11}$ ,  $X^{12}$ ,  $X^{13}$  및  $X^{14}$  중 2개 이하는 N이다.
- [0294]  $R^{11}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 는 각각의 경우 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $-O(PO)(OR^9)_2$ ,  $-(PO)(OR^9)_2$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알칸일,  $C_2-C_6$ 알켄일(아릴),  $C_2-C_6$ 알켄일(사이클로알킬),  $C_2-C_6$ 알켄일(헵테로사이클),  $C_2-C_6$ 알켄일(헵테로아릴),  $C_2-C_6$ 알칸일,  $C_2-C_6$ 알칸일(아릴),  $C_2-C_6$ 알칸일(사이클로알킬),  $C_2-C_6$ 알칸일(헵테로사이클),  $C_2-C_6$ 알칸일(헵테로아릴),  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_1-C_6$ 티오알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_6$ 알킬아미노),  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-C_0-C_4$ 알콕시( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 선택된다.
- [0295] 일 실시양태에서,  $R^5$  및  $R^6$ 은 독립적으로  $-CHO$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(CH_3)$ ,  $C_2-C_6$ 알칸오일 및 수소로부터 선택된다.
- [0296] 일 실시양태에서, 수소, 하이드록실, 시아노 및  $-COOH$  이외의  $R^5$  및  $R^6$ 은 각각 할로젠, 하이드록실, 아미노, 이미노, 시아노, 시아노이미노,  $C_1-C_2$ 알킬,  $C_1-C_4$ 알콕시,  $-C_0-C_2$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_4$ 알킬아미노),  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다.
- [0297] 일 실시양태에서,  $R^8$  및  $R^{8'}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸이다.
- [0298] 일 실시양태에서,  $R^8$  및  $R^{8'}$ 는 수소이다.
- [0299] 일 실시양태에서,  $R^7$ 은 수소 또는 메틸이다.
- [0300] 일 실시양태에서,  $R^7$ 은 수소이다.
- [0301] 화학식 IA, IB, IC 및 ID의 실시양태
- [0302] 본 발명의 추가로 예시하기 위해, 화학식 IA, IB, IC 및 ID의 다양한 실시양태가 제공된다. 이들은 본 발명 내에 제시된 화합물 중 일부 변형을 나타내기 위해 예로서 제시되고, 화학식 I 내지 XXX 중 어느 하나에 적용될 수 있다.

[0303] 일 양상에서, 본원은 하기 화학식 IA의 화합물 및 염을 포함한다:

[화학식 IA]



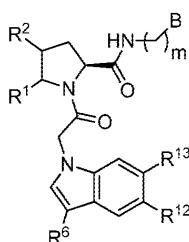
[0305]

상기 식에서,

[0307]  $R^6$ ,  $R^{13}$  및 B는 변수에 대하여 본원에 제시된 임의의 정의를 가질 수 있다.

[0308] 다른 양상에서, 본원은 하기 화학식 IB, IC 및 ID의 화합물 및 염을 포함한다:

[화학식 IB]



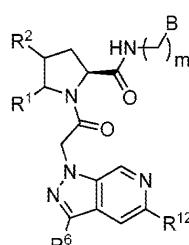
[0310]

[화학식 IC]



[0312]

[화학식 ID]



[0314]

[0315] 화학식 IA, IB, IC 및 ID에서, 변수는 안정한 화합물을 생성하는 본원에 제시된 임의의 정의를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 하기 조건은 화학식 IB 및 IC에 대하여 적용된다.

[0316] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 0이고,  $R^1$ 은 H이고,  $R^2$ 는 F이고,  $R^6$ 은 알칸오일이고,  $R^{12}$ 는  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고,  $R^{13}$ 은 H이고, B는 헤테로아릴이다.

[0317] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 0이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합하여 3원 고리를 형성하고,  $R^6$ 은 알칸오일이고,  $R^{12}$ 는  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고,  $R^{13}$ 은 H이고, B는 헤테로아릴이다.

- [0318] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 0이고,  $R^1$ 은 H이고,  $R^2$ 는 F이고,  $R^6$ 은 아미드이고,  $R^{12}$ 는  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고,  $R^{13}$ 은 H이고, B는 헤테로아릴이다.
- [0319] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 0이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합하여 3원 고리를 형성하고,  $R^6$ 은 아미드이고,  $R^{12}$ 는  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고,  $R^{13}$ 은 H이고, B는 헤�테로아릴이다.
- [0320] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 0이고,  $R^1$ 은 H이고,  $R^2$ 는 F이고,  $R^6$ 은 알칸오일이고,  $R^{12}$ 는 H이고,  $R^{13}$ 은  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고, B는 헤�테로아릴이다.
- [0321] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 0이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합하여 3원 고리를 형성하고,  $R^6$ 은 알칸오일이고,  $R^{12}$ 는 H이고,  $R^{13}$ 은  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고, B는 헤�테로아릴이다.
- [0322] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 0이고,  $R^1$ 은 H이고,  $R^2$ 는 F이고,  $R^6$ 은 아미드이고,  $R^{12}$ 는 H이고,  $R^{13}$ 은  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고, B는 헤�테로아릴이다.
- [0323] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 0이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합하여 3원 고리를 형성하고,  $R^6$ 은 아미드이고,  $R^{12}$ 는 H이고,  $R^{13}$ 은  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고, B는 헤�테로아릴이다.
- [0324] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 0이고,  $R^1$ 은 H이고,  $R^2$ 는 F이고,  $R^6$ 은 알칸오일이고,  $R^{12}$ 는  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고,  $R^{13}$ 은 H이고, B는 폐닐이다.
- [0325] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 0이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합하여 3원 고리를 형성하고,  $R^6$ 은 알칸오일이고,  $R^{12}$ 는  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고,  $R^{13}$ 은 H이고, B는 폐닐이다.
- [0326] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 0이고,  $R^1$ 은 H이고,  $R^2$ 는 F이고,  $R^6$ 은 아미드이고,  $R^{12}$ 는  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고,  $R^{13}$ 은 H이고, B는 폐닐이다.
- [0327] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 0이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합하여 3원 고리를 형성하고,  $R^6$ 은 아미드이고,  $R^{12}$ 는  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고,  $R^{13}$ 은 H이고, B는 폐닐이다.
- [0328] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 0이고,  $R^1$ 은 H이고,  $R^2$ 는 F이고,  $R^6$ 은 알칸오일이고,  $R^{12}$ 는 H이고,  $R^{13}$ 은  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고, B는 폐닐이다.
- [0329] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 0이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합하여 3원 고리를 형성하고,  $R^6$ 은 알칸오일이고,  $R^{12}$ 는 H이고,  $R^{13}$ 은  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고, B는 폐닐이다.
- [0330] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 0이고,  $R^1$ 은 H이고,  $R^2$ 는 F이고,  $R^6$ 은 아미드이고,  $R^{12}$ 는 H이고,  $R^{13}$ 은  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고, B는 폐닐이다.
- [0331] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 0이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합하여 3원 고리를 형성하고,  $R^6$ 은 아미드이고,  $R^{12}$ 는 H이고,  $R^{13}$ 은  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고, B는 폐닐이다.
- [0332] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 1이고,  $R^1$ 은 H이고,  $R^2$ 는 F이고,  $R^6$ 은 알칸오일이고,  $R^{12}$ 는  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고,  $R^{13}$ 은 H이고, B는 헤�테로아릴이다.
- [0333] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 1이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합하여 3원 고리를 형성하고,  $R^6$ 은 알칸오일이고,  $R^{12}$ 는  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고,  $R^{13}$ 은 H이고, B는 헤�테로아릴이다.

- [0334] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 1이고,  $R^1$ 은 H이고,  $R^2$ 는 F이고,  $R^6$ 은 아미드이고,  $R^{12}$ 는  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 은  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고,  $R^{13}$ 은 H이고, B는 헤테로아릴이다.
- [0335] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 1이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합하여 3원 고리를 형성하고,  $R^6$ 은 아미드이고,  $R^{12}$ 는  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 은
- [0336]  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고,  $R^{13}$ 은 H이고, B는 헤�테로아릴이다.
- [0337] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 1이고,  $R^1$ 은 H이고,  $R^2$ 는 F이고,  $R^6$ 은 알칸오일이고,  $R^{12}$ 는 H이고,  $R^{13}$ 은  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 은  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고, B는 헤�테로아릴이다.
- [0338] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 1이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합하여 3원 고리를 형성하고,  $R^6$ 은 알칸오일이고,  $R^{12}$ 는 H이고,  $R^{13}$ 은  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 은  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고, B는 헤�테로아릴이다.
- [0339] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 1이고,  $R^1$ 은 H이고,  $R^2$ 는 F이고,  $R^6$ 은 아미드이고,  $R^{12}$ 는 H이고,  $R^{13}$ 은  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 은  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고, B는 헤�테로아릴이다.
- [0340] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 1이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합하여 3원 고리를 형성하고,  $R^6$ 은 아미드이고,  $R^{12}$ 은 H이고,  $R^{13}$ 은  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 은  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고, B는 헤�테로아릴이다.
- [0341] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 1이고,  $R^1$ 은 H이고,  $R^2$ 는 F이고,  $R^6$ 은 알칸오일이고,  $R^{12}$ 는  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 은  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고,  $R^{13}$ 은 H이고, B는 폐닐이다.
- [0342] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 1이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합하여 3원 고리를 형성하고,  $R^6$ 은 알칸오일이고,  $R^{12}$ 는  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 은  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고,  $R^{13}$ 은 H이고, B는 폐닐이다.
- [0343] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 1이고,  $R^1$ 은 H이고,  $R^2$ 는 F이고,  $R^6$ 은 아미드이고,  $R^{12}$ 는  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 은  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고,  $R^{13}$ 은 H이고, B는 폐닐이다.
- [0344] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 1이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합하여 3원 고리를 형성하고,  $R^6$ 은 아미드이고,  $R^{12}$ 는  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 은  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고,  $R^{13}$ 은 H이고, B는 폐닐이다.
- [0345] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 1이고,  $R^1$ 은 H이고,  $R^2$ 는 F이고,  $R^6$ 은 알칸오일이고,  $R^{12}$ 는 H이고,  $R^{13}$ 은  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 은  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고, B는 폐닐이다.
- [0346] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 1이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합하여 3원 고리를 형성하고,  $R^6$ 은 알칸오일이고,  $R^{12}$ 는 H이고,  $R^{13}$ 은  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 은  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고, B는 폐닐이다.
- [0347] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 1이고,  $R^1$ 은 H이고,  $R^2$ 는 F이고,  $R^6$ 은 아미드이고,  $R^{12}$ 는 H이고,  $R^{13}$ 은  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 은  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고, B는 폐닐이다.
- [0348] 일부 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $m$ 은 1이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 결합하여 3원 고리를 형성하고,  $R^6$ 은 아미드이고,  $R^{12}$ 는 H이고,  $R^{13}$ 은  $R^{32}$ 이고,  $R^{32}$ 은  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이고, B는 폐닐이다.
- [0349] 상기 실시양태에서, 화학식 IB 및 IC를 비롯한 구조식이 제공되며, 이때  $R^{20}$ 은 각각의 경우 독립적으로 하이드록실,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_1-C_6$ 할로알콕시,  $C_1-C_6$ 알킬,  $(C_3-C_7$ 사이클로알킬 $)C_0-C_4$ 알킬-, (아릴) $C_0-C_4$ 알킬-,  $-O-C_0-C_4$ 알킬(아릴),  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬), N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 (4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬) $C_0-C_4$ 알킬-0-; N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의

혜테로원자를 갖는 (5- 또는 6-원 불포화 또는 방향족 혜테로사이클)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-0-; -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>8-18</sub>, -OC(R<sup>20a</sup>)<sub>2</sub>OC(O)OR<sup>20b</sup>, -OC(R<sup>20a</sup>)<sub>2</sub>OC(O)R<sup>20b</sup>, N-연결된 아미노산 또는 N-연결된 아미노산 에스터로부터 선택되고, 각각의 R<sup>20</sup>은 임의적으로 치환될 수 있고;

[0350] R<sup>20a</sup>는 각각의 경우 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일, (아릴)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, (아릴)C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일- 또는 (아릴)C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일-이거나; 또는

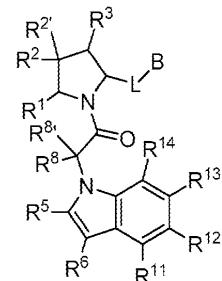
[0351] 2개의 R<sup>20a</sup>기는 이들이 결합하는 탄소와 함께 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 혜테로원자를 갖는 3 내지 6원 혜테로사이클로알킬, 또는 3 내지 6원 카보사이클릭 고리를 형성한다.

[0352] R<sup>20b</sup>는 각각의 경우 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일, (아릴)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, (아릴)C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일 또는 (아릴)C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일이다.

### 화학식 VII의 실시양태

본 발명을 추가로 예시하기 위한, 화학식 VII의 다양한 실시양태. 일 양상에서, 본원은 하기 화학식 VII의 화합물 및 염을 포함한다:

[화학식 VII]



[0356] 상기 식에서,

[0358] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소, 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시, -C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), -O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시로부터 선택되고;

[0359] R<sup>8</sup> 및 R<sup>8'</sup>는 독립적으로 수소, 할로겐 및 메틸로부터 선택되고;

[0360] R<sup>5</sup>는 수소, 하이드록실, 시아노, -COOH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알칸오일, -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), -C(O)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시이고;

[0361] R<sup>6</sup>은 -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)(사이클로프로필) 또는 -에틸(시아노이미노)이고;

[0362] R<sup>11</sup> 및 R<sup>14</sup>는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 아미노, 니트로, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알칸오일, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>티오알킬, -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(모노- 및 다이-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬아미노), -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), -OC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시로부터 선택된다.

### III. 약학 제제

본원에 개시된 화합물은 순수한 화합물질로서 투여될 수 있지만, 또한 본원에 기재된 바와 같이 선택되는 화학식 I의 화합물로의 치료를 필요로 하는 숙주를 위한 효과량을 포함하는 약학 조성물로서 투여될 수 있다. 따라서, 본원은 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염과 함께 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 약학 조성물은 오직 활성제로서 화학식 I의 화합물 또는 염을 함유할 수 있거나, 다른 실시양태에서 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가 활성제를 함유할 수 있다. 특정 실

시양태에서, 약학 조성물은 단위 투여 형태 중에서 약 0.1 내지 약 2,000 mg, 약 10 내지 약 1,000 mg, 약 100 내지 약 800 mg, 또는 약 200 내지 약 600 mg의 화학식 I의 화합물, 및 임의적으로 약 0.1 내지 약 2,000 mg, 약 10 내지 약 1,000 mg, 약 100 내지 약 800 mg, 또는 약 200 내지 약 600 mg의 추가 활성제를 함유하는 투여 형태로 존재한다. 예는 적어도 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700 또는 750 mg의 활성 화합물 또는 이의 염을 갖는 투여 형태이다. 또한, 약학 조성물은 소정 몰비의 화학식 I의 화합물 및 추가 활성제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 약학 조성물은 다른 소염제를 약 0.5:1, 약 1:1, 약 2:1, 약 3:1 또는 약 1.5:1 내지 약 4:1의 몰비로 함유할 수 있다.

[0365] 본원에 개시된 화합물은 경구로, 국소적으로, 비경구로, 흡입 또는 분무에 의해, 설하로, 임플란트, 예컨대 안구 임플란트를 통해, 경피로, 구강 투여를 통해, 직장으로, 안과 용액으로, 주사, 예컨대 안구 주사, 정맥내, 대동맥내로, 두개내로, 또는 다른 수단에 의해 통상의 약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 투여 단위 제형으로 투여될 수 있다. 약학 조성물은 임의의 약학적으로 유용한 형태, 예를 들어 에어로졸, 크림, 젤, 알약, 캡슐, 정제, 시럽, 경피 패치 또는 안과 용액으로서 제형화될 수 있다. 일부 투여 형태, 예컨대 정제 및 캡슐은 활성 성분의 적절한 양, 예를 들어 바람직한 목적을 달성하기 위한 효과량을 함유하는 적합한 크기의 단위 투여량으로 세분된다.

[0366] 담체는 부형제 및 희석제를 포함하고, 치료될 환자에게 투여하기에 적합하게 제공되도록 충분히 높은 순도 및 충분히 적은 독성을 가져야 한다. 담체는 불활성일 수 있거나, 담체 자체의 약학 이점을 가질 수 있다. 화합물과 함께 사용된 담체의 양은 화합물의 단위 투여 당 투여하기 위한 물질의 실제 양을 제공하기에 충분하다.

[0367] 담체의 종류는, 비제한적으로 결합제, 완충제, 착색제, 희석제, 봉해제, 유화제, 풍미제, 활주제, 활택제, 보존제, 안정화제, 계면활성제, 타정제 및 습윤제를 포함한다. 일부 담체는 한 종류보다 더 많이 혼용될 수 있고, 예를 들어 식물성 오일은 일부 제형에서 활택제로서 사용될 수 있고 다른 제형에서 희석제로서 사용될 수 있다. 예시적인 약학적으로 허용되는 담체는 당, 전분, 셀룰로스, 분말화 트래가칸트, 맥아, 젤라틴, 활석 및 식물성 오일을 포함한다. 본 발명의 화합물의 활성을 실질적으로 방해하지 않는 임의적인 활성제가 약학 조성물에 포함될 수 있다.

[0368] 약학 조성물/조합물은 경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 이러한 조성물은 목적한 결과를 달성하는, 임의의 양의 화학식 I의 활성 화합물, 예를 들어 0.1 내지 99 중량%의 화학식 I의 화합물, 일반적으로 약 5 중량% 이상의 화학식 I의 화합물을 함유할 수 있다. 일부 실시양태는 약 25 내지 약 50 중량%, 또는 약 5 내지 약 75 중량%의 화학식 I의 화합물을 함유할 수 있다.

[0369] 본 발명의 보체 인자 D 억제제는, 예를 들어 전신으로 또는 국소로 투여될 수 있다. 전신 투여는, 예를 들어 경구, 경피, 피하, 복막내, 피부내, 경비, 설하 또는 직장 중 하나로 투여될 수 있다. 안구 조성물의 국소 투여는 국소, 유리체내, 안구주위, 공막주위, 안구후, 안구부근, 건주하 또는 안내 장치를 통한 투여를 포함한다. 억제제는 유리체내 또는 공막주위에 이식된 지속 전달 장치를 통해, 또는 국부 안구 전달의 다른 공지된 수단에 의해 전달될 수 있다.

#### IV. 치료 방법

[0371] 본원에 개시된 화합물 및 약학 조성물은 보체 경로, 특히 보체 인자 D에 의해 조절된 경로에 의해 매개된 질환을 치료하거나 예방하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 질환은 숙주의 염증 질환, 면역 질환, 자가면역 질환 또는 보체 인자 D 관련 질환이다. 일부 실시양태에서, 질환은 안과 질환이다. 본원의 화합물 및 조성물에 의해 치료되거나 예방될 수 있는 보체 매개 질환은 비제한적으로 하기를 포함한다: 패혈증의 염증 영향, 전신성 염증 반응 증후군(SIRS), 허혈/재판류 손상(I/R 손상), 건선, 중증 근무력증, 전신 홍반성 낭창(SLE), 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH), 유전성 혈관부종, 다발성 경화증, 외상, 화상, 모세관 누출 증후군, 비만, 당뇨병, 알츠하이머성 치매, 뇌졸중, 정신분열증, 간질, 연령-관련 시력 감퇴, 녹내장, 당뇨병성 망막증, 천식, 알러지, 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 비정형 용혈성 요독 증후군(ahHUS), 용혈성 요독 증후군(HUS), 낭성 섬유증, 심근 경색증, 루푸스 신염, 크론병, 류마티스 관절염, 죽상동맥경화증, 이식 거부, 태아 손실 방지, 생체적합물질 반응(예를 들어, 혈액투석시, 임플란트), C3 사구체신염, 복부 대동맥류, 시신경 척수염(NMO), 맥관염, 신경 질환, 길랑 바레 증후군, 외상성 뇌 손상, 파킨슨병, 부적절한 또는 바람직하지 않은 보체 활성화의 질환, 혈액 투석 합병증, 초급성 동족이식편 거부반응, 이족이식편 거부반응, IL-2 요법 동안 인터류킨-2 유도된 독성, 염증 질환, 자가면역 질병의 염증, 성인 호흡 장애 증후군, 화상 또는 동상을 포함하는 열 손상, 심근염, 허혈후 재판류 질환, 기구 혈관 형성술, 심폐 우회술 또는 신장 우회술의 펌프후 증후군, 혈액투석, 신장 허혈, 대동맥 재구성 후 장간막 동맥 재판류, 면역 복합 질환 및 자가면역 질환, SLE 신염, 증식성 신염, 간 섬유증, 용혈성

빈혈, 조직 재생 및 신경 재생. 또한, 다른 공지된 보체 관련 질환은 폐 질병 및 질환, 예컨대 호흡 곤란, 객혈, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 기종, 폐색전 및 폐경색, 폐렴, 섬유발생 규폐증, 불활성 분진 및 광물(예를 들어, 규소, 석탄 가루, 베릴륨 및 석면), 폐 섬유증, 유기 분진 질환, 화학적 손상(자극성 가스 및 화학물질, 예를 들어 염소, 포스겐, 이산화황, 황화수소, 이산화질소, 암모니아 및 염산으로 인한), 연기 손상, 열 손상(예를 들어, 화상, 동상), 기관지수축, 과민성 폐렴, 기생충병, 굿페스처 증후군, 폐 맥관염, 소수-면역 맥관염, 면역 복합체-관련 염증, 포도막염(베체트병 및 포도막염의 다른 하위유형 포함), 항인지질 증후군, 관절염, 자가면역 심장 질환, 염증성 장 질환, 허혈 재판류 손상, 바라케르-시몬스 증후군, 혈액투석, 전신 루푸스, 홍반성 루푸스, 이식, 중추 신경계 질환 및 다른 신경퇴행성 질환, 사구체신염(막 증식성 사구체신염 포함), 수포성 피부 질환(수포성 유천포창, 천포창 및 수포성 표피박리증 포함), 안반흔성 유천포창, MPGN II, 포도막염, 성인 시력 감퇴, 당뇨병성 망막증, 색소성 망막염, 황반 부종, 베체트 포도막염, 다소성 맥락막염, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 중간 포도막염, 산탄맥락망막증, 교감성 안염, 안반흔성 유천포창, 안구 천포창, 허혈성 시신경 병증, 수술후 염증 및 망막 정맥 폐색증이다.

[0372] 일부 실시양태에서, 보체 매개 질환은 안과 질병(초기 또는 신생혈관 연령-관련 시력 감퇴 및 지도모양 위축증 포함), 자가면역 질환(관절염, 류마티스 관절염 포함), 호흡기 질환, 심혈관 질환을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 비만 및 다른 대사 질환을 비롯한 지방산 대사와 관련된 질병 및 질환의 치료에 사용하기에 적합하다.

[0373] 일 실시양태에서, 임의적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 존재하는 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)의 치료 방법이 제공된다. 다른 실시양태에서, 임의적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 존재하는 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 연령-관련 시력 감퇴(AMD)의 치료 방법이 제공된다. 다른 실시양태에서, 임의적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 존재하는 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 류마티스 관절염의 치료 방법이 제공된다. 다른 실시양태에서, 임의적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 존재하는 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 다발성 경화증의 치료 방법이 제공된다. 다른 실시양태에서, 임의적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 존재하는 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 중증 근무력증의 치료 방법이 제공된다. 다른 실시양태에서, 임의적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 존재하는 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS)의 치료 방법이 제공된다. 다른 실시양태에서, 임의적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 존재하는 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, C3 사구체신염의 치료 방법이 제공된다. 다른 실시양태에서, 임의적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 존재하는 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 복부 대동맥류의 치료 방법이 제공된다. 다른 실시양태에서, 임의적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 존재하는 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 시신경 척수염(NMO)의 치료 방법이 제공된다.

[0374] 일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 또는 예방을 필요로 하는 숙주에게 본 발명의 화학식 I의 화합물을 효과량으로 투여함으로써, 염증 질환 또는 보체 관련 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 인자 D 매개된 염증 질환을 갖는 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염을 효과량으로 제공함으로써, 염증 질환, 더욱 일반적으로, 면역 질환, 자가면역 질환 또는 보체 인자 D 관련 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 화학식 I의 화합물 또는 염은 유일한 활성제로서 제공될 수 있거나, 하나 이상의 추가 활성제와 함께 제공될 수 있다.

[0375] 일 실시양태에서, 임의적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 존재하는 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 보체 캐스케이드의 기능장애와 관련된 질환의 치료 방법이 제공된다. 일 실시양태에서, 임의적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 존재하는 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 대상체에서 대체 보체 경로의 활성화를 억제하는 방법이 제공된다. 일 실시양태에서, 임의적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 존재하는 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 대상체에서 인자 D 활성을 조절하는 방법이 제공된다.

[0376] 본원에 사용된 "예방"은 화합물이 투여되지 않은 환자에서의 증상의 출현 가능성과 비교하여 예방적으로 화합물이 투여된 환자에서의 증상의 출현 가능성을 감소시키거나, 화합물이 투여되지 않은 질환 또는 장애를 갖는 환자가 경험한 증상의 중증도와 비교하여 예방적으로 화합물이 투여된 환자에서 증상의 중증도를 감소시키는 것을

의미한다. 다른 실시양태에서, 효과량의 화학식 I의 화합물은 보체 인자 D 관련 질환의 예방에 사용된다.

[0377] 본 발명의 약학 조성물/조합물의 효과량은 (a) 보체 경로에 의해 매개된 질환, 예컨대 염증, 면역(자가면역 포함) 질환 또는 보체 인자 D 관련 질병의 진행을 억제하거나; (b) 염증, 면역(자가면역 포함) 질환 또는 보체 인자 D 관련 질병의 퇴행을 야기하거나; (c) 염증, 면역(자가면역 포함) 질환 또는 보체 인자 D 관련 질병의 치유를 야기하기에 충분한 양일 수 있다.

[0378] 본원에 기재된 화합물 또는 약학 조성물의 효과량은, 환자에게 투여될 때, 임상적 이점을 제공하기 위한 충분한 양의 활성제를 제공할 것이다. 상기 양은, 예를 들어 실험적으로, 약제의 혈액 농도를 분석함으로써, 또는 이론적으로 생체이용률을 계산함으로써 확인될 수 있다.

## V. 병용 요법

[0380] 일 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 염은 보체 시스템의 하나 이상의 추가 억제제 또는 상이한 생물학적 작용 기작을 갖는 제 2 활성 화합물과 조합하여 또는 이를 대체하여 제공될 수 있다. 일 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 염은 보체 C5 억제제 또는 C5 전환효소 억제제와 조합하여 제공될 수 있다. 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 염은 에콜리주맙과 조합하여 제공될 수 있다. 일 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 염은 인자 D의 추가 억제제와 조합하여 제공될 수 있다.

[0381] 일 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 염은 단백질 분해효소 억제제를 대사 작용하는 효소를 억제하는 화합물과 함께 제공될 수 있다. 일 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 염은 리토나비르와 함께 제공될 수 있다.

[0382] 비제한적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 염은 단백질 분해효소 억제제, 가용성 보체 조절제, 치료 항체(단클론 또는 다클론), 보체 성분 억제제, 수용체 작용제 또는 siRNA와 함께 제공될 수 있다.

[0383] 이러한 카테고리 내의 활성제의 비제한적인 예는 다음과 같다:

[0384] 단백질 분해효소 억제제: 플라즈마-유도 C1-INH 농축물, 예를 들어 세토르(Cetor: 등록상표)(산퀸(Sanquin)), 베리너트(Berinert)-P(등록상표)(씨에스엘 베링 레브 파르마(CSL Behring, Lev Pharma)), 및 신리즈(Cinryze: 등록상표); 및 재조합 인간 C1-억제제, 예를 들어 류신(Rhucin: 등록상표);

[0385] 가용성 보체 조절제: 가용성 보체 수용체 1(TP10)(아반트 이뮤노테라퓨틱스(Avant Immunotherapeutics)); sCR1-sLe<sup>x</sup>/TP-20(아반트 이뮤노테라퓨틱스); mLN-2222/CAB-2(밀레늄 파마슈티칼스(Millenium Pharmaceuticals)); 미로코셉트(Mirococept)(인플라자임 파마슈티칼스(Infrazyme Pharmaceuticals));

[0386] 치료 항체: 에콜리주맙/솔리리스(Soliris)(알렉시온 파마슈티칼스(Alexion Pharmaceuticals)); 페셀리주맙(Pexelizumab)(알렉시온 파마슈티칼스); 오파투무맙(Ofatumumab)(젠팝 에이/에스(Genmab A/S)); TNX-234(타녹스(Tanox)); TNX-558(타녹스); TA106(탈리겐 테라퓨틱스(Taligen Therapeutics)); 뉴트라주맙(Neutrazumab)(지이 테라피스(G2 Therapies)); 안티-프로페르딘(Anti-properdin)(노벨메드 테라퓨틱스(Novelmed Therapeutics)); 휴맥스(HuMax)-CD38(젠팝 에이/에스);

[0387] 보체 성분 억제제: 콤스타틴(Comstatin)/POT-4(포텐시아 파마슈티칼스(Potentia Pharmaceuticals)); ARC1905(아르케믹스(Archemix));

[0388] 수용체 작용제: PMX-53(펩테크 리미티드(Peptech Ltd.)); JPE-137(제리니(Jerini)); JSM-7717(제리니);

[0389] 기타: 재조합 인간 MBL(rhMBL; 엔존 파마슈티칼스(Enzon Pharmaceuticals)).

[0390] 일 실시양태에서, 본 발명은 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 효과량으로 투여함으로써 연령-관련 시력 감퇴(AMD)을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 항-VEGF 약제와 조합하여 투여된다. 항-VEGF 약제의 비제한적인 예는, 비제한적으로, 아플리베르셉트(에이레아(Eylea: 등록상표); 리제네론 파마슈티칼스(Regeneron Pharmaceuticals)); 라니비주맙(루센티스(Lucentis: 등록상표); 제넨테크(Genentech) 및 노바티스(Novartis)); 및 페가프타닙(마쿠젠(Macugen: 등록상표)); 오에스아이 파마슈티칼스(OSI Pharmaceuticals) 및 화이자(Pfizer)); 베바시주맙(아바스틴(Avastin); 제넨테크/로슈(Roche)); 아네코르탄 아세테이트, 스쿠알라민 락테이트 및 코르티코스테로이드, 예컨대 비제한적으로, 트라이암시놀론 아세토니드이다.

[0391] 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 눈의 질병을 치료하기 위해 2차 약제와 조합될 수 있다.

[0392]

안구 적용을 위해 조합하여 사용될 수 있는 치료제 유형의 예는 소염제, 항미생물제, 항혈관형성제, 면역억제제, 항체, 스테로이드, 안구 항고혈압제 및 이들의 조합을 포함한다. 치료제의 예는 아미카신, 아네코르탄 아세테이트, 안트라센다이온, 안트라사이클린, 아졸, 암포테리신 B, 베바시주맙, 캄포테신, 세푸록심, 클로람페니콜, 클로르헥시딘, 클로르헥시딘 다이글루코네이트, 클로르트라이마졸, 클로트라이마졸 세팔로스포린, 코르티코스테로이드, 텍사메타손, 테사메타존, 에코나졸, 에프타지덤, 에피포도필로토신, 플루코나졸, 플루사이토신, 플루오로피리미딘, 플루오로퀴놀린, 가티플록사신, 글리코펩티드, 이미다졸, 이트라코나졸, 이베르멕틴, 케토코나졸, 레보플록사신, 마크롤리드, 미코나졸, 미코나졸 니트레이트, 목시플록사신, 나타마이신, 네오마이신, 나이스타틴, 오플록사신, 폴리헥사메틸렌 바이구아나이드, 프레드니솔론, 프레드니솔론 아세테이트, 페가프타닙, 백금 유사체, 폴리미신 B, 프로파미딘 이세티오네이트, 피리미딘 뉴클레오시드, 라니비주맙, 스쿠알라민락테이트, 셀폰아미드, 트라이암시놀론, 트라이암시놀론 아세토니드, 트라이아졸, 반코마이신, 항-헬관 내피 성장 인자(VEGF) 약제, VEGF 항체, VEGF 항체 단편, 빈카 알카로이드, 티몰룰, 베타솔룰, 트라보프로스트, 라타노프로스트, 비마토프로스트, 브리모니딘, 도르졸아미드, 아세타졸아미드, 필로카르핀, 시프로플록사신, 아지트로마이신, 젠타마이신, 토브라마이신, 세파졸린, 보리코나졸, 간사이클로비르, 시도포비르, 포스카네트, 다이클로페낙, 네파페낙, 케토롤락, 이부프로펜, 인도메타신, 플루오로메탈론, 리멕솔론, 아네코르타브, 사이클로스포린, 메토트렉세이트, 타크롤리무스 및 이들의 조합을 포함한다. 본원에 개시된 조성물 및 방법에 따라 치료될 수 있는 눈 질환의 예는 아메바성 각막염, 진균 각막염, 세균성 각막염, 바이러스성 각막염, 기생충성 각막염, 세균성 각결막염, 바이러스성 각결막염, 각막 이영양증, 푸스 각막 이상증, 쇼그렌 증후군, 스티븐-존슨 증후군, 자가면역 건조성 눈 질환, 환경적 건조성 눈 질환, 각막 신생혈관증, 각막 후 이식 거부 예방 및 치료, 자가면역 포도막염, 감염성 포도막염, 전측 포도막염, 후측 포도막염(톡소플라즈마증 포함), 범-포도막염, 유리체 또는 망막의 염증 질환, 내안구염 예방 및 치료, 황반 부종, 시력 감퇴, 연령-관련 시력 감퇴, 증식성 및 비증식성 당뇨병성 망막증, 고혈압 망막병증, 망막의 자가면역 질환, 원발성 및 전이성 안내 흑색종, 다른 안내 전이성 종양, 개방 각 녹내장, 폐쇄 각 녹내장, 색소성 녹내장 및 이들의 조합을 포함한다.

[0393]

화학식 I의 화합물, 또는 화학식 I의 화합물 및 다른 활성제의 조합은, 유리체방, 망막하 공간, 맥락막하 공간, 상공막, 결막, 공막, 전측방 및 각막 및 그 안의 구획(예를 들어, 상피하, 기질내, 내피) 내에 주사를 통해 눈 구획으로 투여될 수 있다.

[0394]

다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 화학식 I의 화합물 및 다른 활성제의 조합은, 유리체방, 망막하 공간, 맥락막하 공간, 상공막, 결막, 공막 또는 전측방, 및 각막 및 그 안의 구획(예를 들어, 상피하, 기질내, 내피) 내에 위치된 질환을 치료하기 위해 점막 관통 입자로의 결합을 통해 눈 구획으로 투여될 수 있다. 점막 관통 입자는 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 칼라 파마슈티칼스(Kala Pharmaceuticals)에 의한 PCT 특허 공개 제2013/166436호에 기재되어 있고, 이의 전체가 본원에 흔입된다.

[0395]

다른 실시양태에서, 눈에 국소 투여하기에 적합한 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물이 제공된다. 약학 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하는 코어 입자(이때, 화학식 I의 화합물은 코어 입자의 약 80 중량% 이상을 구성함), 및 하나 이상의 표면-개질제를 포함하는 코팅(이때, 상기 하나 이상의 표면-개질제는 폴록사미, 폴리(비닐 알코올) 또는 폴리소르베이트 중 하나 이상을 포함한다)을 포함하는 다수의 코팅된 입자를 포함한다. 하나 이상의 표면-개질제는 0.01 분자/nm 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재한다. 하나 이상의 표면-개질제는 약 0.001 내지 약 5 중량%의 양으로 약학 조성물에 존재한다. 다수의 코팅된 입자는 약 1  $\mu\text{m}$  미만의 평균 최소 획단면 치수를 갖는다. 약학 조성물은 또한 하나 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함한다.

[0396]

현재 개시된 방법으로 사용하기에 적합한 입자가 비체한적으로 타원체형, 막대형, 디스크형, 피라미드형, 정육면체형, 원통형, 나노나선형, 나노용수철형, 나노고리형, 막대형 입자, 화살형 입자, 눈물방울형 입자, 사각형 입자, 각기둥형 입자, 및 다수의 다른 기하학적 및 비기하학적 형상을 포함하는 다양한 형상으로 존재할 수 있음이 당해 분야의 숙련자에게 이해될 것이다. 일부 실시양태에서, 현재 개시된 입자는 구형이다.

[0397]

일 실시양태에서, 본 발명은 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 효과량을 투여함을 포함하는, 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, 본 발명은 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 화합물을 상이한 생물학적 기작을 갖는 다른 활성 화합물 또는 보체 시스템의 추가 억제제와 조합하여 또는 이를 대체하여 포함하는 조성물의 효과량을 투여함을 포함하는, 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 화합물을 에콜리주맙과 조합하여 또는 이를 대체하여 포함하는

조성물의 효과량을 투여함을 포함하는, 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0398] 일 실시양태에서, 본 발명은 류마티스 관절염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 효과량을 투여함을 포함하는, 류마티스 관절염의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, 본 발명은 류마티스 관절염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 화합물을 보체 시스템의 추가 억제제와 조합하여 또는 이를 대체하여 포함하는 조성물의 효과량을 투여함을 포함하는, 류마티스 관절염의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 류마티스 관절염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 화합물을 메토트렉세이트와 조합하여 또는 이를 대체하여 포함하는 조성물의 효과량을 투여함을 포함하는, 류마티스 관절염의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0399] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기로부터 선택되는 하나 이상의 항-류마티스 관절염 약물과 조합하여 또는 이를 대체하여 투여된다: 살리실레이트, 예컨대 아스피린(아낙신(Anacin), 아스크립틴(Ascriptin), 바이엘 아스피린(Bayer Aspirin), 에코트린(Ecotrin)) 및 살살레이트(모노-게식(Mono-Gesic), 살게식(Salgescic)); 비스테로이드성 소염제(NSAID); 사이클로-옥시게나아제(COX-1 및 COX-2) 효소의 비임의적 억제제, 예컨대 다이클로페낙(카타플람(Cataflam), 볼타렌(Voltaren)), 이부프로펜(애드빌(Advil), 모트린(Motrin)), 케토프로펜(오루디스(Orudis)), 나프록센(알레브(Aleve), 나프로신(Naprosyn)), 피록시캄(펠덴(Feldene)), 에토돌락(로딘(Lodine)), 인도메타신, 옥사프로진(다이프로(Daypro)), 나부메톤(렐라펜(Relafen)) 및 멜록시캄(모빅(Mobic)); 임의적 사이클로-옥시게나아제-2(COX-2) 억제제, 예컨대 셀레coxib(셀레브렉스(Celebrex)); 질병-변형 항류마티스 약물(DMARD), 예컨대 아자티오프린(이뮤란(Imuran)), 사이클로스포린(샌드이뮨(Sandimmune), 네오랄(Neoral)), 금 염(리다우라(Ridaura), 솔가날(Solganal), 아루롤레이트(Aurolate), 마이오크리신(Myochrysine)), 하이드록시클로로퀸(플라퀴닐(Plaquenil)), 레플루노미드(아라바(Arava)), 메토트렉세이트(류마트렉스(Rheumatrex)), 페니실라민(куп리민(Cuprimate)) 및 설파살라진(아줄피딘(Azulfidine)); 생물 약물, 예컨대 아바타셉트(오렌시아(Orencia)), 에타네르셉트(엔브렐(Enbrel)), 인플릭시맙(레미케이드(Remicade)), 아달리무맙(휴미라(Humira)) 및 아나킨라(키네레트(Kineret)); 코르티코스테로이드, 예컨대 베타메타손(셀레스톤(Celestone), 솔루스판(Soluspan)), 코르티손(코르톤(Cortone)), 텍사메타손(데카드론(Decadron)), 메틸프레드니솔론(솔루메드롤(SoluMedrol), 데포메드롤(DepoMedrol)), 프레드니솔론(델타-코르테프(Delta-Cortef)), 프레드니손(델타손(Deltasone), 오라손(Orasone)) 및 트라이암시놀론(아리스토코르트(Aristocort)); 금 염, 예컨대 아우라노핀(리다우라); 아우로티오글루코스(솔가날); 아루롤레이트; 마이오크리신; 또는 이들의 임의의 조합.

[0400] 일 실시양태에서, 본 발명은 다발성 경화증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 효과량을 투여함을 포함하는, 다발성 경화증의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, 본 발명은 다발성 경화증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 화합물을 보체 시스템의 추가 억제제와 조합하여 또는 이를 대체하여 포함하는 조성물의 효과량을 투여함을 포함하는, 다발성 경화증의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 다발성 경화증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 화합물을 코르티코스테로이드와 조합하여 또는 이를 대체하여 포함하는 조성물의 효과량을 투여함을 포함하는, 다발성 경화증의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 코르티코스테로이드의 예는 비제한적으로, 프레드니손, 텍사메타손, 솔루메드롤 및 메틸프레드니솔론을 포함한다.

[0401] 일 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기로부터 선택되는 하나 이상의 항-다발성 경화증 약물과 조합된다: 아우바지오(Aubagio)(테리플루노미드), 아보넥스(Avonex)(인터페론 베타-1a), 베타세론(Betaseron)(인터페론 베타-1b), 코팍존(Copaxone)(글라티라메르 아세테이트), 엑스타비아(Extavia)(인터페론 베타-1b), 길렌야(Gilenya)(핀꼴리모드), 렘트라다(Lemtrada)(알레무투주맙), 노반트론(Novantrone)(미토잔트론), 플레그리디(페그인터페론 베타-1a), 레비프(Rebif)(인터페론 베타-1a), 텍피데라(Tecfidera)(다이메틸 퓨마레이트), 타이사브리(나탈리주맙), 솔루-메드롤(Solu-Medrol)(메틸프레드니솔론), 고용량 경구용 델타손(프레드니손), H.P. 악타르 젤(Acthar Gel)(ACTH) 및 이들의 조합.

[0402] 일 양상에서, 화학식 I의 화합물 또는 염은 면역억제제 또는 소염제와 조합하여 또는 이를 대체하여 제공될 수 있다.

[0403] 본 발명의 일 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 면역억제제와 조합하여 또는 이를 대체하여 투여될 수 있다. 비제한적인 예로서 면역억제제는 칼시뉴린 억제제, 예를 들어 사이클로스포린 또는 아스코마이신, 예를 들어 사이클로스포린 A(네오랄(등록상표)), FK506(타크롤리무스), 피메크롤리무스, mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 이의 유도체, 예를 들어 시롤리무스(Sirolimus)(라파뮨(RAPAMUNE: 등록상표)), 에버를

리무스(Everolimus)(세르티칸(Certican: 등록상표)), 템시롤리무스, 조타롤리무스, 비올리무스-7, 비올리무스-9, 라파로그, 예를 들어 리다포롤리무스, 아자티오프린, 캄파쓰 1H, S1P 수용체 조절제, 예를 들어 펜글리모드 또는 이의 유도체, 항-IL-8 항체, 마이코페놀산 또는 이의 염, 예를 들어 나트륨 염, 또는 이의 전구약물, 예를 들어 마이코페놀레이트 모페틸(Mycophenolate Mofetil)(셀셉트(CELLCEPT: 등록상표)), OKT3(오르토클론 OKT3(ORTHOCLONE OKT3: 등록상표)), 프레드니손, ATGAM(등록상표), 타이모글로불린(THYMOGLOBULIN: 등록상표), 브레퀴나르 나트륨, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-데옥시스페르구알린, 트레스페리무스, 레플루노미드 아라바(등록상표), CTLAI-Ig, 항-CD25, 항-IL2R, 바실릭시맙(Basiliximab)(시뮬렉트(SIMULECT: 등록상표)), 다클리주맙(Daclizumab)(제나팍스(ZENAPAX: 등록상표)), 미조르빈, 메토트렉세이트, 텍사메타손, ISATx-247, SDZ ASM 981(피메크롤리무스, 엘리델(Elidel: 등록상표)), CTLA41g(아바타셉트), 벨라타셉트, LFA31g, 에타네르셉트(이뮤넥스(Immunex)에 의해 엔브렐(등록상표)로 시판 중), 아달리무맙(휴미라(등록상표)), 인플릭시맙(레미케이드(등록상표)), 항-LFA-1 항체, 나탈리주맙(안테그렌(Antegren: 등록상표)), 엔리모맙, 가빌리모맙, 항흉선세포면역글로불린, 시플리주맙, 알레파셉트 에팔리주맙, 웬타사, 메살라진, 아사콜, 코데인 포스페이트, 베노릴레이트, 웬부펜, 나프로신, 다이클로페낙, 에토돌락 및 인도메타신, 아스피린 및 이부프로펜.

[0404]

소염제의 예는 메토트렉세이트, 텍사메타손, 텍사메타손 알코올, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 플루로메탈론 아세테이트, 플루로메탈론 알코올, 로토프렌돌 에타보네이트, 메드리손, 프레드니솔론 아세테이트, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트, 다이플루프레드네이트, 리멕솔론, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 로독사미드 트로메타민, 아스피린, 이부프로펜, 수프로펜, 피록시캄, 멜록시캄, 플루비프로펜, 나프록산, 케토프로펜, 테녹시캄, 다이클로페낙 나트륨, 케토티펜 퓨마레이트, 다이클로페낙 나트륨, 네파페낙, 브롬페낙, 플루르비프로펜 나트륨, 수프로펜, 셀레콕십, 나프록센, 로페콕십, 글루코코르티코이드, 다이클로페낙 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 나프록센 나트륨(아나프록스(Anaprox)), 셀레콕십(셀레브렉스), 술린닥(클리노릴(Clinoril)), 옥사프로진(다이프로), 살살레이트(다이살시드(Disalcid)), 다이플루니살(돌로비드(Dolobid)), 피록시캄(웰덴), 인도메타신(인도신(Indocin)), 에토돌락(로딘), 멜록시캄(모빅), 나프록센(나프로신), 나부메톤(렐라펜), 케토롤락 트로메타민(토라돌(Toradol)), 나프록센/에소메프라졸(비모보(Vimovo)), 다이클로페낙(볼타렌) 및 이들의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 비스테로이드성 소염제(NSAID)와 조합된다.

[0405]

## VI. 화학식 I의 화합물의 제조 방법

[0406]

## 약어

(Boc) <sub>2</sub> O	다이-3급-부틸 디아카보네이트
AcCl	아세틸 클로라이드
ACN	아세토니트릴
AcOEt, EtOAc	에틸 아세테이트
AcOH	아세트산
CH <sub>3</sub> OH, MeOH	메탄올
CsF	세슘 플루오라이드
CuI	요오드화 구리
DCM, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	다이클로로메탄
DIEA, DIPEA	N,N-다이이소프로필에틸아민
DMA	N,N-다이메틸아세트아미드
DMF	N,N-다이메틸폼아미드
DMSO	다이메틸설폐사이드
DPPA	다이페닐 포스포릴 아자이드
Et <sub>3</sub> N, TEA	트라이에틸아민
EtOAc	에틸아세테이트
EtOH	에탄올
FA	폼산
HATU	1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]파리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트
HCl	염산
<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt	N,N-다이이소프로필에틸아민
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	칼륨 카보네이트
LiOH	리튬 하이드록사이드
MTBE	메틸 부틸에터
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	나트륨 셀페이트
NaCl	나트륨 클로라이드
NaH	나트륨 하이드라이드
NaHCO <sub>3</sub>	나트륨 바이카보네이트
NEt <sub>3</sub>	트라이에틸아민
Pd (OAc) <sub>2</sub>	팔라듐 아세테이트
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-비스(다이페닐포스페이트)페로센]다이클로로팔라듐 (II)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	비스(트라이페닐포스페이트)팔라듐 (II) 다이클로라이드
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	테트라키스 (트라이페닐포스페이트)팔라듐 (0)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	트리스 (다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐 (0)
PPh <sub>3</sub>	트라이페닐포스페이트
RT	실온
tBuOK	칼륨 3급-부록사이드
TEA	트라이에틸아민
Tf <sub>2</sub> O	트라이플루오로메탄설플산 무수물
TFA	트라이플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란
TMSBr	브로모트라이메틸실란
<i>t</i> <sub>R</sub>	체류 시간
Zn (CN) <sub>2</sub>	아연 시아나이드

[0407]

[0408]

## 일반적인 방법

[0409]

모든 비수성 반응은 무수 용매를 사용하여 무수 아르곤 또는 질소 가스의 대기 하에 수행된다. 반응 과정 및 표적 화합물의 순도는 하기 열거된 2 종류의 액체 크로마토그래피(LC) 방법 중 하나를 사용하여 측정된다. 출발 물질, 중간체 및 최종 산물의 구조는, NMR 분광법 및 질량 분광법을 비롯한 표준 분석 기술에 의해 확인된다.

[0410]

## LC 방법 A

[0411]

기구: 워터스 악ью티 울트라 퍼포먼스(Waters Acuity Ultra Performance) LC

[0412]

칼럼: 악ью티(ACQUITY) UPLC BEH C18 2.1 x 50 mm, 1.7  $\mu$ m

[0413]

칼럼 온도: 40°C

[0414]

이동상: 용매 A: H<sub>2</sub>O + 0.05% FA; 용매 B: CH<sub>3</sub>CN + 0.05% FA

[0415] 유속: 0.8 mL/분

[0416] 구배: 15% B에서 0.24분, 3.26분 구배(15 내지 85% B), 이어서 85% B에서 0.5 분

[0417] 검출: UV(PDA), ELS 및 MS(EI 모드 중 SQ)

[0418] LC 방법 B

[0419] 기구: 시마즈(Shimadzu) LC-2010A HT

[0420] 칼럼: 아테나(Athena), C18-WP, 50 x 4.6 mm, 5  $\mu$ m

[0421] 칼럼 온도: 40°C

[0422] 이동상: 용매 A:  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{FA} = 90/10/0.1$ ; 용매 B:  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{FA} = 10/90/0.1$ 

[0423] 유속: 3 mL/분

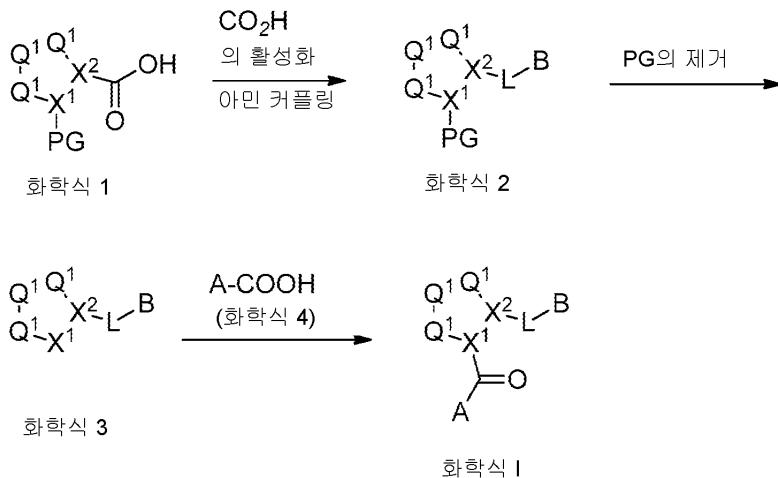
[0424] 구배: 30% B에서 0.4분, 3.4분 구배(30 내지 100% B), 이어서 100% B에서 0.8 분

[0425] 검출: UV(220/254 nm)

[0426] **실시예 1. 일반적인 합성 경로**

본 발명의 화합물은, 예를 들어 중심 코어로부터 제조될 수 있다. 일 실시양태에서, 예를 들어 중심 코어 화학식 1은 N-보호된 아미노산(이때,  $\text{X}^1$ 은 질소이고, PG는 보호기이다)이다. 일 실시양태에서, 중심 코어는 아민과 커플링하여 화학식 2(이때, L-B는 C(O)N 잔기를 포함한다)의 아미드를 생성한다. 이어서, 화학식 2를 탈보호하여 화학식 3을 생성할 수 있다. 화학식 3을 화학식 4(A-COOH)와 커플링하여 제 2 아미드 결합을 생성하고, 화학식 1의 화합물을 생성한다. 화학 반응은 경로 1에 설명된다.

[0428] [경로 1]

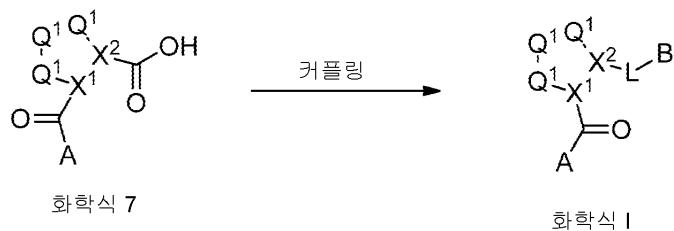
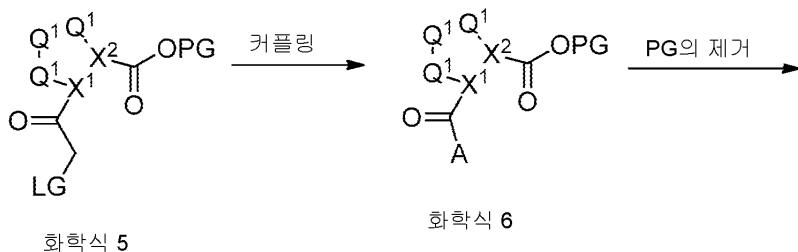


[0429]

다른 실시양태에서, 중심 코어 화학식 5를 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 화합물과 반응시켜 화학식 6의 화합물을 생성한다. 일 실시양태에서, 화학식 6을 탈보호하여 화학식 7의 카복실산을 생성한다. 일 실시양태에서, 화학식 7을 아민과 커플링하여 화학식 1의 화합물을 생성한다. 이러한 화학 반응은 경로 2에 설명된다.

[0431]

[경로 2]



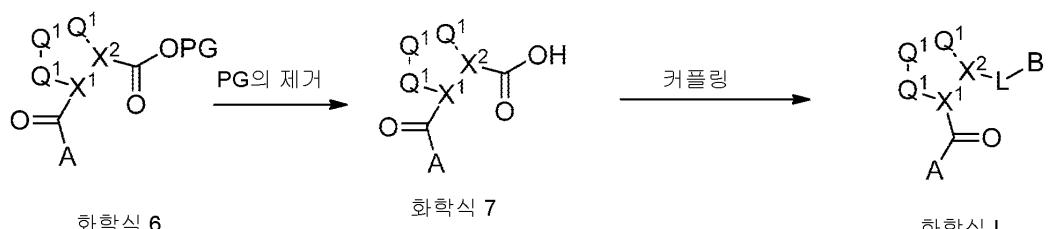
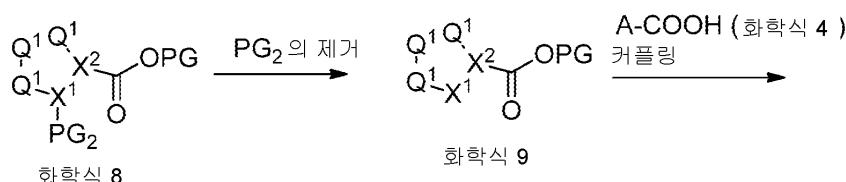
[0432]

[0433]

다른 실시양태에서, 화학식 8을 탈보호하여 화학식 9인 아민을 생성한다. 이어서, 화학식 9를 커플링하여 화학식 6의 아미드를 생성한다. 이어서, 화학식 6을 탈보호하여 화학식 7의 카복실산을 생성한다. 이어서, 화학식 7을 커플링하여 화학식 I의 아미드를 형성한다. 화학 반응은 경로 3에 설명된다.

[0434]

[경로 3]



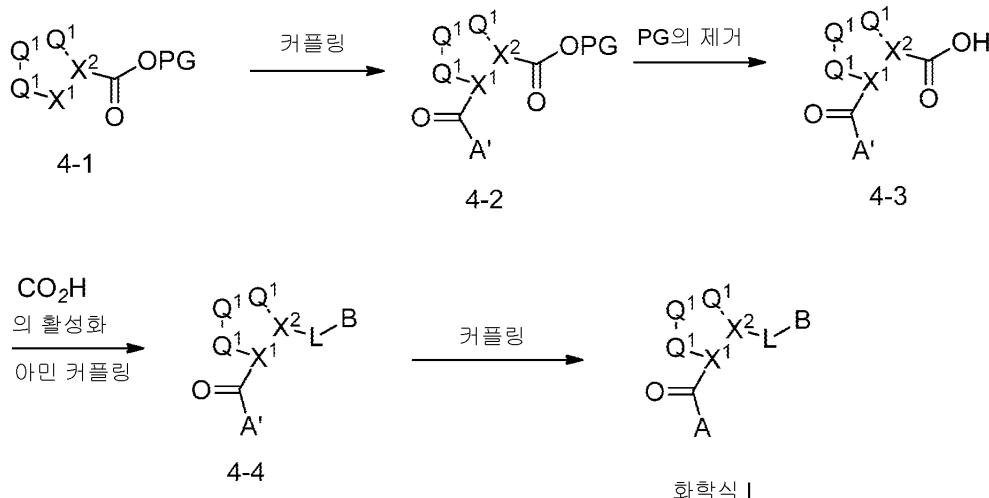
[0435]

[0436]

다른 실시양태에서, 헤테로아릴 또는 아릴 잔기(4-1)를 중심 코어에 커플링하여 화합물(4-2)을 생성한다. 보호된 산(4-2)을 털블록하여 카복실산(4-3)을 형성한다. 이어서, 상기 카복실산을 커플링하여 아미드(4-4)를 형성한다. 이어서, 헤테로아릴 또는 아릴 잔기(A')를 추가로 유도체화하여 X<sup>11</sup>, X<sup>12</sup>, X<sup>13</sup> 및 X<sup>14</sup> 위치에 치환기를 가하여 화학식 I의 화합물을 생성한다. 이러한 화학 반응은 경로 4에 설명된다.

[0437]

[경로 4]



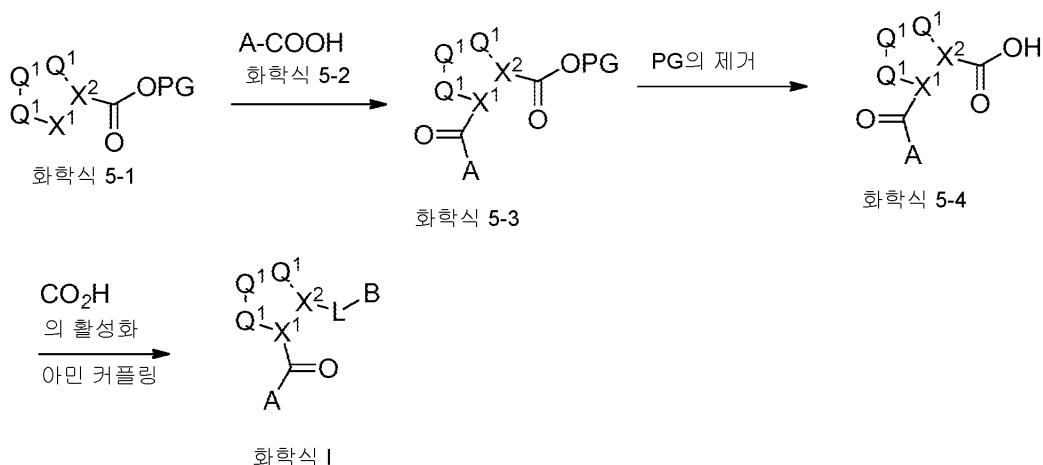
[0438]

[0439]

다른 실시양태에서, 화학식 5-1을 산(화학식 5-2)에 커플링하여 화학식 5-3을 생성한다. 카복실산(화학식 5-3)을 탈블록하여 화학식 5-4의 카복실산을 생성한다. 카복실산(화학식 5-4)을 아민에 커플링하여 화학식 I의 화합물인 생성물 아미드(L-B)를 형성한다. 이러한 화학 반응은 경로 5에 설명된다.

[0440]

[경로 5]



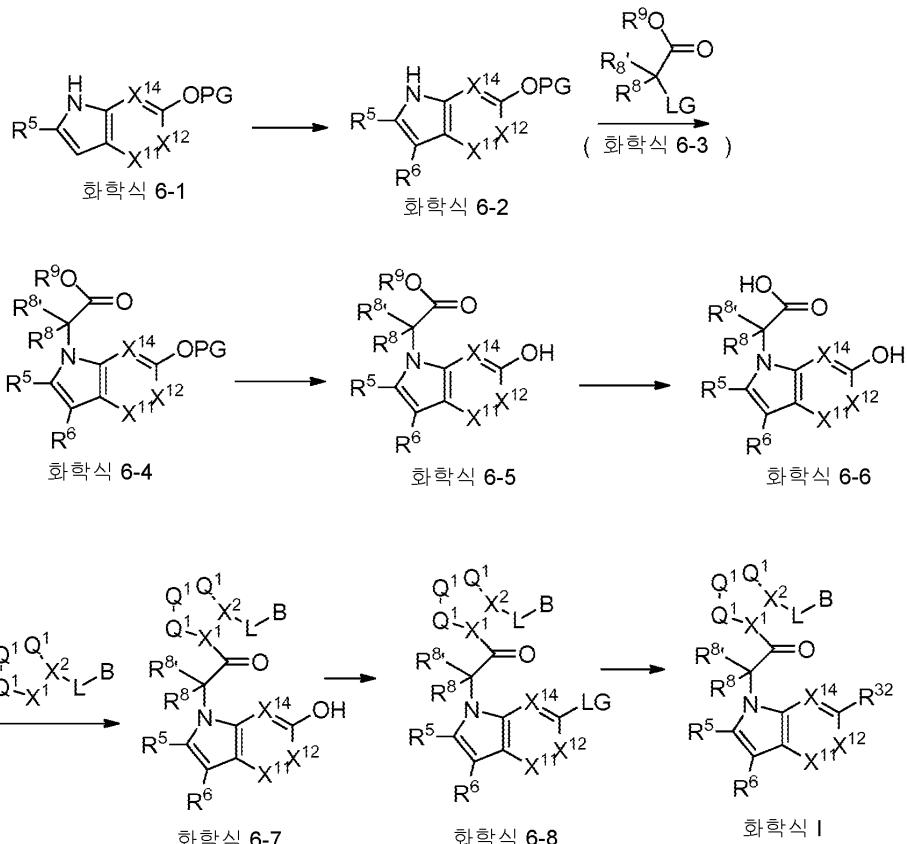
[0441]

[0442]

다른 실시양태에서, 보호된 인돌(화학식 6-1)을 아실화하여 화학식 6-2를 생성한다. 화학식 6-2를 활성화에 스터인 화학식 6-3으로 처리하여 화학식 6-4를 생성한다. 화학식 6-4를 탈보호하여 화학식 6-5를 생성한다. 화학식 6-5를 탈보호하여 카복실산 6-6을 생성한다. 화학식 6-6을 경로 1로부터의 화학식 3과 커플링하여 화학식 6-7을 생성한다. 알코올을 이탈 기 LG로 변환한다(화학식 6-8 참조). 화학식 6-8을 포스파이트, 유기금속성 시약, 염기 및 유기 용매로 처리하여 화학식 I의 화합물을 생성한다. 일부 실시양태에서, 유기금속성 시약은 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)이다. 일부 실시양태에서, 염기는 트라이에틸아민이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 테트라하이드로푸란이다. 이러한 화학 반응은 경로 6에 도시되어 있다.

[0443]

[경로 6]



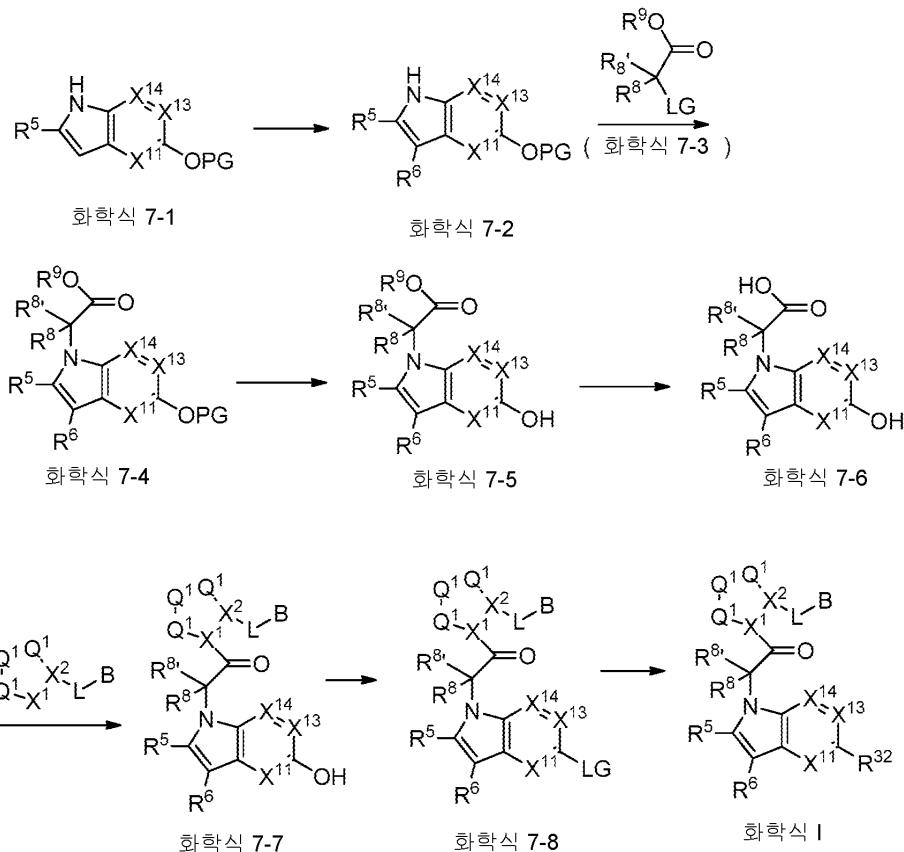
[0444]

[0445]

다른 실시양태에서, 보호된 인돌(화학식 7-1)을 아실화하여 화학식 7-2를 생성한다. 화학식 7-2를 활성화 에스터인 화학식 7-3으로 처리하여 화학식 7-4를 생성한다. 화학식 7-4를 탈보호하여 화학식 7-5를 생성한다. 화학식 7-5를 탈보호하여 카복실산 7-6을 생성한다. 화학식 7-6을 경로 1로부터의 화학식 3과 커플링하여 화학식 7-7을 생성한다. 알코올을 이탈 기 LG로 변환한다(화학식 7-8 참조). 화학식 7-8을 포스파이트, 유기금속성 시약, 염기 및 유기 용매로 처리하여 화학식 I의 화합물을 생성한다. 일부 실시양태에서, 유기금속성 시약은 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)이다. 일부 실시양태에서, 염기는 트라이에틸아민이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 테트라하이드로푸란이다. 이러한 화학 반응은 하기 경로 7에 도시되어 있다.

[0446]

[경로 7]



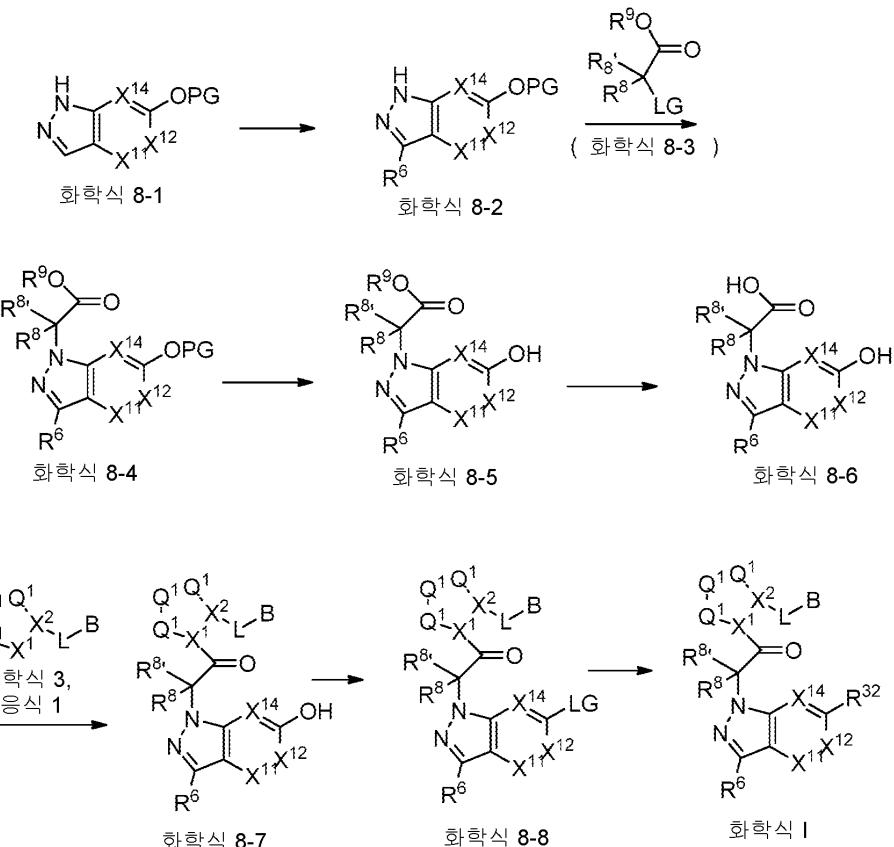
[0447]

[0448]

다른 실시양태에서, 보호된 인돌(화학식 8-1)을 아실화하여 화학식 8-2를 생성한다. 화학식 8-2를 활성화 애스터인 화학식 8-3으로 처리하여 화학식 8-4를 생성한다. 화학식 8-4를 탈보호하여 화학식 8-5를 생성한다. 화학식 8-5를 탈보호하여 카복실산 8-6을 생성한다. 화학식 8-6을 경로 1로부터의 화학식 3과 커플링하여 화학식 8-7을 생성한다. 알코올을 이탈 기 LG로 변환한다(화학식 8-8 참조). 화학식 8-8을 포스파이트, 유기금속성 시약, 염기 및 유기 용매로 처리하여 화학식 I의 화합물을 생성한다. 일부 실시양태에서, 유기금속성 시약은 테트라카스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)이다. 일부 실시양태에서, 염기는 트라이에틸아민이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 테트라하이드로푸란이다. 일부 실시양태에서, 포스파이트는 다이에틸 포스파이트이다. 이러한 화학 반응은 하기 경로 8에 도시되어 있다.

[0449]

[경로 8]



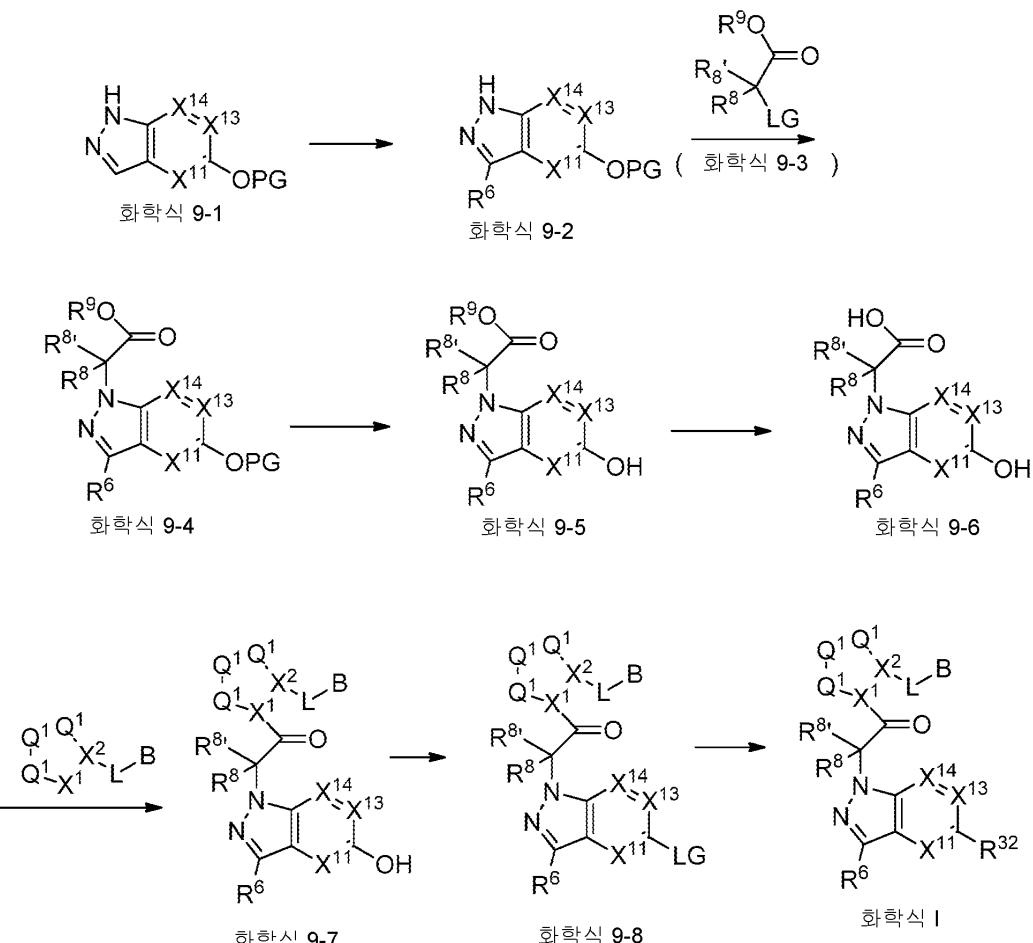
[0450]

[0451]

다른 실시양태에서, 보호된 인돌(화학식 9-1)을 아실화하여 화학식 9-2를 생성한다. 화학식 9-2를 활성화 애스터인 화학식 9-3으로 처리하여 화학식 9-4를 생성한다. 화학식 9-4를 탈보호하여 화학식 9-5를 생성한다. 화학식 9-5를 탈보호하여 카복실산 9-6을 생성한다. 화학식 9-6을 경로 1로부터의 화학식 3과 커플링하여 화학식 9-7을 생성한다. 알코올을 이탈 기 LG로 변환한다(화학식 9-8 참조). 화학식 9-8을 포스파이트, 유기금속성 시약, 염기 및 유기 용매로 처리하여 화학식 I의 화합물을 생성한다. 일부 실시양태에서, 포스파이트는 다이에틸 포스파이트이다. 일부 실시양태에서, 유기금속성 시약은 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)이다. 일부 실시양태에서, 염기는 트라이에틸아민이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 테트라하이드로푸란이다. 이러한 화학 반응은 하기 경로 9에 도시되어 있다.

[0452]

[경로 9]



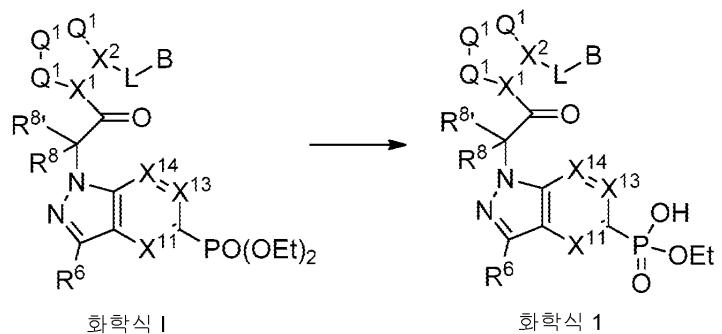
[0453]

[0454]

다른 실시양태에서, 경로 9로부터의 다이에틸 포스포네이트를 TMSBr로 처리하여 모노에스터를 생성한다(경로 10, 화학식 1 참조). 다른 실시양태에서, 다이에틸 포스포네이트를 TMSBr로 처리하여 포스폰산(화학식 2)을 생성한다. 포스폰산(화학식 2)을 사용하여 본 발명의 포스포네이트 에스터를 생성한다(이때, 포스포네이트는  $-P(O)R^{20a}R^{20b}$ 이다). 예를 들어, 화학식 2를  $X-C(R^{20a})OC(O)R^{20b}$ 로 처리하여 크로마토그래피로 분리될 수 있는 모노 및 다이에스터의 혼합물을 형성한다(이때, X는 이탈 기이다). 일 실시양태에서, 이탈 기는 할라이드이다. 이러한 화학 반응은 하기 경로 10에 도시되어 있다.

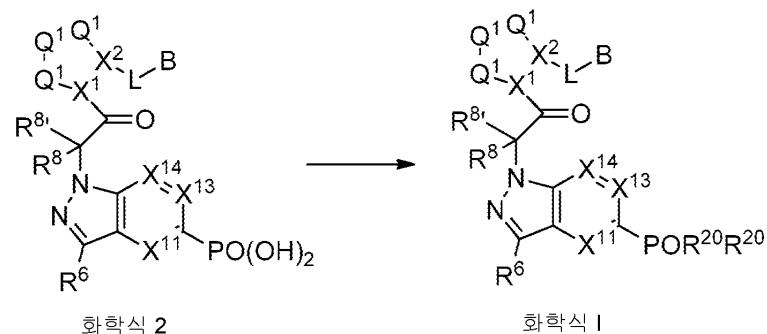
[0455]

[경로 10]



화학식 1

화학식 1



화학식 2

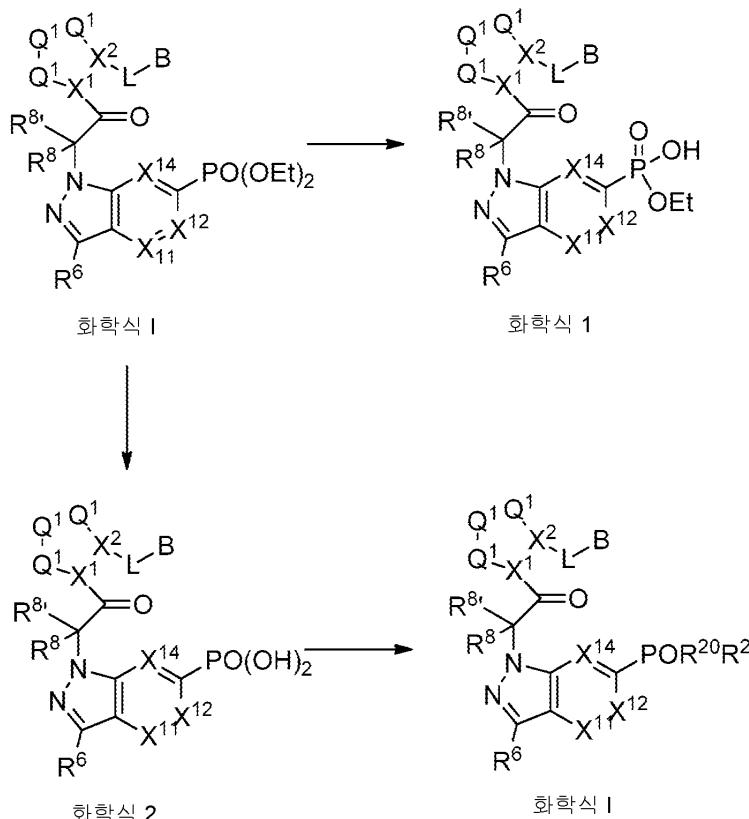
화학식 1

[0456]

[0457] 다른 실시양태에서, 경로 8로부터의 다이에틸 포스포네이트를 TMSBr로 처리하여 모노에스터를 생성한다(경로 11, 화학식 1 참조). 다른 실시양태에서, 다이에틸 포스포네이트를 TMSBr로 처리하여 포스폰산(화학식 2)을 생성한다. 포스폰산(화학식 2)을 사용하여 본 발명의 포스포네이트 에스터를 생성한다(이때, 포스포네이트는  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 이다). 예를 들어, 화학식 2를  $X-C(R^{20a})OC(O)R^{20b}$ 로 처리하여 크로마토그래피로 분리될 수 있는 모노 및 다이에스터의 혼합물을 형성한다(이때, X는 이탈 기이다). 일 실시양태에서, 이탈 기는 할라이드이다. 이러한 화학 반응은 하기 경로 11에 도시되어 있다.

[0458]

[경로 11]



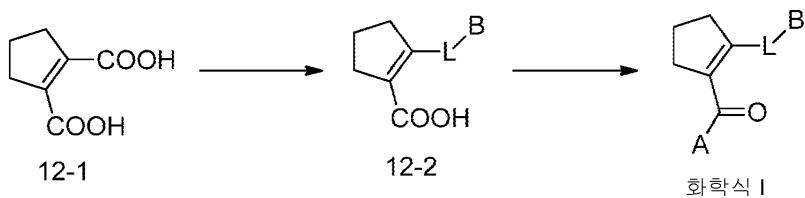
[0459]

[0460]

다른 실시양태에서, 화학식 12-1을 아민과 커플링시켜 화학식 12-2의 아미드(L-B)를 생성한다. 화학식 12-2를 아민과 커플링시켜 화학식 1의 화합물을 생성한다. 이러한 화학 반응은 하기 경로 12에 도시되어 있다.

[0461]

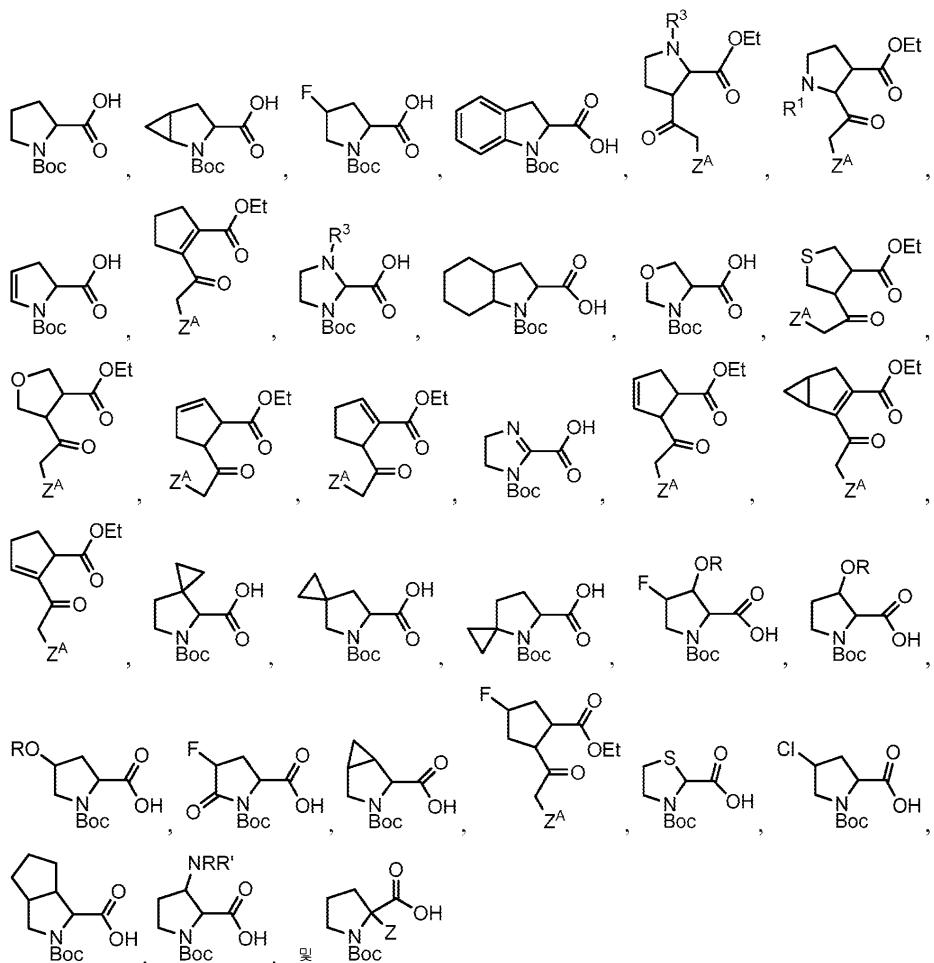
[경로 12]



[0462]

[0463]

실시예 2. 중심 신톤(synthon)의 예

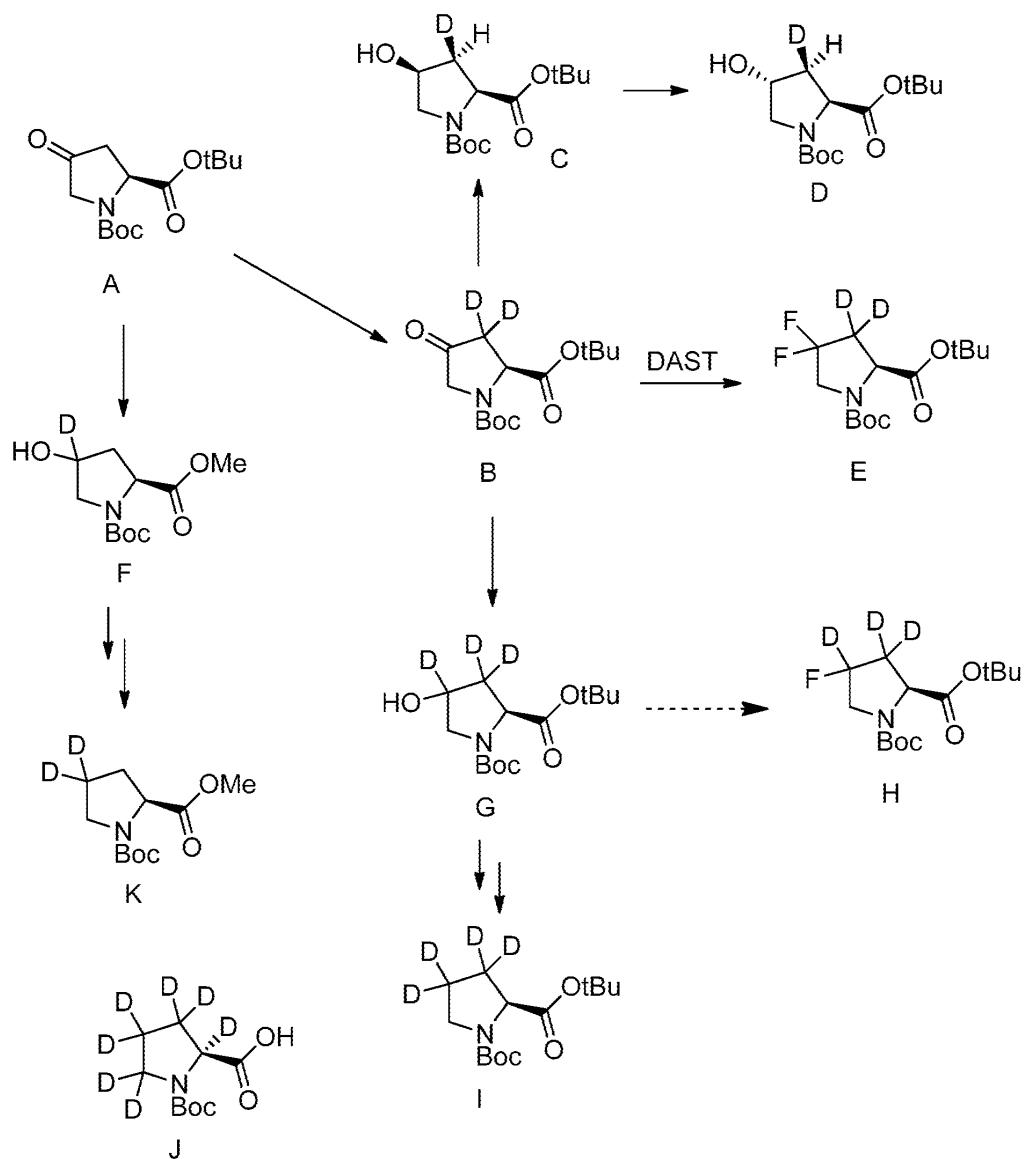


[0464]

상기 식에서,

[0465]  $Z^A$ 는 할로겐이다.

[0466] 일 실시양태에서, 중수소화된 L-프롤린 신톤이 개시된다. 중수소화된 신톤은 비제한적으로, 예를 들어 하기 화합물을 포함한다:



[0468]

[0469]

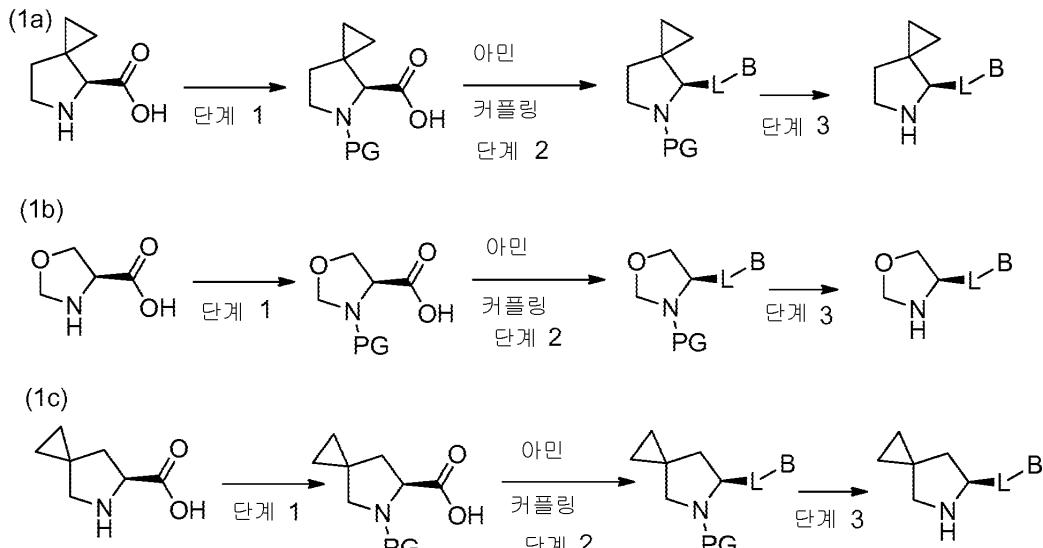
화학식 A를 산화 중수소로 처리하여 화학식 B를 생성할 수 있다. 문헌[Barraclough, P. et al. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4653-4655]; 문헌[Barraclough, P. et al. *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 1483-1491] 및 PCT 특허공개 제2014/037480호(p.103)를 참조한다. 화학식 B를 환원시켜 화학식 C를 생성할 수 있다. 문헌[Barraclough, P. et al. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4653-4655]; 문헌[Barraclough, P. et al. *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 1483-1491]을 참조한다. 화학식 C를 미츠노부 반응 조건으로 처리하여 화학식 D를 생성할 수 있다. 화학식 B를 DAST로 처리하여 화학식 E를 생성할 수 있다. PCT 특허공개 제2014/037480호를 참조한다. 화학식 A를 나트륨 보로듀테라이드로 처리하여 화학식 F를 생성할 수 있다. 문헌[Dormoy, J. -R.; Castro, B. *Synthesis* 1986, 81-82]을 참조한다. 화합물 F를 사용하여 화학식 K를 생성할 수 있다. 문헌[Dormoy, J. -R.; Castro, B. *Synthesis* 1986, 81-82]을 참조한다. 화학식 B를 중수소화된 환원제, 예를 들어 나트륨 보로듀테라이드로 처리하여 화학식 G를 생성할 수 있다. 화학식 G를 DAST로 처리하여 화학식 H를 생성할 수 있다. 화학식 F를 사용하여 화학식 K를 생성할 수 있다. 문헌[Dormoy, J. -R.; Castro, B. *Synthesis* 1986, 81-82]을 참조한다. 화학식 G를 사용하여 화학식 I을 생성할 수 있다. 화학식 J를 문헌[Hruby, V. J. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 202-212]에 따라 제조할 수 있다. 화학식 A 내지 J를 사용하여 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

[0470]

실시예 3. 중심-L-B 신톤의 제조

[0471]

[경로 1a, 1b 및 1c]



[0472]

[0473]

경로 1a에서, 5-아자스페로[2.4]헵탄-4,5-다이카복실산, 5-(1,1-다이메틸에틸) 에스터, (4S)-(CAS 209269-08-9)를 문헌[Tandon, M. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 1139-1144]에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 단계 2에서, 보호된 아자스페로[2.4]헵탄을 유기 용매, 염기 및 커플링제의 존재 하에 아민에 커플링하여 아미드 결합(L-B 잔기)을 생성한다. 일 실시양태에서, 아민은 (3-클로로-2-플루오로페닐)메탄아민이다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 DMF이다. 일 실시양태에서, 염기는 다이이소프로필에틸아민이다. 일 실시양태에서, 커플링제는 HATU이다. 단계 3에서, 보호기를 제거한다. 일 실시양태에서, 출발 물질을 유기 용매의 존재 하에 산과 반응시킨다. 일 실시양태에서, 산은 4 N 염산이다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 다이옥сид이다.

[0474]

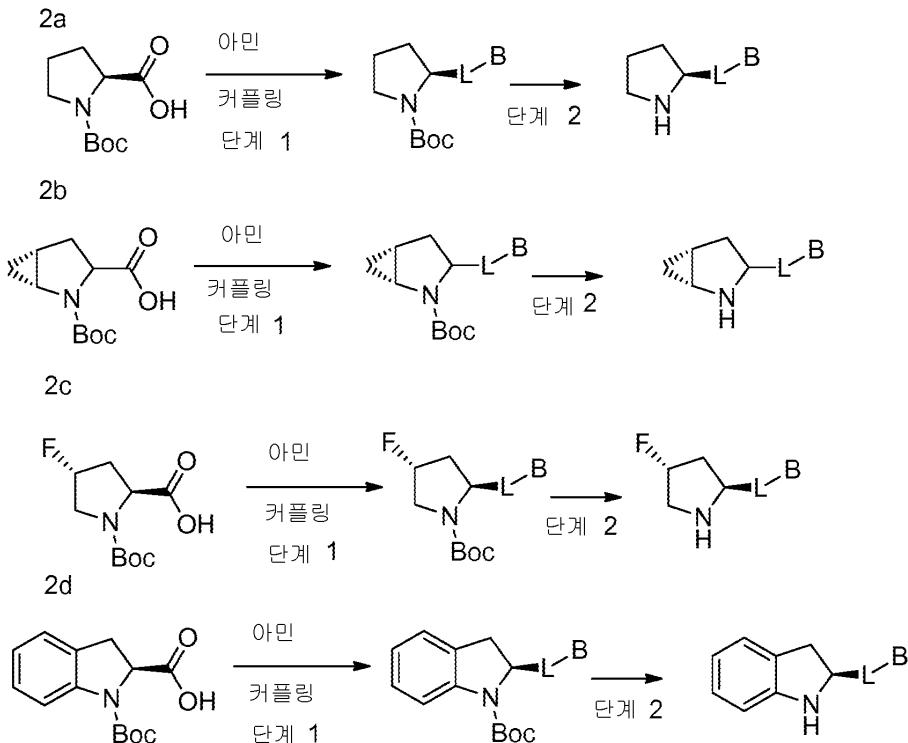
경로 1b에서, (4S)-4-옥사졸리딘카복실산, 하이드로클로라이드를 아민 보호제로 처리한다. 일 실시양태에서, 아민 보호제는 다이-t-부틸 다이카보네이트이다. 다른 실시양태에서, 3,4-옥사졸리딘다이카복실산, 3-(1,1-다이메틸에틸) 에스터, (4S)-는 제이피엠2 파마슈티칼스(JPM2 Pharmaceuticals)에서 시판 중이다. 일 실시양태에서, 반응은 염기의 존재 하에 유기 용매 중에서 수행된다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 아세토니트릴이다. 일 실시양태에서, 염기는 4-다이메틸아미노페리딘(DMAP)이다. 단계 2에서, 보호된 4-옥사졸리딘카복실산을 유기 용매, 염기 및 커플링제의 존재 하에 아민에 커플링하여 아미드 결합(L-B 잔기)을 생성한다. 일 실시양태에서, 아민은 (3-클로로-2-플루오로페닐)메탄아민이다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 DMF이다. 일 실시양태에서, 염기는 다이이소프로필에틸아민이다. 일 실시양태에서, 커플링제는 HATU이다. 단계 3에서, 보호기를 제거한다. 일 실시양태에서, 출발 물질을 유기 용매의 존재 하에 산과 반응시킨다. 일 실시양태에서, 산은 4 N 염산이다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 다이옥산이다.

[0475]

경로 1c에서, (S)-5-(t-부톡시카본일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-6-카복실산(CAS 1129634-44-1)은 아크 팜(Ark Pharm)에서 시판 중이다. 단계 2에서, 카복실산을 유기 용매, 염기 및 커플링제의 존재 하에 아민에 커플링하여 아미드 결합(L-B 잔기)을 생성한다. 일 실시양태에서, 아민은 (3-클로로-2-플루오로페닐)메탄아민이다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 DMF이다. 일 실시양태에서, 염기는 다이이소프로필에틸아민이다. 일 실시양태에서, 커플링제는 HATU이다. 단계 3에서, 보호기를 제거한다. 일 실시양태에서, 출발 물질을 유기 용매의 존재 하에 산과 반응시킨다. 일 실시양태에서, 산은 4 N 염산이다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 다이옥산이다.

[0476]

[경로 2a, 2b, 2c 및 2d]



[0477]

[0478]

경로 2a에서, 시판 중인 Boc-L-프롤린을 유기 용매, 염기 및 커플링제의 존재 하에 아민에 커플링하여 아미드 결합(L-B 잔기)을 생성한다. 일 실시양태에서, 아민은 (3-클로로-2-플루오로페닐)메탄아민이다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 DMF이다. 일 실시양태에서, 염기는 다이이소프로필에틸아민이다. 일 실시양태에서, 커플링제는 HATU이다. 단계 2에서, Boc 보호기를 제거한다. 일 실시양태에서, 출발 물질을 유기 용매의 존재 하에 산과 반응시킨다. 일 실시양태에서, 산은 4 N 염산이다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 다이옥산이다.

[0479]

경로 2b에서, 엔아민(Enamine)에서 시판 중인 (1R,3S,5R)-2-[(t-부톡시)카본일]-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실산을 유기 용매, 염기 및 커플링제의 존재 하에 아민에 커플링하여 아미드 결합(L-B 잔기)을 생성한다. 일 실시양태에서, 아민은 (3-클로로-2-플루오로페닐)메탄아민이다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 DMF이다. 일 실시양태에서, 염기는 다이이소프로필에틸아민이다. 일 실시양태에서, 커플링제는 HATU이다. 단계 2에서, Boc 보호기를 제거한다. 일 실시양태에서, 출발 물질을 유기 용매의 존재 하에 산과 반응시킨다. 일 실시양태에서, 산은 4 N 염산이다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 다이옥산이다.

[0480]

경로 2c에서, 맨체스터 오가닉스(Manchester Organics)에서 시판 중인 (2S,4R)-1-(t-부톡시카본일)-4-플루오로피롤리딘-2-카복실산을 유기 용매, 염기 및 커플링제의 존재 하에 아민과 커플링하여 아미드 결합(L-B 잔기)을 생성한다. 일 실시양태에서, 아민은 (3-클로로-2-플루오로페닐)메탄아민이다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 DMF이다. 일 실시양태에서, 염기는 다이이소프로필에틸아민이다. 일 실시양태에서, 커플링제는 HATU이다. 단계 2에서, Boc 보호기를 제거한다. 일 실시양태에서, 출발 물질을 유기 용매의 존재 하에 산과 반응시킨다. 일 실시양태에서, 산은 4 N 염산이다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 다이옥산이다.

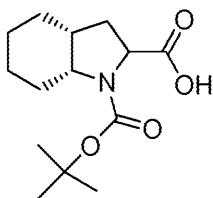
[0481]

경로 2d에서, 켐-임팩스(Chem-Impex)에서 시판 중인 (S)-1-(t-부톡시카본일)인돌린-2-카복실산을 유기 용매, 염기 및 커플링제의 존재 하에 아민에 커플링하여 아미드 결합(L-B 잔기)을 생성한다. 일 실시양태에서, 아민은 (3-클로로-2-플루오로페닐)메탄아민이다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 DMF이다. 일 실시양태에서, 염기는 다이이소프로필에틸아민이다. 일 실시양태에서, 커플링제는 HATU이다. 단계 2에서, Boc 보호기를 제거한다. 일 실시양태에서, 출발 물질을 유기 용매의 존재 하에 산과 반응시킨다. 일 실시양태에서, 산은 4 N 염산이다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 다이옥산이다. 이러한 화학 반응은 반응식 2에 설명된다.

[0482]

중심-L-B-신톤으로 용이하게 전환될 수 있는 추가 출발 물질은 비제한적으로 (S)-1-(t-부톡시카본일)-2,3-다이하이드로-1H-피롤-2-카복실산(CAS 90104-21-5, 아크 팜에서 시판 중); 사이클로펜트-1-엔-1,2-다이카복실산(CAS 3128-15-2, 아크 팜에서 시판 중); 이미다졸, 1H-이미다졸-1,2-다이카복실산, 1-(1,1-다이메틸에틸) 2-에틸 에

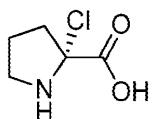
스터(CAS 553650-00-3, 에프씨에이치 그룹(FCH Group)에서 시판 중); Boc-L-옥타하이드로인돌-2-카복실산(켐-



임페스에서 시판 중)을 포함한다. 화합물

는 PCT 특허공개 제2004/111041호에 개시된 과

정에 따라 제조될 수 있고; (S)-Boc-5-옥소페롤리딘-2-카복실산은 알드리치 케미칼 컴파니(Aldrich Chemical Co.)에서 시판 중이고; (1S,2S,5R)-3-(t-부톡시카본일)-3-아자바이사이클로[3.3.0]헥산-2-카복실산은 아크 팜에서 시판 중이고; (S)-3-Boc-티아졸리딘-2-카복실산은 알파 아에사르(Alfa Aesar)에서 시판 중이고; (2S,4R)-1-(t-부톡시카본일)-4-클로로페롤리딘-2-카복실산은 아크 바이오사이언스(Arch Bioscience)에서 시판 중이고; (1S,3aR,6aS)-2-(t-부톡시카본일)옥타하이드로사이클로펜타[c]페롤-1-카복실산은 아크 팜에서 시판 중이고; 1,2-페롤리딘다이카복실산, 3-[[페닐메톡시]카본일]아미노-, 1-(1,1-다이메틸에틸) 에스터, (2S,3R)은 PCT 특허공개 제2004/007501호에 개시된 바와 같이 제조될 수 있다. Cbz 기는 제거될 수 있고, 아미노 기는 알킬화되어 본 발명의 중심 코어 화합물을 생성할 수 있다.



[0483] 화합물

는 문헌[Braun, J.V.; Heymons, Albrecht Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft [Abteilung] B: Abhandlungen(1930) 63B, 502-7]에 개시된 바와 같이 제조될 수 있다.

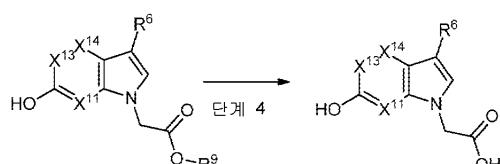
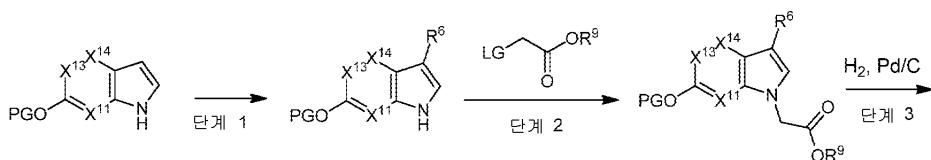
[0484] 화합물 (2S,3S,4S)-4-플루오로-3-메톡시-페롤리딘-1,2-다이카복실산 1-t-부틸 에스터 및 (2R,3R,4R)-3-플루오로-4-메톡시-페롤리딘-1,2-다이카복실산 1-t-부틸 에스터는 노바티스의 PCT 특허공개 제2012/093101호에 따른 혼합물로서 제조될 수 있고, 위치이성질체는 궁극적으로 커플링되자마자 분리되어 중심 코어-L-B 신톤을 생성할 수 있다. 화합물 (S)-Boc-5-옥소페롤리딘-2-카복실산은 알드리치 케미칼 컴파니에서 시판 중이다.

#### 실시예 4. A-C(0)-잔기의 제조

[0486] A-C(0)-잔기의 제조의 예는 실시예 1 및 하기에서 발견될 수 있다.

[0487] 다른 양태에서, 인돌을 단계 1에서 아실화한다. 단계 2에서, 인돌을 활성 에스터로 처리한다. 단계 3에서, 보호기를 제거한다. 단계 4에서, 에스터를 가수분해하여 A-C(0) 잔기를 생성한다. 이러한 화학 반응은 반응식 4a에 설명된다.

[0488] [반응식 4a]



[0489]

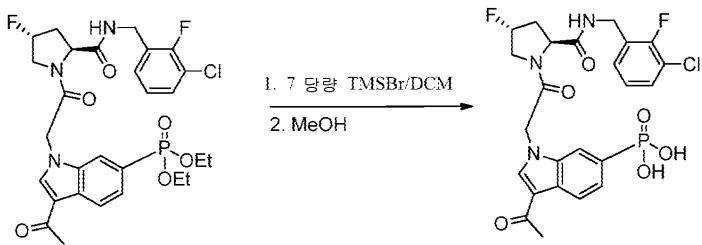
#### 실시예 5. 중심-L-B-신톤의 A-C(0)-잔기로의 커플링

[0490] 중심-L-B-신톤의 A-C(0)-잔기로의 커플링의 예는 실시예 1에서 발견될 수 있다.

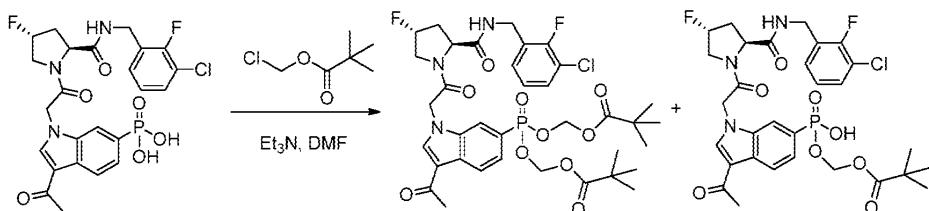
[0492] 실시예 6. 화학식 I의 포스포네이트의 합성

[0493]

화학식 I의 포스포네이트의 합성의 예는 실시예 1 및 하기에서 발견될 수 있다.



[0494]

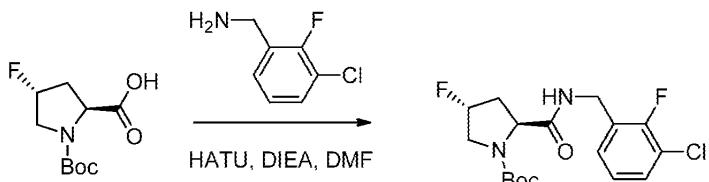


[0495]

실시예 7.

[0497]

7A. (2S,4R)-t-부틸 2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-카복실레이트의 합성

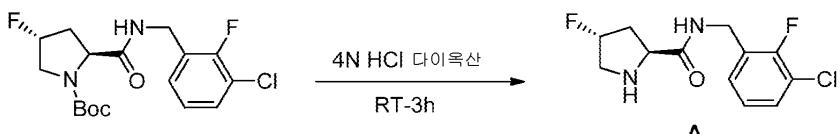


[0498]

(2S,4R)-1-(t-부톡시카보닐)-4-플루오로페롤리딘-2-카복실산(2.33 g, 10 mmol)을 DMF(50 mL)에 용해시키고,  $\text{Pr}_2\text{NEt}$ (8.6 mL, 5 당량)를 첨가하고, 이어서 (3-클로로-2-플루오로페닐)메탄아민(3.18 g, 20 mmol)을 5°C에서 첨가하였다. 이어서, HATU(8 g, 2.1 당량)를 동일한 온도에서 천천히 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. HPLC에 의해 모니터링된 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 1 M 시트르산 용액(200 mL + NaCl 20 g)으로 희석하고, DCM(150 mL x 2)으로 추출하고, 이어서, 유기 층을  $\text{NaHCO}_3$ 의 수용액(100 mL)으로 세척하고, 물(100 mL), 염수(100 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류하는 잔사를 칼럼 크로마토그래피(DCM/EtOAc로 용리됨)로 정제하여 (2S,4R)-t-부틸 2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였다.

[0500]

7B. (2S,4R)-N-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-플루오로페롤리딘-2-카복스아미드 하이드로클로라이드(A).

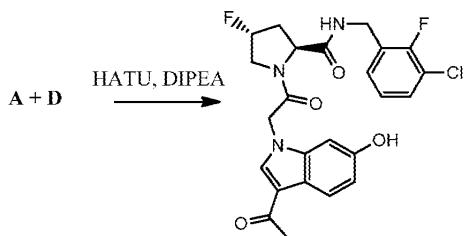


[0501]

(2S,4R)-t-부틸 2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-카복실레이트(500 mg)를 다이옥산 중 4 N HCl(30 mL)에 용해시키고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. HPLC에 의해 모니터링된 반응의 완료 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사 A를 후속 반응에 사용하였다.

[0503]

실시예 8. (2S,4R)-1-(2-(3-아세틸-6-하이드록시-1H-인돌-1-일)아세틸)-N-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-플루오로페롤리딘-2-카복스아미드의 합성

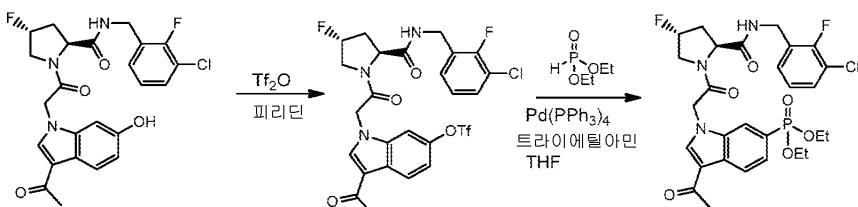


[0504]

[0505] 화합물 D(2.5 g, 10.72 mmol)를 DMF(50 mL)에 용해하고  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (8.9 mL, 5 당량)을 가하고, 이어서 5°C에서 화합물 A(3.6 g, 13.11 mmol)를 가했다. HATU(8.56 g, 2.1 당량)을 동일 온도에서 천천히 가했다. 반응 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. HPLC에 의해 모니터링된 반응 종료 후, 반응 혼합물을 1 M 시트르산 용액(200 mL + NaCl 고체 20 gm)으로 희석하고, DCM(150 mL x 2)으로 추출했다. 유기층을  $\text{NaHCO}_3$ (100 mL), 물(100 mL), 염수(100 mL)의 수용액으로 세척하고,  $\text{NaSO}_4$  상에서 건조하고 감압 하에 농축시켰다. 나머지 잔사를 칼럼 크로마토그래피(DCM/EtOAc로 용출)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0506]

실시예 9. 다이에틸(3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스포네이트의 합성



[0507]

[0508] 아르곤 기체 분위기 하에서, 트라이플루오로메탄설폰산 무수물(250  $\mu\text{L}$ )을 피리дин(10 mL) 중의 (2S,4R)-1-(2-(3-아세틸-6-하이드록시-1H-인돌-1-일)아세틸)-N-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-플루오로피롤리딘-2-카복스아미드(551 mg)의 냉각된(0°C) 용액에 적가했다. 생성 용액을 2.5시간 동안 0°C에서 교반하고, 실온으로 가온하고, 감압 하에 농축하여 오일을 수득하였다. 이 물질을 에틸 아세테이트(75 mL)에 용해시키고, 생성 용액을 시트르산(2×25 mL) 및 염수(25 mL)의 1M 수용액으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 이 물질을 실리카 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피(메탄올/디이클로로메탄 구배, 0 대지 5%, v/v)로 정제하여 3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일 트라이플루오로메탄설포네이트를 고체로서 제공했다. LC-MS (방법 2):  $t_{\text{R}}$  7.15 분,  $\text{m/z}$  실측치  $610 ([\text{M} + \text{H}]^+)$ .

[0509]

실시예 10. 에틸 수소 (3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스포네이트의 합성



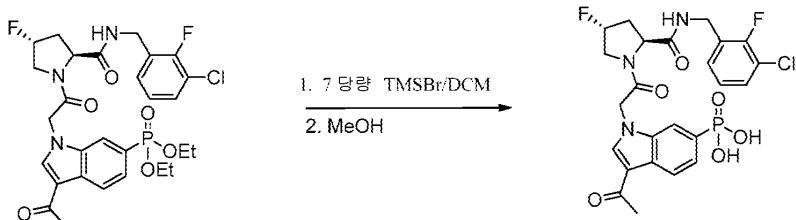
[0510]

[0511] 실온에서 아르곤 기체 분위기 하에서, 브로모트라이메틸실란(132 mg)을 실온에서 다이클로로메탄(5 mL) 중의 다이에틸

(3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스포네이트(200 mg)의 용액에 가했다. 생성 용액을 3시간 동안 교반하고, 감압 하에 증발 건조시켰다. 생성물의 대부분이 모노에틸 포스포네이트가 되었을 때 반응을 3시간에서 정지하였다. 잔사를 다이클로로메탄과 메탄올(3:1 v/v, 15 mL)의 혼합물로 처리하고, 감압 하에 증발시켰다. 이러한 처리를 1회 반복하

고, 잔류 고체를 에틸 아세테이트(15 mL)로 세척하고, 밤새 진공 하에 건조하였다. 에틸 수소 (3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스포네이트를 HPLC로 정제하여 25 mg의 고체를 제공하였다. LC-MS:  $t_R$  1.20 분, m/z 실측치 582 ( $[M + H]^+$ ).

[0512] 실시예 11. (3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스폰산의 합성

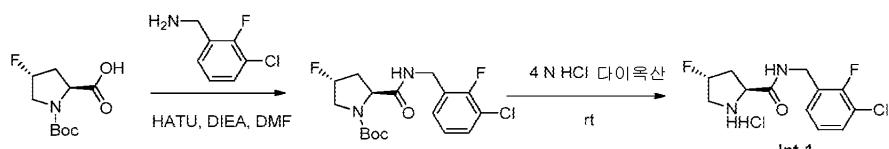


[0513]

[0514] 실온에서 아르곤 기체 분위기 하에서, 브로모트라이메틸실란(233 mg)을 실온에서 다이클로로메탄(5 mL) 중의 다이에틸

(3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스포네이트(150 mg)의 용액을 가했다. 생성 용액을 18시간 동안 교반하고, 감압 하에 증발 건조시켰다. 잔사를 다이클로로메탄과 메탄올의 혼합물(3:1 v/v, 15 mL)로 처리하고, 감압 하에 증발시켰다. 이러한 처리를 1회 반복하고, 잔류 고체를 에틸 아세테이트(15 mL)로 세척하고, 밤새 진공 하에 건조하여 132 mg의 (3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스폰산을 수득했다. LC-MS (방법 1):  $t_R$  1.06 분, m/z 실측치 554 ( $[M + H]^+$ ). LC-MS (방법 2):  $t_R$  5.40 분, m/z 실측치 554 ( $[M + H]^+$ ).

[0515] 실시예 12. (2S,4R)-N-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-플루오로페롤리딘-2-카복스아미드 하이드로클로라이드(Int-1)의 합성

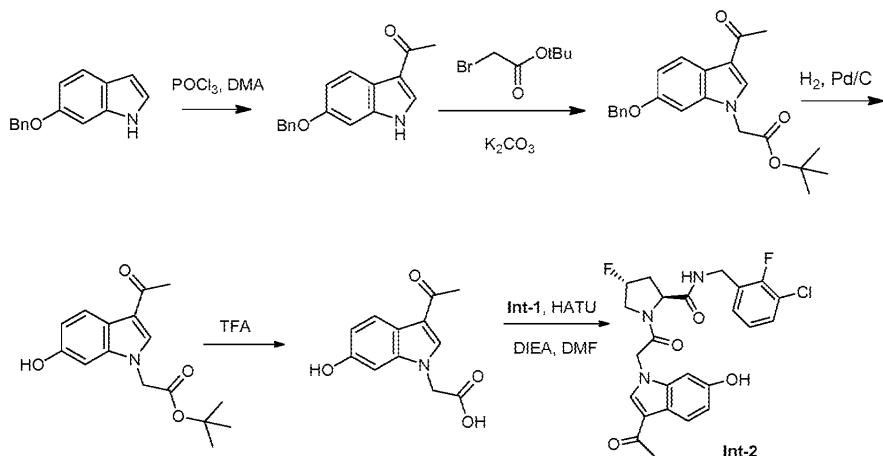


[0516]

[0517] (2S,4R)-1-(t-부톡시카보닐)-4-플루오로페롤리딘-2-카복실산(2.33 g, 10 mmol)을 DMF(50mL)에 용해시키고, DIEA(8.6 mL, 5 당량)을 가하고, 이어서 5°C에서 (3-클로로-2-플루오로페닐)메탄아민(3.18 g, 20 mmol)을 가했다. 이어서, HATU(8 g, 2.1 당량)을 동일 온도에서 천천히 가했다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. HPLC에 의해 모니터링된 반응 종료 후, 반응 혼합물을 1 M 시트르산 수용액(200 mL + 20 g 고체 NaCl)으로 희석시키고, DCM(2 × 150 mL)으로 추출하였다. 이어서, 유기층을  $\text{NaHCO}_3$ (100 mL), 물(100 mL) 및 염수(100 mL)의 수용액으로 연속적으로 세척하고, 이어서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(DCM/EtOAc로 용출)로 정제하여 (2S,4R)-t-부틸 2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였다.

[0518] 2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-카복실레이트(500 mg)을 다이옥산(30 mL) 중의 4 N HCl에 용해시키고, 생성 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. HPLC에 의해 모니터링된 반응 종료 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사(Int-1)를 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[0519] 실시예 13. (2S,4R)-1-(2-(3-아세틸-6-하이드록시-1h-인돌-1-일)아세틸)-N-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-플루오로페롤리딘-2-카복스아미드(Int-2)의 합성



[0520]

[0521] 포스포릴 클로라이드(103 mL, 10 당량)를 빙냉 N,N-다이메틸 아세트아미드(311 mL, 30 당량)에 교반하면서 가하고 열음으로 냉각하였다. 이어서, 6-벤질옥시인돌(25 g, 1 당량)을 가하고, 반응 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반한 후, 열음 위에 끓고, 침전물이 형성될 때까지 4 N 수산화 나트륨 수용액으로 염기성화하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 이어서, 고체를 메탄올로 슬러리화하고, 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 1-(6-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)에탄온(20 g, 67%)을 수득하였다.

[0522]

[0522] 아세토니트릴(384 mL) 중의 1-(6-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)에탄온(25 g, 1 당량)과 칼륨 카보네이트(11.6 g, 1.1 당량)의 혼합물을 t-부틸 브로모아세테이트(12.4 mL, 1.1 당량)를 실온에서 적가했다. 생성 혼합물을 12시간 동안 가열 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 물에 끓고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 감압 하에 농축하였다. 생성 고체를 MTBE로 슬러리화하고, 여과에 의해 수집하고, 건조하여 t-부틸 2-(3-아세틸-6-(벤질옥시)-1H-인돌-1-일)아세테이트(26 g, 72%)를 제공했다.

[0523]

[0523] t-부틸 2-(3-아세틸-6-(벤질옥시)-1H-인돌-1-일)아세테이트(22 g, 1 당량), DCM/MeOH(600 mL) 및 Pd/C(2.2 g, 10%)의 혼합물을 H<sub>2</sub>(3.5 kg/cm<sup>3</sup>)의 분위기 하에서 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(Celite®) 패드를 통해 여과하고, DCM 및 MeOH로 세척하였다. 여액을 감압 하에 증발시키고, 잔류 조 생성물을 DCM으로 슬러리화하고, 여과에 의해 수집하고, 건조하여 t-부틸 2-(3-아세틸-6-하이드록시-1H-인돌-1-일)아세테이트(11.5 g, 69%)를 제공했다.

[0524]

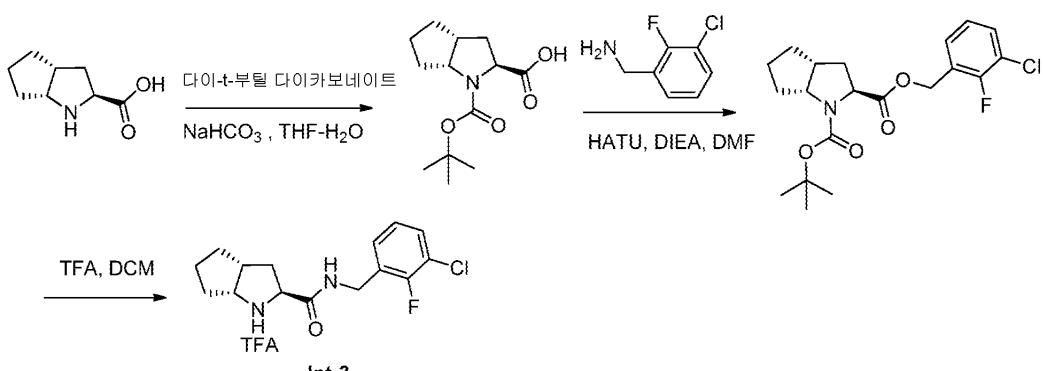
[0524] t-부틸 2-(3-아세틸-6-하이드록시-1H-인돌-1-일)아세테이트(5 g)를 실온에서 2시간 동안 DCM(30 mL) 중의 TFA(10 mL)로 처리하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 증발시킨 후, 2-(3-아세틸-6-하이드록시-1H-인돌-1-일)아세트산을 얻었다.

[0525]

[0525] 2-(3-아세틸-6-하이드록시-1H-인돌-1-일)아세트산(2.5 g) 및 Int-1(3.6 g)을 Int-1의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 HATU 및 DIEA의 존재 하에서 커플링시켜 (2S,4R)-1-(2-(3-아세틸-6-하이드록시-1H-인돌-1-일)아세틸)-N-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-플루오로피롤리딘-2-카복스아미드(Int-2)를 수득했다.

[0526]

[0526] 실시예 14. (2S,3aR,6aR)-N-(3-클로로-2-플루오로벤질)옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-카복스아미드 TFA 염(Int-3)의 합성



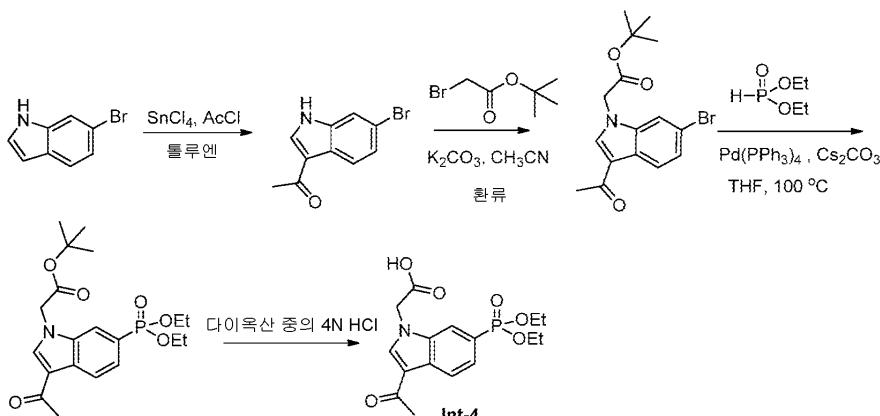
[0527]

[0528] (2S,3aR,6aR)-옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-카복실산(0.32 g)을 NaHCO<sub>3</sub>(0.52 g)의 존재 하에서 THF-H<sub>2</sub>O(1:1, 14 mL)에 용해시켰다. 다이-t-부틸 다이카보네이트(0.95 mL)를 가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물로 추출하였다. 상기 수성 층에 친한 HCl을 가해 pH를 2로 조정하고, 이어서 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 증발시켜 (2S,3aR,6aR)-1-(t-부톡시카보닐)옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-카복실산을 투명한 오일(0.532 g)으로서 수득했다.

[0529] (2S,3aR,6aR)-1-(t-부톡시카보닐)옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-카복실산(2 mmol) 및 (3-클로로-2-플루오로페닐)메탄아민(1.2 당량)을 DMF(5 mL)에 용해시키고, HATU(1.2 당량)으로 처리하고, 이어서 DIEA(1 mL)로 처리하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 추출물을 감압 하에 증발시키고, 잔류 조 물질을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (2S,3aR,6aR)-1-t-부틸 2-(3-클로로-2-플루오로벤질) 헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1,2(2H)-다이카복실레이트를 백색 고체로서 제공했다.

[0530] (2S,3aR,6aR)-1-t-부틸 2-(3-클로로-2-플루오로벤질) 헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1,2(2H)-다이카복실레이트(159 mg)를 실온에서 1시간 동안 DCM(3 mL) 중의 TFA(3 mL)로 처리하였다. 휘발성 물질을 증발시킨 후, (2S,3aR,6aR)-N-(3-클로로-2-플루오로벤질)옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-카복스아미드 TFA 염(Int-3)을 수득했다.

[0531] 실시예 15. 2-(3-아세틸-6-(다이에톡시포스포릴)-1H-인돌-1-일)아세트산 (Int-4)의 합성



[0532]

[0533] 맥케이 등(문헌[MacKay, J. A.; Bishop, R.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* 2005, 7, 3421-3424])의 절차에 따라 6-브로모인돌로부터 1-(6-브로모-1H-인돌-3-일)에탄온을 제조하였다.

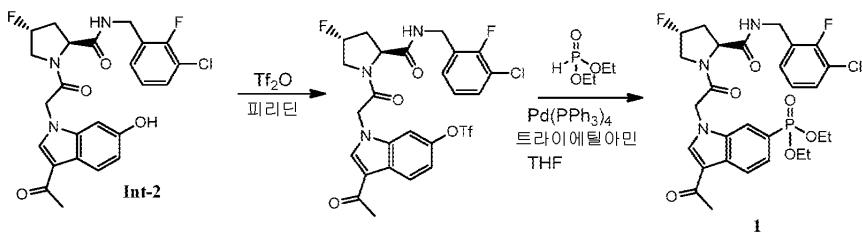
[0534] 무수 아세토니트릴(80 mL) 중의 3.9 g(16.4 mmol)의 1-(6-브로모-1H-인돌-3-일)에탄온, 2.63 mL(18.02 mmol)의 t-부틸 브로모아세테이트 및 2.50 g(18.02 mmol)의 탄산 칼륨의 혼합물을 5시간 동안 환류시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 DCM과 물의 1:1 혼합물(100 mL : 100 mL)에 용해시켰다. 두 층을 분리하고, 유기층을 물(2 x 100 mL)로 세척하였다. 마지막으로, 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 농축시켰다. 생성 잔사를 30분 동안 50 mL의 헵탄으로 교반하고, 빙욕에서 냉각시키고 여과하고, 고체를 차가운 헵탄(10 mL)으로 세척하였다. 이러한 크림 색의 고체를 고 진공 하에서 건조하여 5.6 g의 t-부틸 2-(3-아세틸-6-브로모-1H-인돌-1-일)아세테이트를 제공했다.

[0535]

t-부틸 2-(3-아세틸-6-브로모-1H-인돌-1-일)아세테이트(67 mg)를 실온에서 밤새 다이옥산(5 mL) 중의 4N HCl로 처리하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 2-(3-아세틸-6-(다이에톡시포스포릴)-1H-인돌-1-일)아세트산 (Int-4)을 수득하였다.

[0536]

실시예 16. 다이에틸 (3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스포네이트(1)의 합성



[0537]

아르곤 기체 분위기 하에서, 트라이플루오로메탄설폰산 무수물(250  $\mu$ L)을 피리딘(10 mL) 중의 (2S,4R)-1-(2-(3-아세틸-6-하이드록시-1H-인돌-1-일)아세틸)-N-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-플루오로피롤리딘-2-카복스아미드(551 mg)의 냉각된(0°C) 용액에 적가했다. 생성 용액을 2.5시간 동안 0°C에서 교반하고, 실온으로 가온하고, 감압 하에 농축시켜 오일을 제공하였다. 이 물질을 에틸 아세테이트(75 mL)에 용해시키고, 생성 용액을 시트르산(2  $\times$  25 mL)의 1 M 수용액으로 세척하고, 염수(25 mL)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 이 물질을 실리카 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피(메탄올/다이클로로메탄 구배, 0 내지 5% v/v)로 정제하여 3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일 트라이플루오로메탄설포네이트를 고체로서 수득하였다. LC-MS (방법 A):  $t_R$  2.24 분, m/z 실측치 622 ([M + H]<sup>+</sup>).

[0539]

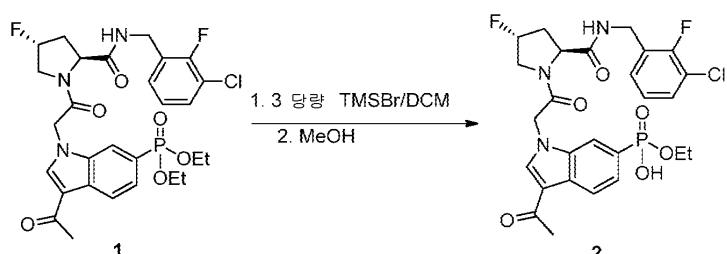
아르곤 기체 분위기 하에서, 테트라하이드로푸란(30 mL) 중의 3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일 트라이플루오로메탄설포네이트(526 mg), 다이에틸 포스파이트(1.2 mL), 트라이에틸아민(217  $\mu$ L) 및 테트라카스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(100 mg)의 혼합물을 18시간 동안 밀봉된 투브에서 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피(메탄올/다이클로로메탄 구배, 0 내지 5% v/v)로 정제하여 다이에틸 (3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스포네이트(1)를 고체로서 수득하였다.

[0540]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  1.20 (2  $\times$  t,  $J$  = 7.2 Hz, 6H), 2.00-2.19 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.48-2.57 (m, 1H), 3.85-4.06 (m, 5H), 4.11-4.53 (m, 4H), 5.30 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 5.43-5.60 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.61 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $d$  -176.1 (s, 1F), -121.8 (s, 1F). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $d$  19.8 (s). LC-MS (방법 A):  $t_R$  1.83 분, m/z 실측치 610 ([M + H]<sup>+</sup>).

[0541]

실시예 17. 에틸 수소 (3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스포네이트(2)의 합성



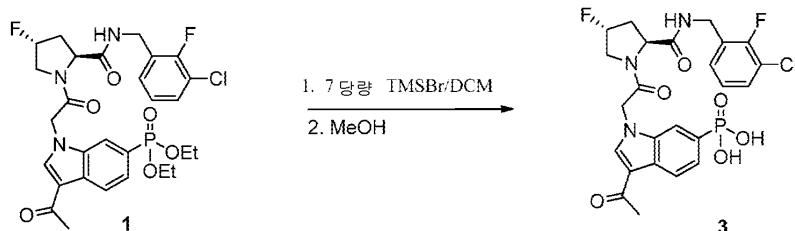
[0542]

실온에서 아르곤 기체 분위기 하에서, 브로모트라메틸 실란(132 mg)을 실온에서 다이클로로메탄(5 mL) 중의 다이에틸 (3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스포네이트(1)(200 mg)의 용액에 가했다. 생성 용액을 3시간 동안 교반하고(LC-MS 분석으로 판단 시, 혼합물의 대부분은 목적하는 모노에틸 포스포네이트였다), 감압 하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 다이클로로메탄과 메탄올의 혼합물(3:1 v/v, 15 mL)로 처리하고, 감압 하에 증발시켰다. 이러한 처리를 1회 반복하고,

잔류 고체를 에틸 아세테이트(15 mL)로 세척하고, 밤새 진공 하에 건조하였다. 에틸 수소 (3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스포네이트(2)를 HPLC로 정제하여 25 mg의 고체를 수득했다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  1.15 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 2.00-2.19 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.46-2.56 (m, 1H), 3.80-4.01 (m, 3H), 4.13-4.54 (m, 4H), 5.29 (d,  $J$  = 17.3 Hz, 1H), 5.44-5.61 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.64 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  -176.0 (s, 1F), -121.8 (s, 1F).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  16.8 (s). LC-MS (방법 A):  $t_{\text{R}}$  1.20 분, m/z 실측치 582 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

[0544]

실시예 18. (3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스폰산(3)의 합성



[0545]

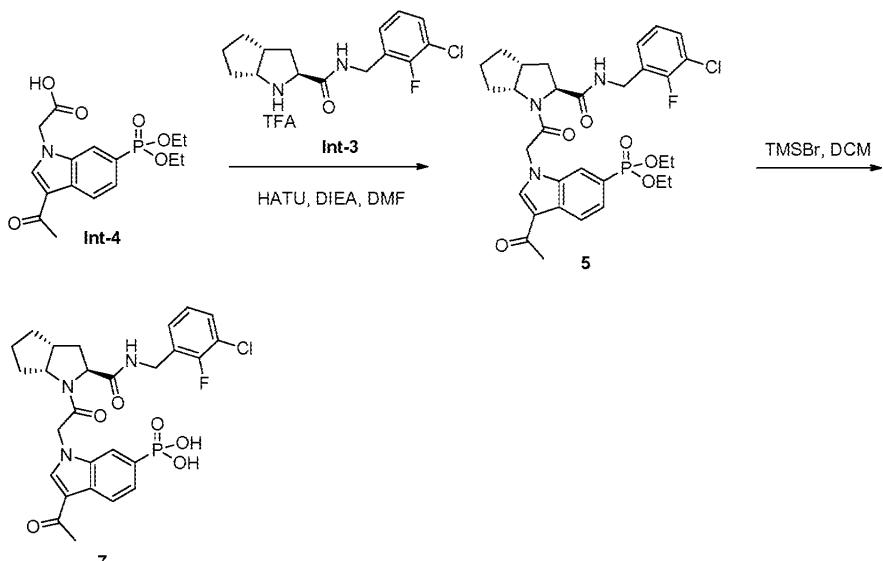
[0546]

실온에서 아르곤 기체 분위기 하에서, 브로모트라이메틸실란(233 mg)을 실온에서 다이클로로메탄(5 mL) 중의 다이에틸

(3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스포네이트(1)(150 mg)의 용액에 가했다. 생성 용액을 18시간 동안 교반하고 감압 하에 증발 건조시켰다. 잔사를 다이클로로메탄과 메탄올의 혼합물(3:1 v/v, 15 mL)로 처리하고, 감압 하에 증발시켰다. 이러한 처리를 1회 반복하고, 잔류 고체를 에틸 아세테이트로(15 mL) 세척하고, 밤새 진공 하에서 건조하여 132 mg의 (3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스폰산(3)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  2.01-2.20 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38-2.49 (m, 1H), 3.84-4.01 (m, 1H), 4.14-4.56 (m, 4H), 5.28 (d,  $J$  = 17.1 Hz, 1H), 5.43-5.62 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.66 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  -176.0 (s, 1F), -121.7 (s, 1F).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  14.2 (s). LC-MS (방법 A):  $t_{\text{R}}$  1.06 분, m/z 실측치 554 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

[0547]

실시예 19. (3-아세틸-1-(2-((2S,3aR,6aR)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)헥사하이드로사이클로펜타[b]피롤-1(2H)-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스폰산(7)의 합성



[0548]

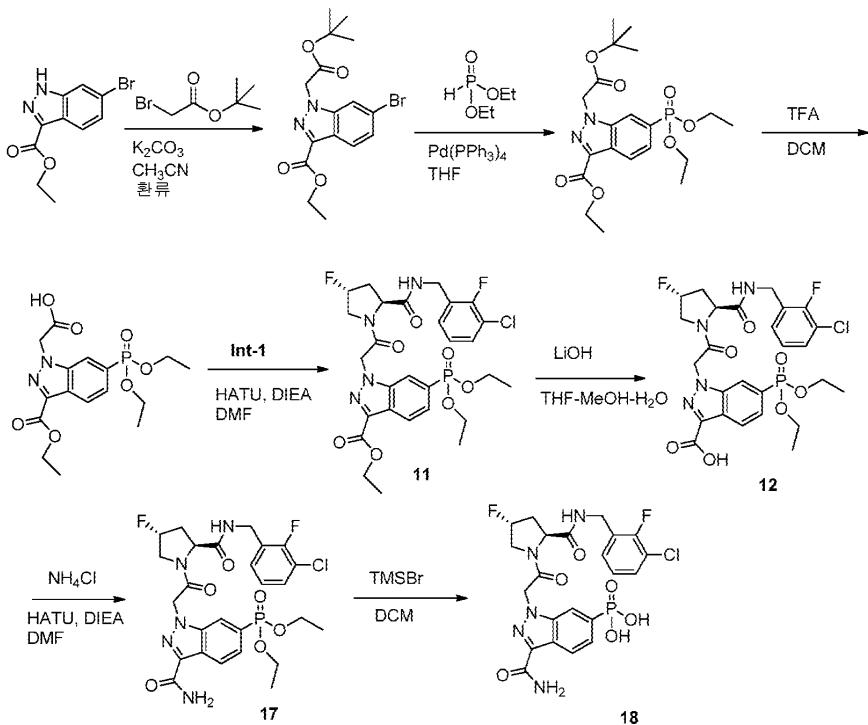
[0549] DMF(2 mL) 중의 2-(3-아세틸-6-(다이에톡시포스포릴)-1H-인돌-1-일)아세트산(Int-4)(0.164 mmol) 및 (2S,3aR,6aR)-N-(3-클로로-2-플루오로벤질)옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-카복스아미드 TFA 염(Int-3)(1.2 당량)의 혼합물에 HATU(1.2 당량)를 가하고 이어서 DIEA(3.0 당량)을 가했다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(용리액으로서 DCM 중의 7% MeOH) 다이에틸 (3-아세틸-1-(2-((2S,3aR,6aR)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)헥사하이드로사이클로펜타[b]피롤-1(2H)-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스포네이트(5)(43 mg)를 제공했다. LC-MS (방법 A):  $t_R$  2.13 분, m/z 실측치 632 ( $[M + H]^+$ ).

[0550]

(3-아세틸-1-(2-((2S,3aR,6aR)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)헥사하이드로사이클로펜타[b]피롤-1(2H)-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스포네이트를 실온에서 밤새 DCM 중의 TMSBr(7 당량)로 처리했다. 감압 하에 증발시킨 후, 잔사를 디아클로로메탄과 메탄올의 혼합물(3:1 v/v, 15 mL)로 처리하고, 감압 하에 증발시켰다. 이러한 처리를 1회 반복하고, 잔류 고체를 에틸 아세테이트(15 mL)로 세척하고, 밤새 진공 하에서 건조하여 (3-아세틸-1-(2-((2S,3aR,6aR)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)헥사하이드로사이클로펜타[b]피롤-1(2H)-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스폰산(7)(17 mg)을 제공했다.  $^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  1.49-1.53 (m, 1H), 1.58-1.66 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.88-2.94 (m, 1H), 4.31-4.33 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 1H), 4.51-4.58 (m, 1H), 5.08 (d,  $J$  = 18 Hz, 1H), 5.33 (d,  $J$  = 17 Hz, 1H), 6.95 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.15-7.27 (m, 2H), 7.56 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 15 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H).  $^{19}F$  NMR (376 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  -123.3 (s).  $^{31}P$  NMR (162 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  17.6 (s). LC-MS (방법 A):  $t_R$  1.44 분, m/z 실측치 576 ( $[M + H]^+$ ).

[0551]

실시예 20. (3-카바모일-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인다졸-6-일)포스폰산(18)의 합성



[0552]

[0553]  $\text{CH}_3\text{CN}$ (70 mL) 중의 에틸 6-브로모-1H-인다졸-3-카복실레이트(2.69 g, 10 mmol) 및 t-부틸 2-브로모아세테이트(2.73 g, 2.1 mL, 14.0 mmol)의 용액에 고체 탄산칼륨(3.18 g, 23 mmol)을 가했다. 혼합물을 아르곤 기체 분위기 하에서 밤새 오일 욕에서 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 고체를  $\text{CH}_3\text{CN}$ (20 mL)로 세척하고, 합친 용액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 6-브로모-1-(2-(t-부톡시)-2-옥소에틸)-1H-인다졸-3-카복실레이트(3.3 g)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.48 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 4.52 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.42 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H).

[0554]

아르곤 기체 분위기 하에서, 테트라하이드로푸란(100 mL) 중의 에틸 6-브로모-1-(2-(t-부톡시)-2-옥소에틸)-1H-인다졸-3-카복실레이트(3.3 g, 8.6 mmol), 다이에틸 포스파이트(1.45 mL, 11.2 mmol), 트라이에틸아민(1.78 mL, 12.9 mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.09 mmol)의 혼합물을 밤새 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 1-(2-(t-부톡시)-2-옥소에틸)-6-(다이에톡시포스포릴)-1H-인다졸-3-카복실레이트를 오일(3.98 g)로서 수득했다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  1.33 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.49 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 4.13-4.21 (m, 4H), 4.53 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.65 (dd,  $J$  = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 8.33 (dd,  $J$  = 2.8, 8.4 Hz, 1H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 300 K):  $\delta$  18.36.

[0555]

에틸 1-(2-(t-부톡시)-2-옥소에틸)-6-(다이에톡시포스포릴)-1H-인다졸-3-카복실레이트(3.98 g, 9.03 mmol)를 20 mL의 DCM에 용해시키고 5 mL TFA로 처리했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔사를 톨루엔(10 mL)으로 2회 공-증발시켰다. 건조된 잔사를 다음 합성 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[0556]

2-(6-(다이에톡시포스포릴)-3-(에톡시카보닐)-1H-인다졸-1-일)아세트산(2.18 g, 4.37 mmol)을 (2S,4R)-N-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-플루오로피롤리딘-2-카복스아미드 하이드로클로라이드(Int-1)(1.36 g, 4.37 mmol), HATU(1.91 g, 5.02 mmol) 및 DMF(25 mL)와 혼합하였다. 생성 용액에 DIEA(4.5 mmol, 0.78 mL)를 적가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔사를 10% 수성 나트륨 카보네이트(20 mL) 및 물(50 mL)로 희석하고, 이어서 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 이어서  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조하였다. 용액을 여과하고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔

사를 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-(다이에톡시포스포릴)-1H-인다졸-3-카복실레이트(11)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  1.24 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.04-2.18 (m, 1H), 2.46-2.57 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 1H), 4.04-4.08 (m, 4H), 4.11-4.36 (m, 2H), 4.38-4.48 (m, 4H), 5.53 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 5.64-5.98 (m, 2H), 7.0 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 8.20-8.27 (m, 2H), 8.61 (t, J = 6.0, 1H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  18.07.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  -121.83, -176.17. LC (방법 A):  $t_{\text{R}}$  = 2.15 min. LC/MS (EI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> 641.

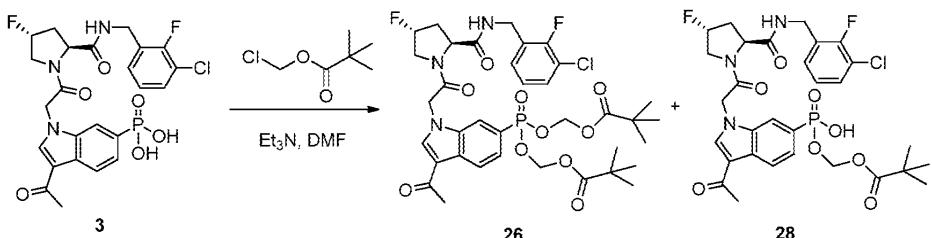
[0557] 에틸 1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-(다이에톡시포스포릴)-1H-인다졸-3-카복실레이트(11)(692 mg, 1.08 mmol)를 공-용매 MeOH-THF-H<sub>2</sub>O(3mL-3mL-3mL)에 용해시키고, 이어서 LiOH(42 mg, 1.75 mmol)와 혼합했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔사를 10% 수성 시트르산(10 mL)으로 산성화하였다. 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 건조하여 1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-(다이에톡시포스포릴)-1H-인다졸-3-카복실산(12)을 수득했다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  1.23 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 2.04-2.20 (m, 1H), 2.46-2.57 (m, 1H), 3.87-4.02 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 4H), 4.17-4.38 (m, 2H), 4.40-4.45 (m, 2H), 5.53 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 5.64-5.98 (m, 2H), 7.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 8.21-8.27 (m, 2H), 8.61 (t, J = 6.0, 1H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  18.27.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  -121.83, -176.18. LC (방법 A):  $t_{\text{R}}$  = 1.65 min. LC/MS (EI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> 613.

[0558] 1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-(다이에톡시포스포릴)-1H-인다졸-3-카복실산(12)(584 mg, 0.95 mmol)을 5 mL DMF 중의 NH<sub>4</sub>Cl(153 mg, 2.85 mmol)과 혼합하였다. 이 용액에 HATU(1.42 mmol)를 가하고, 이어서 DIEA(3 mL)를 적가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔사를 10% 수성 나트륨 카보네이트(15 mL) 및 물(15 mL)로 회색하고, 이어서 에틸 아세테이트(3 × 25 mL)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 물과 염수로 연속 세척하고 MgSO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 다이에틸 (3-카바모일-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인다졸-6-일)포스포네이트(17)(547 mg)를 수득했다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  1.23 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 2.02-2.18 (m, 1H), 2.46-2.55 (m, 1H), 3.88-4.02 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 4H), 4.17-4.45 (m, 4H), 5.55 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 5.64-5.84 (m, 2H), 7.0 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.15(d, J = 15.6 Hz, 1H), 8.33-8.36 (m, 1H), 8.64 (t, J = 6.0 Hz, 1H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  18.48.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  -121.80, -176.12. LC (방법 A):  $t_{\text{R}}$  = 1.59 min. LC/MS (EI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> 612.

[0559] 다이클로로메탄(30 mL) 중의 다이에틸 (3-카바모일-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인다졸-6-일)포스포네이트(17)(230 mg, 0.37 mmol)의 혼합물에 실온에서 아르곤 기체 분위기 하에서 브로모트라이메틸실란(0.8 mL)을 가했다. 생성 용액을 밤새 교반하고, 감압 하에 증발 건조시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(DCM으로 용리10 분, 구배 5% AcOH 함유 0 내지 30% MeOH 20분) 및 툴루엔(20 mL)으로 2회 공-증발시켰다. 잔사를 물로 세정하고, 15 M1의 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O(3:1)에 용해시키고, 동결 건조시켜 18(58 mg)을 분말로서 수득했다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)

$\delta$  1.92-2.09 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 1H), 3.20 (br, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.11-4.43 (m, 4H), 5.36-5.73 (m, 3H), 6.99 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.98 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H), 8.17 (dd,  $J$  = 2.8, 8.0 Hz, 1H), 8.57 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 11.20 (br, 2H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  12.65.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  -121.69, -176.06. LC (방법 A):  $t_{\text{R}}$  = 0.70min. LC/MS (EI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> 556.

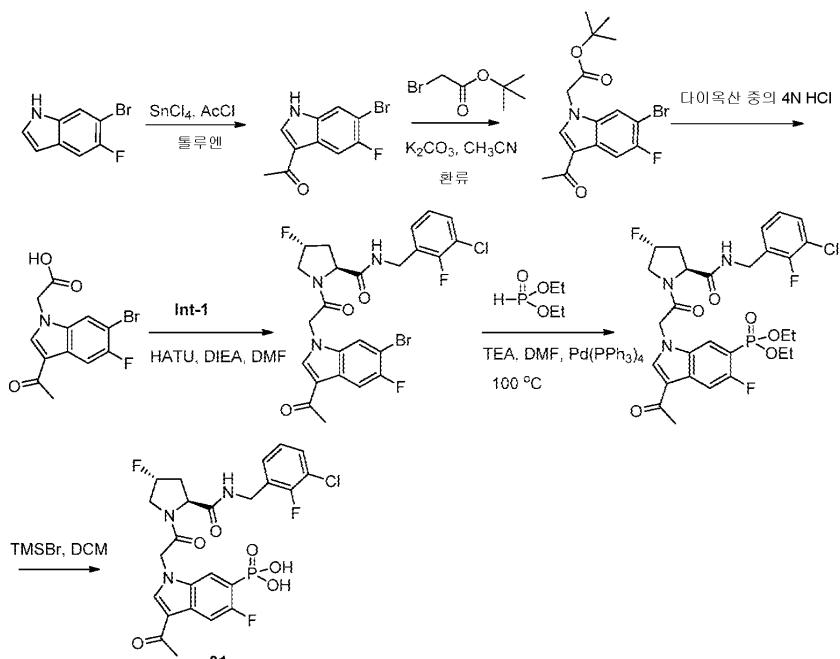
[0560] 실시예 21. (((3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스포릴)비스(옥시))비스(메틸렌) 비스(2,2-다이메틸프로파노에이트)(26) 및 (((3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)(하이드록시)포스포릴)옥시)메틸 피발레이트(28)의 합성



[0561] [0562] DMF(2.5 mL) 중의 (3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스폰산(3)(128 mg, 0.23 mmol), 클로로메틸 피발레이트(209 mg, 1.4 mmol, 6.0 당량) 및 TEA(143 mg, 0.2 mL, 6.0 당량)의 혼합물을 밤새 오일 욕에서 55°C로 가열했다. 추가적인 클로로메틸 피발레이트(209 mg, 1.4 mmol, 6.0 당량) 및 TEA(143 mg, 0.2 mL, 6.0 당량)를 가하고, 반응 혼합물을 24시간 동안 55°C에서 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH로 용리됨)로 정제하여 26(89.3 mg) 및 28(18.9 mg)을 수득했다. 26:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  1.03 (s, 18H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.81-3.98 (m, 1H), 4.12-4.47 (m, 4H), 5.29-5.51 (m, 2H), 5.60-5.63 (m, 5H), 7.0 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 8.32-8.35 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.62 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  19.97.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  -121.77, -176.00. LC (방법 A):  $t_{\text{R}}$  = 2.41 min. LC/MS (EI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> 782. 28:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  0.89 (s, 9H), 1.97-2.11 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.41-2.44 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.87-3.91 (m, 1H), 4.07-4.65 (m, 3H), 5.19-5.42 (m, 2H), 5.42-5.51 (m, 3H), 6.96 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H), 8.20-8.23 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.54 (t,  $J$  = 5.6 Hz).

$^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  16.52.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  -121.24, -176.00. LC (방법 A):  $t_{\text{R}}$  = 1.14 min. LC/MS (EI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> 668.

[0563] 실시예 22. (3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-플루오로-1H-인돌-6-일)포스폰산(31)의 합성



[0564]

Int-4를 생성한 t-부틸 2-(3-아세틸-6-브로모-1H-인돌-1-일)아세테이트의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 6-브로모-5-플루오로-1H-인돌(1 g)로부터 제조된 t-부틸 2-(3-아세틸-6-브로모-5-플루오로-1H-인돌-1-일)아세테이트(1.28 g)를 실온에서 48시간 동안 1,4-다이옥산(20 mL) 중의 4 N HCl로 처리했다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 2-(3-아세틸-6-브로모-5-플루오로-1H-인돌-1-일)아세트산을 제공하고, 이를 다음 합성 단계에 직접 사용하였다.

[0566]

DMF(30 mL) 중의 2-(3-아세틸-6-브로모-5-플루오로-1H-인돌-1-일)아세트산과 Int-1(1.07 g)의 혼합물을 실온에서 HATU(2.63 g)로 처리한 후 DIPEA(2.83 mL)로 처리했다. 밤새 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 10% 수성 NaCl(300 mL)에 부었다. 생성 침전물을 여과에 의해 수집하고, 용리액으로서 DCM 중의 MeOH를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (2S,4R)-1-(2-(3-아세틸-6-브로모-5-플루오로-1H-인돌-1-일)아세틸)-N-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-플루오로페롤리딘-2-카복스아미드를 수득했다.

[0567]

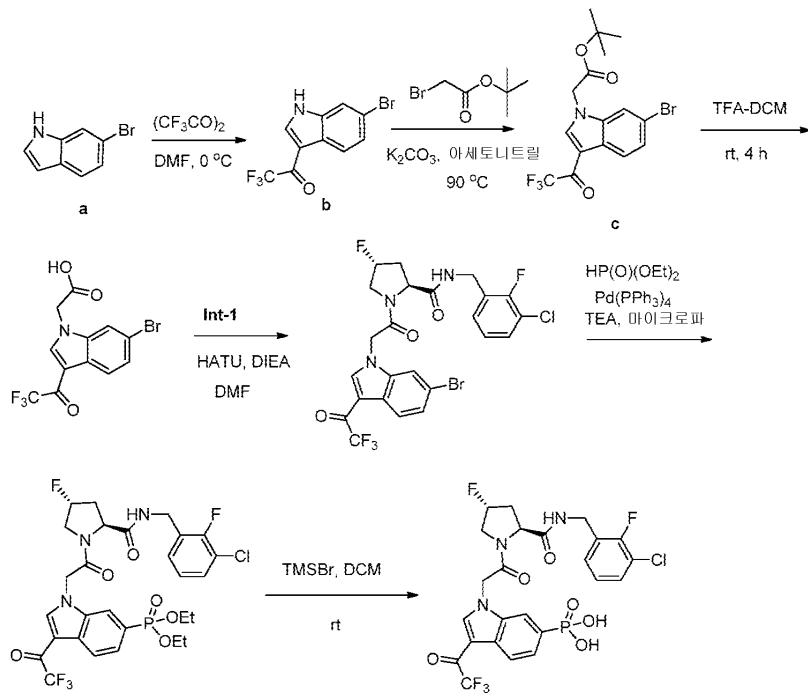
DMF (10 mL) 중의 (2S,4R)-1-(2-(3-아세틸-6-브로모-5-플루오로-1H-인돌-1-일)아세틸)-N-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-플루오로페롤리딘-2-카복스아미드(0.52 g), TEA(2 당량) 및 다이에틸 포스파이트(10 당량)의 혼합물을 10분 동안 아르곤 기체와 함께 살포하였다. 테트라카이스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(115 mg)을 가하고, 혼합물을 밤새 아르곤 기체 분위기 하에서 100°C에서 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 용리액으로서 DCM 중의 MeOH를 사용하여 잔사를 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 다이에틸 (3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-플루오로-1H-인돌-6-일)포스포네이트를 수득했다.

[0568]

DCM(1 mL) 중의 다이에틸 (3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-플루오로-1H-인돌-6-일)포스포네이트(100 mg)를 실온에서 밤새 TMSBr(0.5 mL)로 처리했다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 잔사를 DCM(20 mL) 중의 20% MeOH로 공-증발시키고, EtOAc로 세척하여 31(60 mg)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  2.01-2.18 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.38-2.49 (m, 1H), 3.84-4.01 (m, 2H), 4.14-4.45 (m, 4H), 5.26 (d,  $J$  = 17.1 Hz, 1H), 5.50 (d,  $J$  = 52.8 Hz, 1H), 5.51 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 1H), 7.06 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.24 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.41 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.83-7.88 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.62 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  -177.0 (s, 1F), -121.7 (s, 1F), -114.5 (s, 1F).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  8.24 (s). LC-MS (방법 A):  $t_R$  0.93 분, m/z 실측치 572 ([M + H] $^+$ ).

실시예 23. (1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-3-

## (2,2,2-tri플루오로아세틸)-1H-인돌-6-일)포스폰산(32)의 합성



[0570]

[0571] 6-브로모인돌(1.0 g)을 DMF(10 mL) 중에 용해시키고, 빙욕에서 냉각시켰다. 트라이플루오로아세트산 무수물(0.85 mL)을 상기 빙냉 용액에 적가하고, 이 온도에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 50 mL를 가하여 켄칭시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, EtOAc에 용해시키고, 용액을 NaHCO<sub>3</sub>의 포화 수용액으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켜 1-(6-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄온(1.5 g)을 주황색 고체로서 수득하고, 이를 다음 합성 단계에서 직접 사용하였다.

[0572]

무수 아세토 니트릴(45 mL) 중의 1-(6-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄온(1.45 g), t-부틸 브로모아세테이트(0.8 mL) 및 탄산 칼륨(0.752 g)을 5시간 동안 환류시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 DCM과 물의 1:1 혼합물에 용해시켰다. 두 층을 분리하고 유기층을 물로 세척하였다. 마지막으로, 유기층을 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 농축하였다. 얻어진 잔사를 30분 동안 헵탄 15 mL와 함께 교반하고, 빙욕에서 냉각시키고, 여과하고, 고체를 차가운 헵탄(10 mL)으로 세척했다. 고체를 고진공 하에서 건조하여 t-부틸 2-(6-브로모-3-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)-1H-인돌-1-일)아세테이트(1.6 g)를 수득하였다.

[0573]

t-부틸 2-(6-브로모-3-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)-1H-인돌-1-일)아세테이트(1.5 g)을 밤새 다이옥산(15 mL) 중의 4.0N HCl에서 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔사를 DMF(15 mL)에 용해시켰다. Int-1(1.2 g)을 가하고, 이어서 DIPEA(3.2 mL)을 가했다. 이 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고, HATU(1.7 g)를 가했다. 이어서, 냉각 욕을 제거하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(150 mL)에 봇고, 생성 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 고 진공 하에 건조시켜 (2S,4R)-1-(2-(6-브로모-3-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)-1H-인돌-1-일)아세틸)-N-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-플루오로페롤리딘-2-카복스아미드(1.9 g)를 수득했다.

[0574]

DMF (2 mL) 중의 (2S,4R)-1-(2-(6-브로모-3-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)-1H-인돌-1-일)아세틸)-N-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-플루오로페롤리딘-2-카복스아미드(0.1 g), 다이에틸 포스파이트(0.213 mL), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(38 mg) 및 TEA(46 μL)의 혼합물을 아르곤 기체와 함께 살포했다. 이어서, 반응 용기를 밀봉하고, 100°C에서 30분 동안 마이크로파로 조사하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(DCM 중의 0 내지 2.5% MeOH)로 정제하여 다이에틸 (1-(2-((2S,4R)-2-(3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-3-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)-1H-인돌-6-일)포스포네이트(40 mg)를 밝은 황색 고체로서 수득했다.

[0575]

다이클로로메탄(1 mL) 중의 다이에틸 (1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-3-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)-1H-인돌-6-일)포스포네이트(40 mg)를 2일 동안 실온에서 TMSBr(1.1 mL)로 처리했다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 얻어진 잔사를 DCM(10 mL) 중의 10% MeOH로 중발시켰다. 잔류 고체를 t-부틸 메틸 에터로 마쇄하여 32(30 mg)를 밝은 황갈색 고체로서 수득했다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  1.91-2.18 (m, 1H), 2.67-2.89 (m, 1H), 3.87-4.53 (m, 4H), 5.45 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 1H), 5.52 (d,  $J$  = 55.6 Hz, 1H), 5.67 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 1H), 7.03 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 7.69 (dd,  $J$  = 12, 8 Hz, 2H), 7.99 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 8.27 (dd,  $J$  = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.62 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (주요 회전이성질체)  $\delta$  -71.6, -121.7, -175.9. LC (방법 A):  $t_{\text{R}}$  = 1.54 min. LC/MS (EI)  $m/z$ : 실측치, 608 ([M + H]<sup>+</sup>).

[0576]

#### 실시예 24. 화학식 I의 화합물의 비제한적인 예

[0577]

표 1은 특징적인 데이터를 갖는 예시적인 화학식 I의 화합물을 나타낸다. 실시예 25의 분석을 사용하여 화합물의 IC<sub>50</sub>을 측정하였다. 다른 표준 인자 D 역제 분석이 또한 이용가능하다. \*\*\*는 1  $\mu\text{M}$  미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는 화합물을 나타내고; \*\*는 1 내지 10  $\mu\text{M}$ 의 IC<sub>50</sub>을 갖는 화합물을 나타내고; \*는 10  $\mu\text{M}$  초과의 IC<sub>50</sub>을 갖는 화합물을 나타낸다.

[0578]

[표 1]

화합물 번호	구조	명칭	IC <sub>50</sub>	RT 분 (방법 A 또는 B)	MS (M+1)
1		다이에틸 3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일포스포네이트	***	1.83 (A)	610
2		에틸 수소 3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일포스포네이트	***	1.20 (A)	582
3		3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일포스포산	***	1.06 (A)	554
4		((3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-((3-클로로-2-플루오로벤질)카바모일)-4-플루오로페롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)포스포릴)비스(옥시)비스(메틸렌)이소프로필다이카보네이트	***	2.31 (A)	786

[0579]

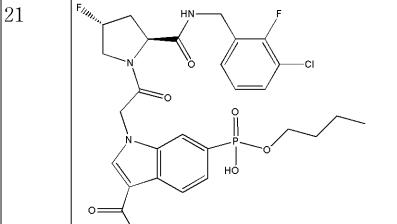
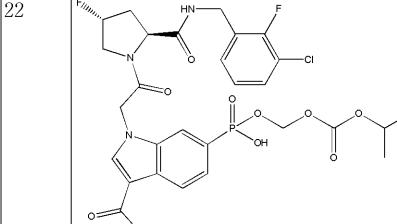
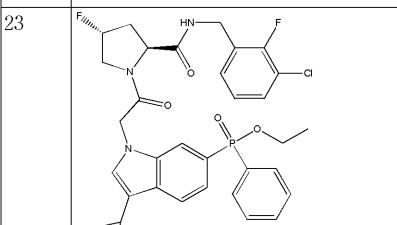
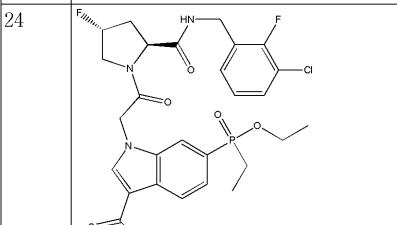
[0580]

화합물 번호	구조	명칭	IC <sub>50</sub>	RT 분 (방법 A 또는 B)	MS (M+1)
9		에틸 수소 3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-(3-클로로-2-플루오로벤질카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-5-일포스포네이트	*	1.19 (A)	582
10		3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-(3-클로로-2-플루오로벤질카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-5-일포스폰산	***	1.04 (A)	554
11		에틸 1-(2-((2S,4R)-2-(3-클로로-2-플루오로벤질카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-(다이에톡시포스포릴)-1H-인디졸-3-카복실레이트	*	2.15 (A)	641
12		1-(2-((2S,4R)-2-(3-클로로-2-플루오로벤질카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-(다이에톡시포스포릴)-1H-인디졸-3-카복실산	*	1.65 (A)	613

[0581]

화합물 번호	구조	명칭	IC <sub>50</sub>	RT 분 (방법 A 또는 B)	MS (M+1)
13		메틸 1-(2-((2S,4R)-2-(3-클로로-2-플루오로벤질카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-(다이에톡시포스포릴)-1H-인돌-3-카복실테이트	***	2.03 (A)	626
14		1-(2-((2S,4R)-2-(3-클로로-2-플루오로벤질카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-3-(메톡시카보닐)-1H-인돌-6-일포스포산	***	1.22 (A)	570
15		다이에틸 3-카바모일-1-(2-((2S,4R)-2-(3-클로로-2-플루오로벤질카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일포스포네이트	***	1.54 (A)	611
16		3-카바모일-1-(2-((2S,4R)-2-(3-클로로-2-플루오로벤질카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일포스포산	***	0.72 (A)	555



화합물 번호	구조	명칭	IC <sub>50</sub>	RT 분 (방법 A 또는 B)	MS (M+1)
21		부틸 수소 3-아세틸-1-((2-(2S,4R)-2-(3-클로로-2-플루오로벤질카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일포스포네이트	***	1.49 (A)	610
22		((3-아세틸-1-(2-((2S,4R)-2-(3-클로로-2-플루오로벤질카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일)(하이드록시)포스포릴옥시)메틸 이소프로필카보네이트	***	1.34 (A)	670
23		에틸 3-아세틸-1-((2-((2S,4R)-2-(3-클로로-2-플루오로벤질카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일(페닐)포스파네이트	***	1.97 (A)	642
24		에틸 3-아세틸-1-((2-((2S,4R)-2-(3-클로로-2-플루오로벤질카바모일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-1H-인돌-6-일(에틸)포스파네이트	***	1.64 (A)	594

[0584]

[0585]

화합물 번호	구조	명칭	IC <sub>50</sub>	RT 분 (방법 A 또는 B)	MS (M+1)
29		2,2,2-tri 플루오로에틸 수소 3-아세틸-1-(2- ((2S,4R)-2-(3-클로로- 2- 플루오로벤질카바모일)- 4-플루오로파롤리딘-1- 일)-2-옥소에틸)-1H- 인돌-6-일포스포네이트	***	1.08 (A)	636
30		다이에틸 3-아세틸-1- (2-((2S,4R)-2-(3- 클로로-2- 플루오로벤질카바모일)- 4-플루오로파롤리딘-1- 일)-2-옥소에틸)-5- 플루오로-1H-인돌-6- 일포스포네이트	***	1.41 (A)	628
31		3-아세틸-1-(2- ((2S,4R)-2-(3-클로로- 2- 플루오로벤질카바모일)- 4-플루오로파롤리딘-1- 일)-2-옥소에틸)-5- 플루오로-1H-인돌-6- 일포스포네이트	***	0.93 (A)	572
32		1-(2-((2S,4R)-2-(3- 클로로-2- 플루오로벤질카바모일)- 4-플루오로파롤리딘-1- 일)-2-옥소에틸)-3- (2,2,2- tri 플루오로아세틸)-1H- 인돌-6-일포스포네이트	***	1.54 (A)	608

[0586]

화합물 번호	구조	명칭	IC <sub>50</sub>	RT 분 (방법 A 또는 B)	MS (M+1)
33		다이페닐 3-아세틸-1- (2-((2S,4R)-2-(3- 클로로-2- 플루오로벤질카바모일)- 4-플루오로파롤리딘-1- 일)-2-옥소에틸)-1H- 인돌-6-일포스포네이트	***	2.44 (A)	707

[0587]

### 실시예 25. 인간 인자 D 분석

[0588]

80 nM의 최종 농도의 인간 인자 D(인간 혈청으로부터 정제됨, 컴플리먼트 테크놀로지 인코포레이티드 (Complement Technology, Inc.))를 다양한 농도의 시험 화합물과 함께 실온에서 5분 동안 50 mM Tris, 1 M NaCl(pH 7.5)에서 항온 처리하였다. 합성 기질 Z-L-Lys-SBz1 및 DTNB(엘만(Ellman) 시약)를 각각 100  $\mu$ M의 최종 농도까지 첨가하였다. 분광형광계에서 30초 시점으로 30분에 걸친 키네تك 모드로 마이크로플레이트에서 OD<sub>405</sub> nm에서의 색의 증가가 기록되었다. 시험 화합물 농도의 함수로서 보충 인자 D 활성의 억제율(%)로부터의 비선형 회귀법에 의해 IC<sub>50</sub> 값을 계산하였다.

[0589]

### 실시예 26. 용혈 분석

[0591]

용혈 분석은 종래 문헌[G. Ruiz-Gomez, et al., J. Med. Chem. (2009) 52: 6042-6052]에 기술되어 있다. 분석에서, 적혈구(RBC)(토끼 적혈구, 컴플리먼트 테크놀로지스(Complement Technologies)에서 시판 중)를, GVB 완충액(0.1 % 젤라틴, 5 mM 베로날(Veronal), 145 mM NaCl, 0.025 % NaN<sub>3</sub>, pH 7.3)과 함께 10 mM 최종 Mg-EGTA를 사용하여 세척하였다. 세포를  $1 \times 10^8$  세포/mL의 농도로 사용하였다. 용혈 분석 전에, 토끼 적혈구의 100% 용해를 달성하는 데 요구되는 정상 인간 혈청(Normal Human Serum: NHS)의 최적 농도를 적정에 의해 측정하였다. NHS(컴플리먼트 테크놀로지스)를 억제제와 함께 37°C에서 15분 동안 항온처리하고, 완충액 중 토끼 적혈구를 첨가하고, 추가로 30분 동안 37°C에서 항온처리하였다. 양성 대조군(100% 용해)은 혈청 및 RBC로 이루어지고, 음성 대조군(0% 용해)은 Mg-EGTA 완충액 및 RBC 만으로 이루어진다. 샘플을 5분 동안 2,000 g로 원심분리하고, 상청액을 수집하였다. 자외선(UV)/가시광선 분광광도계를 사용하여 상청액의 광학 밀도를 405 nm에서 모니터링하였다. 각각의 샘플의 용해율(%)을 양성 대조군(100% 용해)을 기준으로 계산하였다.

[0592]

## 파트 B. 우선권 서류 본문의 혼입

[0593]

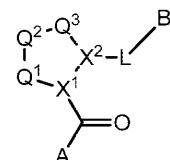
이전에 출원된 우선권 출원에 대한 우선권 전권의 보장의 목적을 위해, 2014년 9월 5일자로 출원된 미국 출원 제62/046,783호의 본문이 참조로서 본원에 혼입되고, 관련부가 하기에 제공된다. 용어가 중첩되는 경우, 달리 지시되거나 청구범위의 내용으로부터 명백하지 않는 한, 청구범위에 사용된 용어는 상기 파트 A에 제공된 용어를 참조하는 것으로 간주되나, 모든 개시 내용은 모든 개시된 목적을 위해 본 발명의 일부로 간주된다.

[0594]

본원은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0595]

화학식 I



[0596]

화학식 I에서, 변수, 예를 들어 A, B, L, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> 및 Q<sup>3</sup>은 하기 값을 갖는다.

[0598]

Q<sup>1</sup>은 N(R<sup>1</sup>) 또는 C(R<sup>1</sup>R<sup>1'</sup>)이다.

[0599]

Q<sup>2</sup>는 C(R<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>), C(R<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>)-C(R<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>) 또는 C(R<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>)O이다.

[0600]

Q<sup>3</sup>은 N(R<sup>3</sup>), S 또는 C(R<sup>3</sup>R<sup>3'</sup>)이다.

[0601]

(a) X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>는 독립적으로 N 또는 CH이거나, (b) X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>는 함께 C=C이다.

[0602]

R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>3'</sup>는 각각의 경우 독립적으로 하기 (c) 및 (d)로부터 선택된다:

[0603]

(c) 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알칸오일, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>티오알킬, 하이드록시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 아미노C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>10</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시(이때, R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 각각의 경우 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬로부터 선택됨);

[0604]

(d) -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬) 및 -O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬).

[0605]

또한, 하기 고리 (e), (f), (g), (h), (i) 또는 (j) 중 어느 하나가 존재할 수 있다:

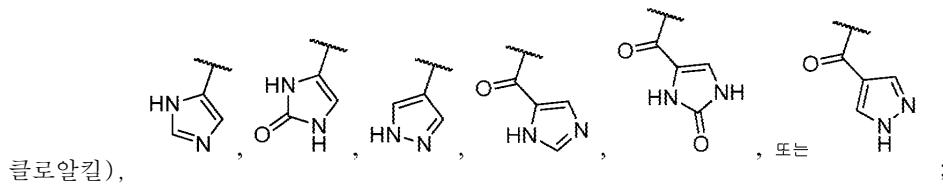
[0606]

(e) R<sup>1</sup> 및 R<sup>1'</sup> 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>3'</sup>는 함께 3- 내지 6-원 카보사이클릭 스피로 고리, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로사이클릭 스피로 고리를 형성할 수 있다;

[0607]

(f) R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 함께 3- 내지 6-원 카보사이클릭 스피로 고리를 형성할 수 있다;





[0620] 이때, 수소,  $-\text{CHO}$  및  $-\text{CONH}_2$  이외의  $\text{R}^4$ 는 각각 아미노, 이미노, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 시아노이미노,  $\text{C}_1-\text{C}_2$ 알킬,  $\text{C}_1-\text{C}_2$ 알콕시,  $-\text{C}_0-\text{C}_2$ 알킬(모노- 및 다이- $\text{C}_1-\text{C}_4$ 알킬아미노),  $\text{C}_1-\text{C}_2$ 할로알킬 및  $\text{C}_1-\text{C}_2$ 할로알콕시 중 하나 이상으로 치환되거나 비치환된다.

[0621]  $\text{R}^5$  및  $\text{R}^6$ 은 독립적으로 하기 (o) 및 (p)로부터 선택된다:

[0622] (o)  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$  또는  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알칸오일;

[0623] (p) 수소, 하이드록실, 할로겐, 시아노, 니트로,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , 비닐,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알켄일,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알콕시,  $-\text{C}_0-\text{C}_4$ 알킬( $\text{C}_3-\text{C}_7$ 사이클로알킬),  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_0-\text{C}_4$ 알킬( $\text{C}_3-\text{C}_7$ 사이클로알킬),  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)(\text{R}^{10})$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ , 페닐 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴.

[0624] 이때, 수소, 하이드록실, 시아노 및  $-\text{COOH}$  이외의 각각의  $\text{R}^5$  및  $\text{R}^6$ 은 할로겐, 하이드록실, 아미노, 이미노, 시아노, 시아노이미노,  $\text{C}_1-\text{C}_2$ 알킬,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ 알콕시,  $-\text{C}_0-\text{C}_2$ 알킬(모노- 및 다이- $\text{C}_1-\text{C}_4$ 알킬아미노),  $\text{C}_1-\text{C}_2$ 할로알킬 및  $\text{C}_1-\text{C}_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다.

[0625]  $\text{R}^{6'}$ 는 수소, 할로겐, 하이드록실,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ 알킬 또는  $\text{C}_1-\text{C}_4$ 알콕시이거나;  $\text{R}^6$  및  $\text{R}^{6'}$ 는 함께 옥소, 비닐 또는 이미노 기를 형성할 수 있다.

[0626]  $\text{R}^7$ 은 수소,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬 또는  $-\text{C}_0-\text{C}_4$ 알킬( $\text{C}_3-\text{C}_7$ 사이클로알킬)이다.

[0627]  $\text{R}^8$  및  $\text{R}^{8'}$ 는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알콕시 및  $(\text{C}_1-\text{C}_4$ 알킬아미노) $\text{C}_0-\text{C}_2$ 알킬로부터 선택되거나,  $\text{R}^8$  및  $\text{R}^{8'}$ 는 함께 옥소 기를 형성한다.

[0628]  $\text{R}^{16}$ 은 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알켄일,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알칸오일,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알콕시,  $-\text{C}_0-\text{C}_4$ 알킬(모노- 및 다이- $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬아미노),  $-\text{C}_0-\text{C}_4$ 알킬( $\text{C}_3-\text{C}_7$ 사이클로알킬),  $\text{C}_1-\text{C}_2$ 할로알킬 및  $\text{C}_1-\text{C}_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 또는 1개 이상의 치환기이다.

[0629]  $\text{R}^{19}$ 는 수소,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알켄일,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 알칸오일,  $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, (모노- 및 다이- $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬아미노) $\text{C}_1-\text{C}_4$ 알킬 또는  $-\text{C}_0-\text{C}_4$ 알킬( $\text{C}_3-\text{C}_7$ 사이클로알킬)이고, 수소 이외의  $\text{R}^{19}$ 는 각각 할로겐, 하이드록실, 아미노,  $-\text{COOH}$  및  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_4$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다.

[0630]  $\text{X}^{11}$ 은 N 또는  $\text{CR}^{11}$ 이다.

[0631]  $\text{X}^{12}$ 는 N 또는  $\text{CR}^{12}$ 이다.

[0632]  $\text{X}^{13}$ 은 N 또는  $\text{CR}^{13}$ 이다.

[0633]  $\text{X}^{14}$ 는 N 또는  $\text{CR}^{14}$ 이다.

[0634]  $\text{X}^{15}$ 는 N 또는  $\text{CR}^{15}$ 이다.

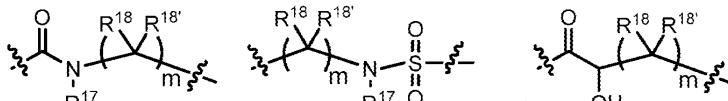
[0635]  $\text{X}^{11}$ ,  $\text{X}^{12}$ ,  $\text{X}^{13}$ ,  $\text{X}^{14}$  및  $\text{X}^{15}$  중 2개 이하는 N이다.

- [0636]  $R^{11}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 는 각각의 경우 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $-O(PO)(OR^9)_2$ ,  $-(PO)(OR^9)_2$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_1-C_6$ 티오알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_6$ 알킬아미노),  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-C_0-C_4$ 알콕시( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 선택된다.
- [0637]  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 독립적으로 하기 (q), (r) 및 (s)로부터 선택된다:
- [0638] (q) 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노,  $-COOH$ ,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시;
- [0639] (r)  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_2-C_6$ 알켄일옥시,  $-C(O)OR^9$ ,  $C_1-C_6$ 티오알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-SO_2R^9R^{10}$ ,  $-SO_2NR^9R^{10}$ ,  $-OC(O)R^9$  및  $-C(NR^9)NR^9R^{10}$ (이때, (r)은 각각 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고, (r)은 각각 또한 페닐, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 혜테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 혜테로사이클로부터 선택되는 하나의 치환기로 임의적으로 치환되고, 상기 페닐 또는 4- 내지 7-원 혜테로사이클은 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 알콕시, (모노- 및 다이- $C_1-C_6$ 알킬아미노) $C_0-C_4$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알킬에스터,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환됨);
- [0640] (s)  $-C_2-C_6$ 알킨일,  $-C_2-C_6$ 알킨일 $R^{23}$ ,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $-JC_3-C_7$ 사이클로알킬,  $-B(OH)_2$ ,  $-JC(O)NR^9R^{23}$ ,  $-JOSO_2OR^{21}$ ,  $-C(O)(CH_2)_{1-4}S(O)R^{21}$ ,  $-O(CH_2)_{1-4}S(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-JOP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ ,  $-JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ ,  $-JOP(O)(OR^{21})R^{22}$ ,  $-JP(O)(OR^{21})R^{22}$ ,  $-JOP(O)R^{21}R^{22}$ ,  $-JP(O)R^{21}R^{22}$ ,  $-JSP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ ,  $-JSP(O)(OR^{21})(R^{22})$ ,  $-JSP(O)(R^{21})(R^{22})$ ,  $-JNR^9P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$ ,  $-JNR^9P(O)(OR^{21})(NHR^{22})$ ,  $-JNR^9P(O)(OR^{21})(OR^{22})$ ,  $-JC(S)R^{21}$ ,  $-JNR^{21}SO_2R^{22}$ ,  $-JNR^9S(O)NR^{10}R^{22}$ ,  $-JNR^9SO_2NR^{10}R^{22}$ ,  $-JSO_2NR^{21}COR^{22}$ ,  $-O(CH_2)_{1-4}SO_2NR^{21}R^{22}$ ,  $-JSO_2NR^{21}CONR^{21}R^{22}$ ,  $-JNR^{21}SO_2R^{22}$ ,  $-JC(O)NR^{21}SO_2R^{22}$ ,  $-JC(NH_2)NR^{22}$ ,  $-JC(NH_2)NS(O)R^{22}$ ,  $-JOC(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-JOC(O)NR^{24}R^{25}$ ,  $-JNR^9C(O)OR^{10}$ ,  $-JNR^9C(O)OR^{23}$ ,  $-JNR^{21}OC(O)R^{22}$ ,  $-(CH_2)_{1-4}C(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-JC(O)R^{24}R^{25}$ ,  $-JNR^9C(O)R^{21}$ ,  $-JC(O)R^{21}$ ,  $-JNR^9C(O)NR^{9,10}$ ,  $-JNR^9C(O)NR^{10}R^{23}$ ,  $-JNR^9C(O)NR^{24}R^{25}$ ,  $-CCR^{21}$ ,  $-(CH_2)_{1-4}OC(O)R^{21}$ ,  $-JC(O)OR^{23}$ ,  $-C_2-C_4$ 알킬 $R^{23}$ ,  $-C_2-C_4$ 알켄일 $R^{23}$ ,  $-C_2-C_4$ 알킨일 $R^{23}$  및  $-J$ 파라사이클로판.
- [0641] J는 각각의 경우 독립적으로 공유 결합,  $C_1-C_4$ 알킬렌,  $-OC_1-C_4$ 알킬렌,  $C_2-C_4$ 알켄일렌 및  $C_2-C_4$ 알킨일렌으로부터 선택된다.
- [0642]  $R^{21}$  및  $R^{22}$ 는 각각의 경우 독립적으로 수소, 하이드록실, 시아노, 아미노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시, ( $C_3-C_7$ 사이클로알킬) $C_0-C_4$ 알킬, (페닐) $C_0-C_4$ 알킬,  $-C_1-C_4$ 알킬 $OC(O)OC_1-C_6$ 알킬,  $-C_1-C_4$ 알킬 $OC(O)C_1-C_6$ 알킬,  $-C_1-C_4$ 알킬 $C(O)OC_1-C_6$ 알킬, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 혜테로원자를 갖는 (4- 내지 7-원 혜테로사이클로부터 알킬) $C_0-C_4$ 알킬, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 혜테로원자를 갖는 (5- 또는 6-원 불포화 또는 방향족 혜테로사이클) $C_0-C_4$ 알킬로부터 선택된다.
- [0643]  $R^{23}$ 은 각각의 경우 독립적으로 ( $C_3-C_7$ 사이클로알킬) $C_0-C_4$ 알킬, (페닐) $C_0-C_4$ 알킬, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 혜테로원자를 갖는 (4- 내지 7-원 혜테로사이클로부터 알킬) $C_0-C_4$ 알킬, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 혜테로원자를 갖는 (5- 또는 6-원 불포화 또는 방향족 혜테로사이클) $C_0-C_4$ 알킬로부터 선택된다.

[0644]  $R^{24}$  및  $R^{25}$ 는 이들이 부착된 질소와 함께 4- 내지 7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 기, 또는 융합된 고리, 스피로 고리 또는 가교된 고리를 갖는 6- 내지 10-원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 기를 형성한다.

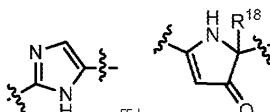
[0645] 상기 (s)는 각각 할로젠, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노, 옥소,  $-B(OH)_2$ ,  $-Si(CH_3)_3$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $-C_0-C_2$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_4$ 알킬아미노),  $C_1-C_6$ 알킬에스터,  $C_1-C_4$ 알킬아미노,  $C_1-C_4$ 하이드록시알킬,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0646] L은 하기 (t), (u) 또는 (v)이다:



[0647] (t)는 화학식 의 기이고, 이때  $R^{17}$ 은 수소 또는  $C_1-C_6$ 알킬이고,  $R^{18}$  및  $R^{18'}$ 는 독립적으로 수소, 할로겐 및 메틸로부터 선택되고, m은 0, 1, 2 또는 3이다;

[0648] (u)는 결합이다:



[0649] (v)는 화학식 의 기이다.

[0650] B는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클릭 또는 카보사이클릭-옥시 기, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 및 고리 당 4 내지 7 고리 원자를 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭 헤테로사이클릭 기이거나, B는  $C_2-C_6$ 알켄일 또는  $C_2-C_6$ 알킨일 기이다.

[0651] B는 각각 하기 (w) 및 (x)로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기 및 하기 (y) 및 (z)로부터 선택되는 0 또는 1개의 치환기로 치환되거나 비치환된다:

[0652] (w) 할로젠, 하이드록실,  $-COOH$ , 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $-C_0-C_4$ 알킬NR $R^{9,10}$ ,  $-SO_2R^9$ ,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시;

[0653] (x) 니트로,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알킨일,  $C_1-C_6$ 티오알킬,  $-JC_3-C_7$ 사이클로알킬,  $-B(OH)_2$ ,  $-JC(O)NR^9R^{23}$ ,  $-JOSO_2OR^{21}$ ,  $-C(O)(CH_2)_{1-4}S(O)R^{21}$ ,  $-O(CH_2)_{1-4}S(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-JOP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ ,  $-JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ ,  $-JOP(O)(OR^{21})R^{22}$ ,  $-JP(O)(OR^{21})R^{22}$ ,  $-JOP(O)R^{21}R^{22}$ ,  $-JP(O)R^{21}R^{22}$ ,  $-JSP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ ,  $-JSP(O)(OR^{21})(R^{22})$ ,  $-JSP(O)(R^{21})(R^{22})$ ,  $-JNR^9P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$ ,  $-JNR^9P(O)(OR^{21})(NHR^{22})$ ,  $-JNR^9P(O)(OR^{21})(OR^{22})$ ,  $-JC(S)R^{21}$ ,  $-JNR^{21}SO_2R^{22}$ ,  $-JNR^9S(O)NR^{10}R^{22}$ ,  $-JNR^9SO_2NR^{10}R^{22}$ ,  $-JSO_2NR^9COR^{22}$ ,  $-JSO_2NR^9CONR^{21}R^{22}$ ,  $-JNR^{21}SO_2R^{22}$ ,  $-JC(O)NR^{21}SO_2R^{22}$ ,  $-JC(NH_2)NR^{22}$ ,  $-JC(NH_2)NS(O)R^{22}$ ,  $-JOC(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-JNR^{21}C(O)OR^{22}$ ,  $-JNR^{21}OC(O)R^{22}$ ,  $-(CH_2)_{1-4}C(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-JC(O)R^{24}R^{25}$ ,  $-JNR^9C(O)R^{21}$ ,  $-JC(O)R^{21}$ ,  $-JNR^9C(O)NR^{10}R^{22}$ ,  $-CCR^{21}$ ,  $-(CH_2)_{1-4}OC(O)R^{21}$  및  $-JC(O)OR^{23}$ (이때, (x)는 각각 할로젠, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노, 옥소,  $-B(OH)_2$ ,  $-Si(CH_3)_3$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $-C_0-C_2$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_4$ 알킬아미노),  $C_1-C_6$ 알킬에스터,  $C_1-C_4$ 알킬아미노,  $C_1-C_4$ 하이드록시알킬,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있음);

[0654] (y) 나프틸, 나프틸옥시, 인단일, N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 (4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬)  $C_0-C_4$ 알킬, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 및 각각의 고리에 4 내지 7개의 고리 원자를 함유하는 바이사이클릭 헤테로사이클(이때, (y)는 각각 할로젠, 하이드

록실, 니트로, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알켄일,  $C_2$ - $C_6$ 알칸오일,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시, (모노- 및 다이- $C_1$ - $C_6$ 알킬아미노) $C_0$ - $C_4$ 알킬,  $C_1$ - $C_6$ 알킬에스터,  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $-SO_2R^9$ ,  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬 및  $C_1$ - $C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환됨);

[0655] (z) 테트라졸일, (페닐) $C_0$ - $C_2$ 알킬, (페닐) $C_1$ - $C_2$ 알콕시, 페녹시, 및 N, O, B 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴(이때, (z)는 각각 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알켄일,  $C_2$ - $C_6$ 알칸오일,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시, (모노- 및 다이- $C_1$ - $C_6$ 알킬아미노) $C_0$ - $C_4$ 알킬,  $C_1$ - $C_6$ 알킬에스터,  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $-SO_2R^9$ ,  $-OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ ,  $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$ ,  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬 및  $C_1$ - $C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환됨).

[0656]  $X^2$ 는 질소이거나, (d), (e), (g), (i), (l), (n), (p), (s), (v), (x) 및 (y) 중 하나 이상이다. 또한, 화학식 I의 화합물 또는 염 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이 개시된다.

[0657] 또한, 화학식 I의 화합물 또는 염의 치료 효과량을 보체 캐스케이드 인자 D에 의해 매개되는 질환, 예컨대 연령-관련 시력 감퇴 및 망막 변성의 치료가 필요한 환자에게 투여함을 포함하는, 보체 캐스케이드 인자 D에 의해 매개되는 질환, 예컨대 연령-관련 시력 감퇴 및 망막 변성의 치료 또는 예방 방법이 개시된다.

#### 우선권 서류의 용어

[0659] 화합물은 표준 명명법을 사용하여 기재된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 분야의 숙련가에게 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 맥락에 의해 명백하게 금지되지 않는 한, 각각의 화합물 명칭은 화합물의 모든 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라 화합물의 유리 산 또는 유리 염기 형태를 포함한다.

[0660] 용어 "화학식 I"은 임의의 거울상이성질체, 라세미체 및 입체이성질체, 및 이러한 화합물의 모든 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 화학식 I을 충족시키는 모든 화합물을 포함한다. "화학식 I"은 본 어구가 사용된 맥락에 의해 명백하게 금지되지 않는 한 화학식 I의 모든 아속 군, 예컨대 화학식 IA 및 화학식 IB를 포함하고 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용되는 염도 포함한다.

[0661] 단수형 용어는 수량의 제한을 의미하는 것이 아니라, 오히려 하나 이상의 언급된 항목의 존재를 의미한다. 용어 "또는"은 "및/또는"을 의미한다. 개방형 과도기적 어구 "~을 포함하는"은 중간 전이 어구 "~로 본질적으로 이루어진" 및 폐쇄형 어구 "~로 이루어진"을 포함한다. 맥락 또는 당해 분야에서 달리 명확하게 금지되지 않는 한 상기 3개의 전이 어구 중 하나를 언급하거나 대안적 전이 어구, 예컨대 "~을 함유하는" 또는 "~을 포함하는"을 갖는 청구범위는 임의의 다른 전이 어구를 사용하여 작성될 수 있다. 본원에서 달리 지시되지 않는 한, 값의 범위의 언급은 단지 범위에 속하는 각각의 별개의 값을 개별적으로 언급하는 약칭 방법으로서 제공되는 것으로 의도되고, 각각의 별개의 값은 개별적으로 본원에 언급되는 것처럼 본원에 혼입된다. 모든 범위의 종점은 범위 내에 포함되고 독립적으로 조합가능하다. 본원에 달리 지시되지 않는 한 또는 맥락에 의해 달리 명백하게 부정되지 않는 한, 본원에 기재된 모든 방법은 적합한 순서로 수행될 수 있다. 임의의 및 모든 예 또는 예시를 들기 위한 표현(예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 설명하기 위한 것으로 의도되고 달리 요구되지 않는 한 본 발명의 범위의 제한을 제기하지 않는다. 어떠한 본원의 표현도 본원에 사용된 본 발명의 실행에 필수적인 임의의 청구되지 않은 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 분야의 숙련가에게 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0662] 화학식 I의 화합물은 임의의 위치에 동위원소 치환된 모든 화학식 I의 화합물을 포함한다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 가지나 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서, 비제한적으로, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함하고, 탄소의 동위원소는  $^{11}C$ ,  $^{13}C$  및  $^{14}C$ 를 포함한다. 화학식 I의 화합물이 확인된 위치에서 중간 또는 높은 수준의 중수소화(수소를 중수소로 치환)를 요구하는 경우, 화학식 I은 다른 위치에서 동위원소 농축된 실시양태를 포함한다.

[0663] "활성제"는 환자에게 단독으로 또는 다른 화합물, 원소 또는 혼합물과 조합으로 투여시 직접적으로 또는 간접적으로 환자에게 생리학적 효과를 부여하는 화합물(본원에 개시된 화합물 포함), 원소 또는 혼합물을 의미한다. 간접적 생리학적 효과는 대사 산물 또는 다른 간접적 기작을 통해 발생할 수 있다.

- [0664] 2개의 문자 또는 기호 사이에 존재하는 것이 아닌 대시("-")는 치환기의 부착점을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어,  $-(C=O)NH_2$ 는 케토( $C=O$ ) 기의 탄소를 통해 부착된다.
- [0665] "알킬"은 표시된 수의 탄소 원자, 일반적으로 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 또는 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기이다. 본원에 사용된 용어  $C_1$ - $C_6$ 알킬은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 나타낸다. 다른 실시양태는 1 내지 8개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자, 또는 1 또는 2개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기, 예를 들어  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_4$ 알킬 및  $C_1$ - $C_2$ 알킬을 포함한다.  $C_0$ - $C_n$ 알킬이 다른 기와 함께 본원에 사용되는 경우, 예를 들어 ( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬) $C_0$ - $C_4$  알킬 또는  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬)의 경우, 표시된 기, 이 경우 사이클로알킬은 단일 공유 결합( $C_0$ 알킬)에 의해 직접적으로 결합되거나 표시된 수의 탄소 원자, 이 경우 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 쇄에 의해 부착된다. 또한, 알킬은  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬)에서와 같이 다른 기, 예컨대 헤테로원자를 통해 부착될 수 있다. 알킬의 예는 비제한적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 3-메틸부틸, t-부틸, n-펜틸 및 sec-펜틸을 포함한다.
- [0666] "알켄일"은 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는, 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 또는 직쇄 지방족 탄화수소 기이다. 알켄일의 예는 비제한적으로 에텐일 및 프로펜일을 포함한다.
- [0667] "알킨일" 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는, 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 또는 직쇄 지방족 탄화수소 기이다.
- [0668] "알킬렌"은 2가 포화 탄화수소이다. 알킬렌은 1 내지 8개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 기, 예를 들어  $C_1$ - $C_4$ 알킬렌을 포함한다.
- [0669] "알켄일렌"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 2가 탄화수소이다. 알켄일렌은 2 내지 8개의 탄소 원자, 2 내지 6개의 탄소 원자 또는 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 기, 예를 들어  $C_2$ - $C_4$ 알켄일렌을 포함한다.
- [0670] "알킨일렌"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 2가 탄화수소이다. 알킨일렌은 2 내지 8개의 탄소 원자, 2 내지 6개의 탄소 원자 또는 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 기, 예를 들어  $C_2$ - $C_4$ 알킨일렌을 포함한다.
- [0671] "알콕시"는 산소 가교( $-O-$ )에 의해 치환된 기에 공유 결합된, 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 상기에 정의된 알킬 기이다. 알콕시의 예는 비제한적으로 메톡시, 에톡시, n-프로포록시, i-프로포록시, n-부톡시, 2-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시, 2-펜톡시, 3-펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, n-헥속시, 2-헥속시, 3-헥속시 및 3-메틸펜톡시를 포함한다. 유사하게, "알킬티오" 또는 "티오알킬" 기는 황 가교( $-S-$ )에 의해 치환된 기에 공유 결합된, 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 상기에 정의된 알킬 기이다.
- [0672] "알켄일옥시"는 산소 가교( $-O-$ )에 의해 치환된 기에 공유 결합된, 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 상기에 정의된 알켄일 기이다.
- [0673] "알칸오일"은 카본일( $C=O$ ) 가교를 통해 치환된 기에 공유 결합된, 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 상기에 정의된 알킬 기이다. 카본일 탄소는 탄소의 수에 포함된다, 즉,  $C_2$ 알칸오일은  $CH_3(C=O)-$  기이다.
- [0674] "알킬에스터"는 에스터 연결기에 의해 치환된 기에 공유 결합된 본원에 정의된 알킬 기이다. 에스터 연결기는, 예를 들어 화학식의  $-O(C=O)$ 알킬 기 또는 화학식  $-(C=O)O$ 알킬 기의 배향일 수 있다.
- [0675] "카보사이클릭 기"는 모두 탄소인 고리 원자를 함유하는 포화, 불포화 또는 부분적 불포화(예를 들어, 방향족) 기이다. 카보사이클릭 기는 전형적으로 3 내지 7개의 탄소 원자의 하나의 고리 또는 각각 3 내지 7개의 탄소 원자를 함유하는 2개의 융합된 고리를 포함한다. "카보사이클릭 고리"는 모두 탄소인 고리 원자를 함유하는 포화, 불포화 또는 부분적 불포화(예를 들어, 방향족) 고리이다. 카보사이클릭 고리는 전형적으로 3 내지 7개의 탄소 원자의 하나의 고리를 포함하거나, "카보사이클릭 기"는 하나의 카보사이클릭 고리 또는 각각 3 내지 7개의 탄소 원자를 함유하는 2개의 융합된 카보사이클릭 고리를 포함할 수 있다. 카보사이클릭 고리의 예는 페닐, 사이클로헥센일, 사이클로헥실 및 사이클로프로필 고리를 포함한다.
- [0676] "카보사이클릭-옥시 기"는 산소 연결기( $-O-$ )를 통해 치환된 기에 부착된 상기에 정의된 모노사이클릭 카보사이클릭 고리 또는 모노- 또는 바이-사이클릭 카보사이클릭 기이다.

- [0677] "사이클로알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소 고리 기이다. 모노사이클릭 사이클로알킬 기는 전형적으로 3 내지 약 8개의 탄소 고리 원자 또는 3 내지 7개(3, 4, 5, 6 또는 7개)의 탄소 고리 원자를 갖는다. 사이클로알킬 치환기는 치환된 질소 또는 탄소 원자, 또는 사이클로알킬 기를 가질 수 있는 2개의 치환기를 가질 수 있는 치환된 탄소 원자에 매달릴 수 있고, 이는 스피로 기로서 부착된다. 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다.
- [0678] "할로알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 할로겐 원자 내지 최대 허용되는 수의 할로겐 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 알킬 기 둘 다를 나타낸다. 할로알킬의 예는 비제한적으로 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 2-플루오로에틸 및 펜타-플루오로에틸을 포함한다.
- [0679] "할로알콕시"는 산소 가교(알코올 라디칼의 산소)를 통해 부착된 본원에 정의된 할로알킬 기를 나타낸다.
- [0680] "하이드록시알킬"은 하나 이상의 하이드록시 치환기로 치환된 상기 기재된 알킬 기이다.
- [0681] "아미노알킬"은 하나 이상의 아미노 치환기로 치환된 상기 기재된 알킬 기이다. "할로" 또는 "할로겐"은 임의의 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 지시한다.
- [0682] "아릴"은 방향족 고리에 탄소만을 함유하는 방향족 고리를 나타낸다. 전형적인 아릴 기는 고리원으로서 헤테로원자를 함유하지 않고 1 내지 3개의 별개의 융합된 고리 또는 펜던트 고리 및 6 내지 18개의 고리 원자를 함유한다. 표시된 경우, 이러한 아릴 기는 탄소 또는 비-탄소 원자 또는 기로 추가로 치환될 수 있다. 이러한 치환은, 예를 들어 3,4-메틸렌다이옥시-페닐 기를 형성하는, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의적으로 함유하는 5- 내지 7-원 포화 사이클릭 기로의 융합을 포함한다. 아릴 기는, 예를 들어 페닐, 나프틸(1-나프틸 및 2-나프틸 포함) 및 바이-페닐을 포함한다.
- [0683] "헤테로사이클릭 고리"는 N, O 및 S, 또는 표시된 경우 N, O, S 및 B로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 함유하고 나머지 고리 원자가 탄소인 포화, 불포화 또는 부분적 불포화(예를 들어, 방향족) 고리이다. "헤테로사이클릭 기"는 3 내지 7개의 고리 원자의 하나의 헤�테로사이클릭 고리, 또는 하나 이상의 고리가 헤�테로사이클릭 고리인 각각 3 내지 7개의 고리 원자를 함유하는 2개의 융합된 고리를 포함할 수 있다.
- [0684] "헤테로사이클릭-옥시 기"는 산소 연결기(-O-)를 통해 치환되는 기에 연결된, 상기 기재된 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리 또는 바이사이클릭 헤�테로사이클릭 기이다.
- [0685] "헤테로아릴"은 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개, 또는 일부 실시양태에서 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고 나머지 고리 원자가 탄소인 표시된 수의 고리 원자를 갖는 안정한 모노사이클릭 방향족 고리, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개, 또는 일부 실시양태에서 1 또는 2개의 헤�테로원자를 함유하고 나머지 고리 원자가 탄소인 하나 이상의 5- 내지 7-원 방향족 고리를 함유하는 안정한 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭 시스템을 나타낸다. 모노사이클릭 헤�테로아릴 기는 전형적으로 5 내지 7개의 고리 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 바이사이클릭 헤�테로아릴 기는 9- 또는 10-원 헤�테로아릴 기, 즉, 하나의 5- 내지 7-원 방향족 고리가 제2 방향족 또는 비-방향족 고리에 융합된 9 또는 10개의 고리 원자를 함유하는 기이다. 헤�테로아릴 기에서 S 및 O 원자의 총 수가 1을 초과하는 경우, 이를 헤테로원자는 서로 인접하지 않는다. 헤�테로아릴 기에서 S 및 O 원자의 총 수가 2 이하인 것이 바람직하다. 방향족 헤�테로사이클에서 S 및 O 원자의 총 수가 1 이하인 것이 특히 바람직하다. 헤�테로아릴 기의 예는 비제한적으로 옥사졸일, 피란일, 피라진일, 피라졸로피리미딘일, 피라졸일, 피리디진일, 피리딜, 피리미딘일, 피롤릴, 퀴놀린일, 테트라졸일, 티아졸일, 티엔일피라졸일, 티오페닐, 트라이아졸일, 벤조[d]옥사졸일, 벤조퓨란일, 벤조티아졸일, 벤조티오페닐, 벤족사다이아졸일, 다이하이드로벤조다이옥신일, 퓨란일, 이미다졸일, 인돌일 및 이속사졸일을 포함한다. "헤테로아릴옥시"는 산소 가교를 통해 치환된 기에 결합된 상기 기재된 헤�테로아릴 기이다.
- [0686] "헤테로사이클로알킬"은 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤�테로원자를 갖고 나머지 고리 원자가 탄소인 포화 고리 기이다. 모노사이클릭 헤�테로사이클로알킬 기는 전형적으로 3 내지 약 8개의 고리 원자, 또는 4 내지 6개의 고리 원자를 갖는다. 헤�테로사이클로알킬 기의 예는 모폴린일, 피페라진일, 피페리딘일 및 피롤린일을 포함한다.
- [0687] 용어 "모노- 및/또는 다이-알킬아미노"는 2차 또는 3차 알킬 아미노 기를 나타내고, 이때 알킬 기는 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 본원에 정의된 알킬 기로부터 독립적으로 선택된다. 알킬아미노 기의 부착점은 질소 상이다. 모노- 및 다이-알킬아미노 기의 예는 에틸아미노, 다이메틸아미노 및 메틸-프로필-아미노를 포함한다.
- [0688] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 지정된 원자 또는 기 상의 임의의 하나 이상의 수소가 지시된 기로부터 선택되

는 것으로 대체됨을 의미하되, 상기 지정된 원자의 정상 원자가를 초과하지 않는다. 치환기가 옥소(즉, =O)인 경우, 원자 상의 2개의 수소가 대체된다. 옥소 기로 방향족 잔기가 치환되는 경우, 상응하는 부분적 불포화 고리가 방향족 고리를 대체한다. 예를 들어, 옥소로 치환된 피리딜 기는 피리돈이다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물 또는 유용한 합성 중간체를 야기하는 경우에만 허용된다. 안정한 화합물 또는 안정한 구조는 반응 혼합물로부터의 단리 및 효과적인 치료제로의 후속적 형성을 견뎌내는 데 충분히 강력한 화합물을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 치환기는 코어 구조에 연결하여 명명된다. 예를 들어, 아미노알킬이 가능한 치환기로서 나열되는 경우, 이 치환기의 코어 구조에의 부착점은 알킬부에 존재하는 것으로 이해된다.

[0689] "치환된" 또는 "임의적으로 치환된" 위치 상에 존재할 수 있는 적합한 기는 비제한적으로 예를 들어 할로겐; 시아노; 하이드록시; 니트로; 아지도; 알칸오일(예컨대, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알칸오일 기); 카복스아미드; 1 내지 약 8개의 탄소 원자, 또는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기(사이클로알킬 기 포함); 하나 이상의 불포화 연결기 및 2 내지 약 8개, 또는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 기를 포함하는 알켄일 및 알킨일 기; 하나 이상의 산소 연결기 및 1 내지 약 8개, 또는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기; 아릴옥시, 예컨대 폐녹시; 하나 이상의 티오에터 연결기 및 1 내지 약 8개의 탄소 원자, 또는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 기를 포함하는 알킬티오 기; 하나 이상의 설피닐 연결기 및 1 내지 약 8개의 탄소 원자, 또는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 기를 포함하는 알킬설피닐 기; 하나 이상의 설폰일 연결기 및 1 내지 약 8개의 탄소 원자, 또는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 기를 포함하는 알킬설폰일 기; 하나 이상의 N 원자 및 1 내지 약 8개의 탄소 원자, 또는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 기를 포함하는 아미노알킬 기; 6개 이상의 탄소 및 하나 이상의 고리(예를 들어, 폐닐, 바이페닐, 나프탈 등, 각각의 고리는 치환되거나 치환되지 않은 방향족임)를 갖는 아릴; 1 내지 3개의 별개의 고리 또는 융합된 고리 및 6 내지 약 18개의 고리 탄소 원자를 갖는 아릴알킬(예시적인 아릴알킬기는 벤질임); 1 내지 3개의 별개의 고리 또는 융합된 고리 및 6 내지 약 18개의 고리 탄소 원자를 갖는 아릴알콕시(예시적인 아릴알콕시 기는 벤질옥시임); 또는 하나의 고리 당 3 내지 약 8개의 구성원, 및 하나 이상의 N, O 또는 S 원자를 갖는 1 내지 3개의 별개의 고리 또는 융합된 고리를 갖는 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클릭 기, 예를 들어 쿠마린일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 피리딜, 피라진일, 피리미딘일, 퓨린일, 피롤릴, 티엔일, 티아졸일, 트라이아진일, 옥사졸일, 이속사졸일, 이미다졸일, 인돌일, 벤조퓨란일, 벤조티아졸일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 피페리딘일, 모폴린일, 피페라진일 및 피롤리딘일을 포함한다. 이러한 헤테로사이클릭 기는, 예를 들어 하이드록실, 알킬, 알콕시, 할로겐 및 아미노로 추가로 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, "임의적으로 치환된"은 할로겐, 하이드록실, 아미노, 시아노, -CHO, -CONH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알칸오일, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬에스터, (모노- 및 다이-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬아미노)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기를 포함한다.

[0690] "투여 형태"는 활성제의 투여 단위를 의미한다. 투여 형태의 예는 정제, 캡슐, 주사, 혼탁액, 액체, 유화액, 크림, 연고, 좌제, 흡입 가능한 형태, 경피 형태 등을 포함한다.

[0691] "약학 조성물"은 하나 이상의 활성제, 예컨대 화학식 I의 화합물 또는 염, 및 하나 이상의 다른 물질, 예컨대 담체를 포함하는 조성물이다. 약학 조성물은 하나 이상의 추가적 활성제를 임의적으로 함유한다. 특정된 경우, 약학 조성물은 인간 또는 비-인간 약물에 대한 미국 FDA의 GMP(우수 의약품 제조 관리 기준) 기준을 충족한다. "약학 조합물"은, 단일 투여 형태로 조합될 수 있거나 활성제가 질환, 예컨대 C형 간염을 치료하기 위해 함께 사용된다는 설명서와 함께 별개의 투여 형태로 함께 제공될 수 있는 2개 이상의 활성제의 조합물이다.

[0692] "약학적으로 허용되는 염"은 모 화합물이 이의 무기 또는 유기 무독성 산 또는 염기 부가 염을 제조함으로써 개질되는 개시된 화합물의 유도체를 포함한다. 본 발명의 화합물의 염은 염기성 또는 산성 잔기를 함유하는 모 화합물로부터 통상적 화학적 방법에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 형태를 화학양론적 양의 적절한 염기(예컨대, Na, Ca, Mg 또는 K 수산화물, 탄산염, 중탄산염 등)와 반응시킴으로써 또는 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학양론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 물, 유기 용매 또는 이들의 혼합물에서 수행된다. 일반적으로, 실행가능한 경우, 비-수성 매질, 예컨대 에터, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 본 발명의 화합물의 염은 화합물 및 화합물 염의 용매화물을 추가로 포함한다.

[0693] 약학적으로 허용되는 염의 예는 비제한적으로 염기성 잔기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 산성 잔기, 예컨대 카복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염은 통상적 무독성 염, 및, 예

를 들어 무독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 4차 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 통상적 무독성 산 염은 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 철팜산, 인산, 질산 등으로부터 유도된 염; 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팜산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 메실산, 에실산, 베실산, 철판일산, 2-아세톡시벤조산, 퓨마르산, 틀루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄 다이설폰산, 옥살산, 이세티온산, HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH(이때, n은 0 내지 4임) 등으로부터 제조된 염을 포함한다. 추가적인 적합한 염의 목록은, 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985)]에서 찾아볼 수 있다.

[0694] 본 발명의 약학 조성물/조합물에 적용된 용어 "담체"는 활성 화합물과 함께 제공되는 희석제, 부형제 또는 비허클을 의미한다.

[0695] "약학적으로 허용되는 부형제"는 일반적으로 안전하고 무독성이고 생물학적으로나 달리 부적절하지 않은 약학 조성물/조합물을 제조하는 데 유용한 부형제를 의미하고, 인간 약학적 용도뿐만 아니라 수의학적 용도를 위해 허용되는 부형제를 포함한다. 본원에 사용된 "약학적으로 허용되는 부형제"는 하나의 이러한 부형제 및 하나 초과의 이러한 부형제 둘 다를 포함한다.

[0696] "환자"는 의학적 치료가 필요한 인간 또는 비-인간 동물이다. 의료적 치료는 존재하는 질환, 예컨대 질병 또는 장애의 치료, 예방 또는 방지를 위한 치료, 또는 진단적 치료를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 인간 환자이다.

[0697] "제공함"은 수여함, 투여함, 판매함, 분배함, 이동시킴(이익이 있거나 없음), 제조함, 조제함 또는 투여조제함을 의미한다.

[0698] "화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가적 활성제를 제공함"은 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가적 활성제를 단일 투여 형태로 동시에 제공하거나, 별개의 투여 형태로 부수적으로 제공하거나, 소정의 시간으로 나눈 투여를 위한 별개의 투여 형태로 제공되되, 이 시간 내에 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가적 활성제 둘 다가 환자의 혈류 내에 존재함을 의미한다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가적 활성제는 동일한 의료인에 의해 환자에게 처방될 필요는 없다. 특정 실시양태에서, 추가적 활성제는 처방전을 요구할 필요는 없다. 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가적 활성제의 투여는 임의의 적절한 경로, 예를 들어 경구 정제, 경구 캡슐, 경구 액체, 흡입, 주사, 좌제 또는 국소 접촉을 통해 발생할 수 있다.

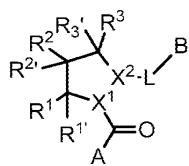
[0699] 본원에 사용된 "치료"는 (a) 질환에 취약할 수 있으나 아직 질환을 앓고 있는 것으로 진단되지 않은 환자에서 질환 또는 질환의 증상의 발생을 예방(예를 들어, 1차 질환과 관련될 수 있거나 1차 질환에 의해 야기될 수 있는 질환 포함(인자 D 활성화의 상황을 야기할 수 있는 시력 감퇴에서와 같이)); (b) 질환의 억제, 즉, 이의 발달의 저지; 및 (c) 질환의 완화, 즉, 질환의 퇴보의 야기를 위해 충분한 화학식 I의 화합물을 단지 활성제만 또는 하나 이상의 추가적 활성제와 함께 제공함을 포함한다. 또한, "치료함" 및 "치료"는 보체 인자 D에 의해 매개되는 질환을 앓거나 그에 취약한 환자에게 치료 효과량의 화학식 I의 화합물을 단지 활성제만 또는 하나 이상의 추가적 활성제와 함께 제공함을 의미한다.

[0700] 본 발명의 약학 조성물/조합물의 "치료 효과량"은 환자에게 투여시 치료 이점, 예컨대 증상의 개선을 제공하는 데 효과적인 양, 예를 들어 시력 감퇴의 증상을 감소시키는데 효과적인 양을 의미한다. 또한, 치료 효과량은 환자의 혈액, 혈청 또는 조직에서 보체 인자 D의 검출가능한 수준의 상당한 증가를 방지하거나 상당히 감소시키는데 충분한 양이다.

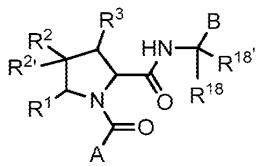
## 화학적 설명

[0702] 발명의 내용 부분에 제시된 화학식 I의 화합물 이외에, 본원은 또한 변수, 예컨대 A, B, L, R<sup>1</sup> 내지 R<sup>3</sup> 및 L이 하기 정의를 갖는 화합물을 포함한다. 본원은, 안정한 화합물을 생성하는 한, 이러한 정의의 모든 조합을 포함한다.

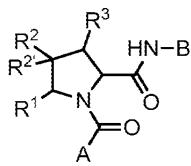
[0703] 예를 들어, 본원은 화학식 II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI 및 XXII의 화합물 및 염을 포함하고, 이들은 화학식 I의 범주에 포함된다. 화학식 II 내지 XXIV에 제시된 변수는 화학식 I에 대해 발명의 내용 부분에 제시된 정의, 또는 본원에 제시된 임의의 정의를 갖는다.



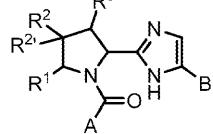
화학식 II



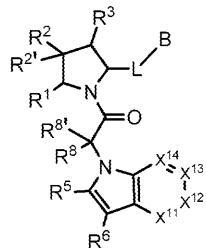
화학식 III



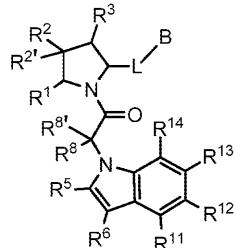
화학식 IV



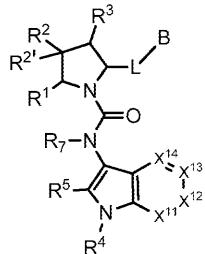
화학식 V



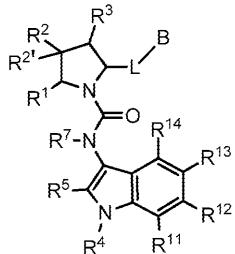
화학식 VI



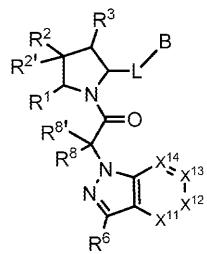
화학식 VII



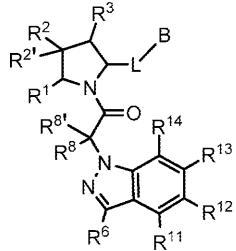
화학식 VIII



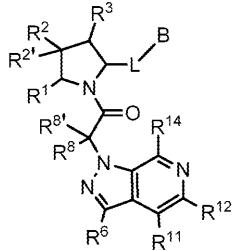
화학식 IX



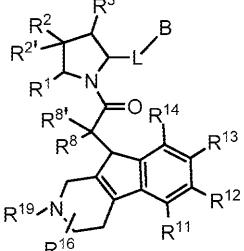
화학식 X



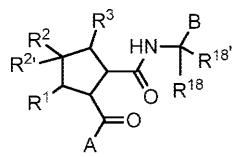
화합물 XI



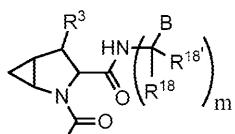
화합물 XII



화합물 XIII

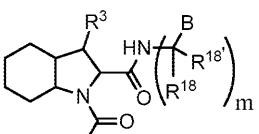


화학식 XIV



m은 0 또는 10이다.

화학식 XV

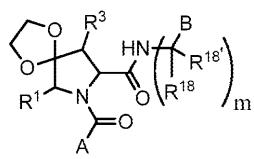


m은 0 또는 10이다.

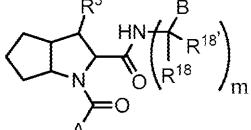
화학식 XVI

[0704]

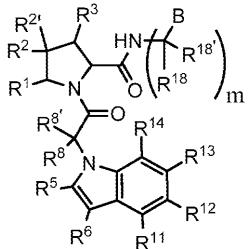
[0705]



$m$ 은 0 또는 1이다.

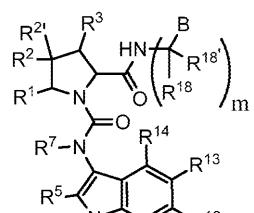


$m$ 은 0 또는 1이다.



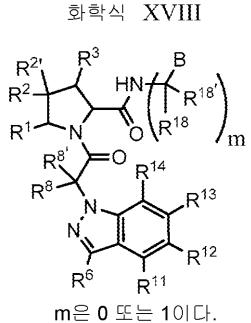
$m$ 은 0 또는 1이다.

화학식 XVII

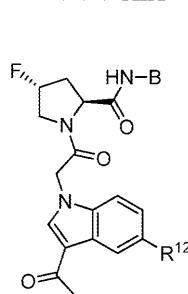


$m$ 은 0 또는 1이다.

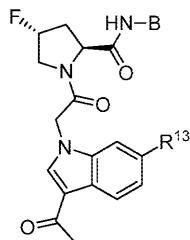
화학식 XX



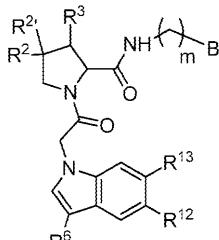
화학식 XXI



화학식 XXII



화학식 XXIII



화학식 XXIV

[0706]

[0707] 또한, 본원은 하기 조건 중 하나 이상이 부합되는 화학식 I 및 임의의 하위화학식 II 내지 XXIV의 화합물 및 염을 포함한다.

[0708]

$R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$  및  $R^{3'}$ 는, 존재하는 경우, 모두 수소이고;  $R^2$ 는 플루오로이다.

[0709]

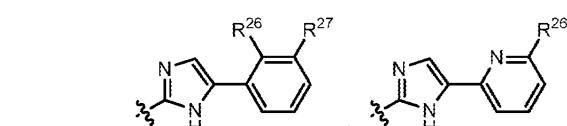
$R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$  및  $R^{3'}$ 는, 존재하는 경우, 모두 수소이고;  $R^2$ 는 플루오로이고;  $R^3$ 은  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬) 또는  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬)이다.

[0710]

$R^1$  및  $R^2$ 는 함께 3- 내지 6-원 사이클로알킬 기를 형성하고;  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$  및  $R^{3'}$ 는, 존재하는 경우, 모두 수소이다.

[0711]

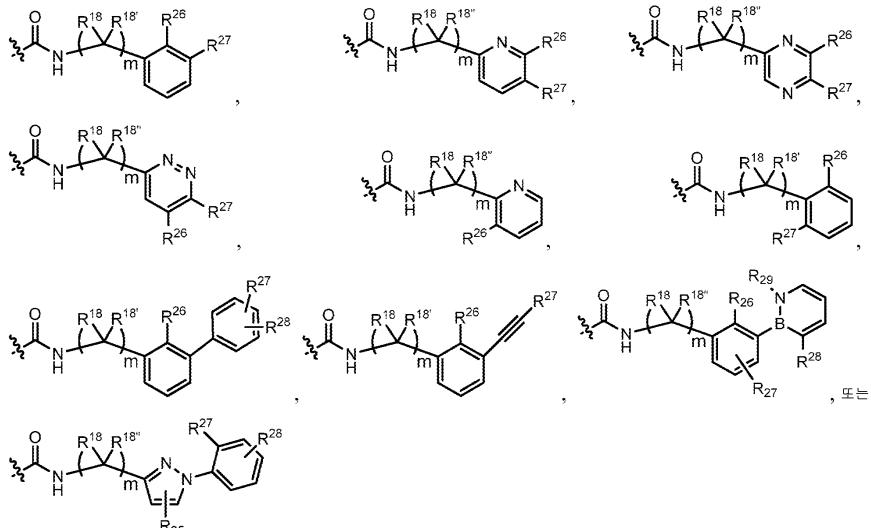
$R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^3$  및  $R^{3'}$ 는, 존재하는 경우, 모두 수소이고;  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는 함께 1 또는 2개의 산소 원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬 기를 형성한다.



[0712]  $-L-B-$ 는  
하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_1-C_6$ 티오알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_6$ 알킬아미노),  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-C_0-C_4$ 알콕시( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $C_1-C_2$ 할로알콕시, 및  $C_1-C_2$ 할로알킬티오로부터 선택된다.

[0713]

( f ) -L-B- 는



[0714]

[0715]

[0716]  $R^{18}$  및  $R^{18'}$ 는 독립적으로 수소, 할로겐 및 메틸로부터 선택되고;  $m$ 은 0 또는 1이고;

[0717]  $R^{26}$ ,  $R^{27}$  및  $R^{28}$ 은 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케인,  $C_2$ - $C_6$ 알칸오일,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시,  $C_1$ - $C_6$ 티오알킬, (모노- 및 다이- $C_1$ - $C_6$ 알킬아미노) $C_0$ - $C_4$ 알킬, ( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬) $C_0$ - $C_4$ 알킬 및  $-C_0$ - $C_4$ 알콕시( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬)로부터 선택되고; 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로 및 시아노 이외의  $R^{26}$ ,  $R^{27}$  및  $R^{28}$ 은 각각 할로겐, 하이드록실, 아미노,  $C_1$ - $C_2$ 알콕시,  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬 및  $C_1$ - $C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고;

[0718]  $R^{29}$ 는 수소,  $C_1-C_2$ 알킬,  $C_1-C_2$ 할로알킬 또는  $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 이다.

[0719] (g)  $R^8$  및  $R^{8'}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0720] (h)  $R^8$  및  $R^{8'}$ 는 수소이다.

[0721] (i) R<sup>7</sup>은 수소 또는 메틸이다.

[0722] (j)  $R^7$  은 수준이다.

[0723] (k)  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 하나는 수소, 할로겐, 하이드록실, 아미노, 니트로, 시아노,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알켄일,  $C_2$ - $C_6$ 알칸오일,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시,  $C_1$ - $C_6$ 터오알킬,  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1$ - $C_6$ 알킬아미노),  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $-OC_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬 및  $C_1$ - $C_2$ 할로알콕시로부터 선택된다.

[0724] (1)  $R^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 모두 수소이고;

[0725]  $R^2$ 는 풀루오로이고;  $R^3$ 은 수소,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬) 또는  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬)이고;

[0726]  $R^5$ 는 수소, 헥로제 또는  $C_1-C_2$ 알킬이고;

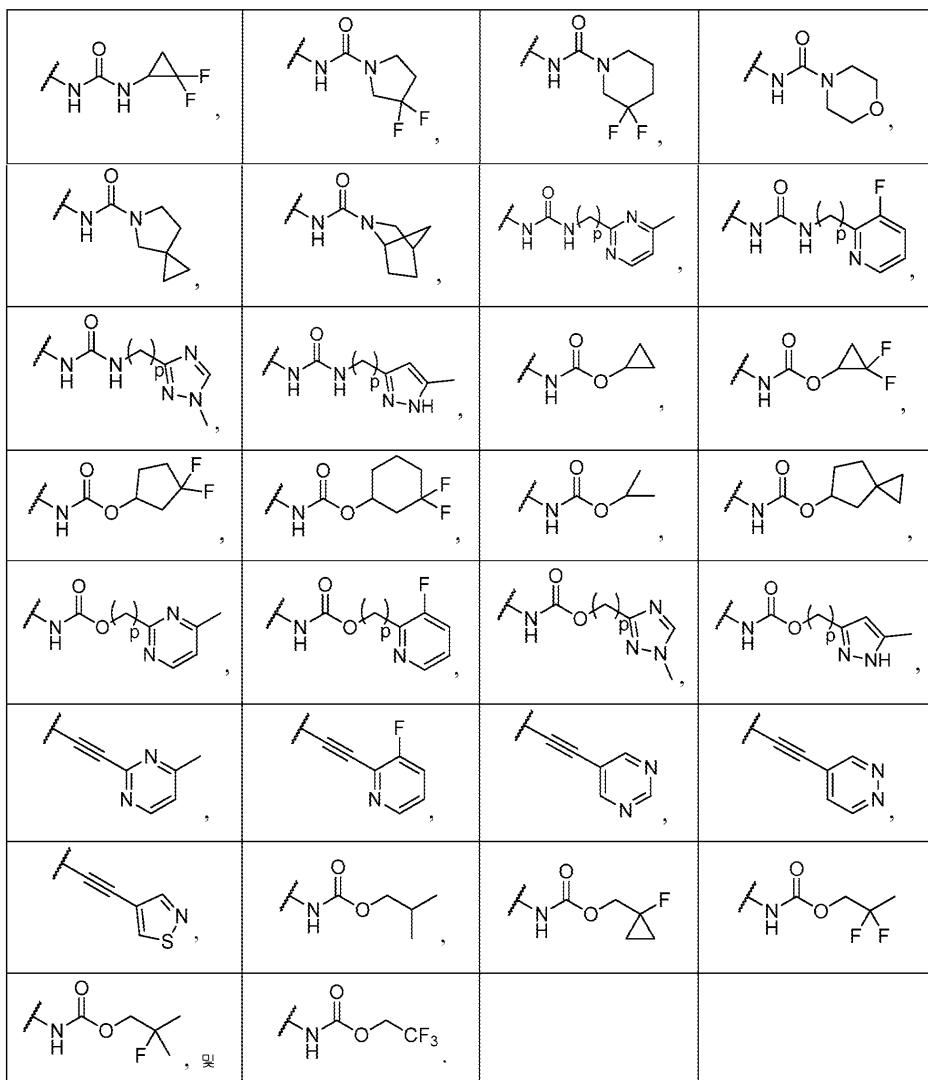
[0727]  $R^{11}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 는, 존재하는 경우, 각각의 경우 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 아미노,  $C_1-C_4$ 알킬,  $C_1-C_4$ 알콕시,  $-C_0-C_2$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_2$ 알킬아미노), 트라이플루오로메틸 및 트라이플루오로메톡시로부터 선택되고;

[0728]  $X^{12}$ 는  $CR^{12}$ 이고;

[0729]  $R^{12} \leftarrow -JNR^9C(O)NR^{10}, -JNR^9C(O)NR^{23}, -JOC(O)NR^{21, 22}R^8, -JOC(O)NR^{24, 25}R^8, -JNR^9C(O)NR^{10, 23}R^8$  는  $-JNR^9C(O)NR^{24, 25}R^8$ 이다.

[0730] (m) J는 결합이다.

[0731] (n)  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 하나는 하기 화학식으로부터 선택된다:



[0732]

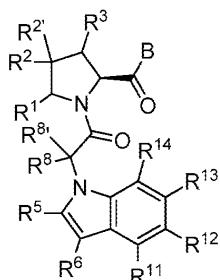
상기 식에서,

[0734]

$p$ 는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0735] (o) 본원은 하기 화학식 VII의 화합물 및 염을 포함한다:

[0736] 화학식 VII



[0737]

[0738] 상기 식에서,

[0739]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$  및  $R^3$ 은 독립적으로 수소, 할로겐,  $C_1$ - $C_4$ 알킬,  $C_1$ - $C_4$ 알콕시,  $-C_0-C_2$ 알킬 $NR^{9'}$ <sup>10</sup>,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 선택되고;

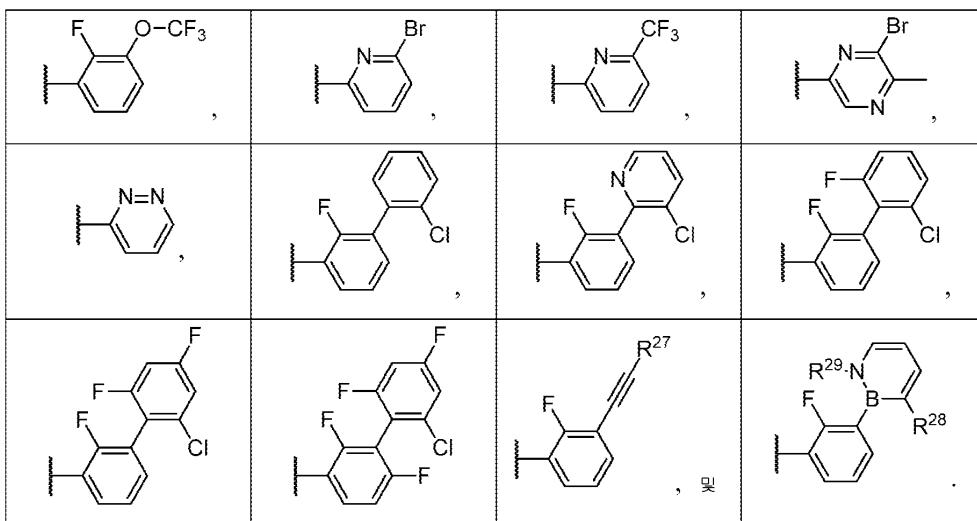
[0740]  $R^8$  및  $R^{8'}$ 은 독립적으로 수소, 할로겐 및 메틸로부터 선택되고;

[0741]  $R^5$ 은 수소, 하이드록실, 시아노,  $-COOH$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $-C(O)C_0-C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $C_1-C_2$ 할로알킬 또는  $C_1-C_2$ 할로알콕시이고;

[0742]  $R^6$ 은  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)CF_3$ ,  $-C(O)(\text{사이클로프로필})$  또는  $-에틸(시아노이미노)$ 이고;

[0743]  $R^{11}$  및  $R^{14}$ 는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 아미노, 니트로, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_1-C_6$ 티오알킬,  $-C_0-C_4$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_6$ 알킬아미노),  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $-OC_0-C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 선택된다.

[0744] (p) B는 하기 화학식으로부터 선택된다:



[0745]

[0746] 상기 식에서,

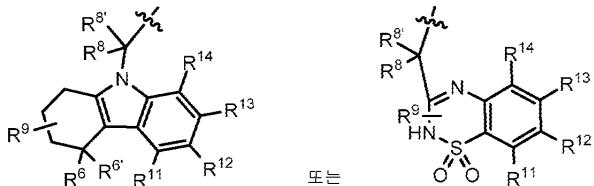
[0747]  $R^{27}$ 은 수소, 메틸 또는 트라이플루오로메틸이고;

[0748]  $R^{28}$ 은 수소 또는 할로겐이고;

[0749]  $R^{29}$ 은 수소, 메틸, 트라이플루오로메틸 또는  $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 이다.

[0750] (q) B는 폐닐, 피리딜 또는 인단일이고, 이들 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_2-C_6$ 알켄일,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_1-C_6$ 티오알킬, (모노- 및 다이- $C_1-C_6$ 알킬아미노) $C_0-C_4$ 알킬, ( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬) $C_0-C_4$ 알킬,  $-C_0-C_4$ 알콕시( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬), (폐닐) $C_0-C_2$ 알킬 및 (피리딜) $C_0-C_2$ 알킬로부터 독립적으로 치환된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고; 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로 및 시아노 이외의 치환기는 각각 할로겐, 하이드록실, 아미노,  $C_1-C_2$ 알킬,  $C_1-C_2$ 알콕시,  $-OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ ,  $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$ ,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다.

[0751] (r) B는 클로로, 브로모, 하이드록실,  $-SCF_3$ ,  $C_1-C_2$ 알킬,  $C_1-C_2$ 알콕시, 트라이플루오로메틸 및 트라이플루오로메톡시로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 폐닐 또는 피리딜이다.



[0752] (s) A는 화학식 또는 의 기이다.



[0753] (t) -L-B는 결합 및 화학식 또는 의 인단일 기이다.

[0754] 본원은

[0755] m<sup>o</sup>] 0 또는 1이고;

[0756] R<sup>2</sup>가 할로겐이고, R<sup>2'</sup>가 수소 또는 할로겐이고, R<sup>3</sup>이 수소, 할로겐, -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬) 또는 -O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬)이고;

[0757] R<sup>6</sup>이 -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬) 또는 -에틸(시아노이미노)이고;

[0758] R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup> 중 하나가 수소, 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시, 트라이플루오로메틸 및 트라이플루오로메톡시로부터 선택되고; R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup> 중 다른 하나가 (s)로부터 선택되고, (s)가 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬R<sup>23</sup>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알칸오일, -JC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬, -B(OH)<sub>2</sub>, -JC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>23</sup>, -JOSO<sub>2</sub>OR<sup>21</sup>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>S(O)R<sup>21</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>S(O)NR<sup>21</sup>NR<sup>22</sup>, -JOP(O)(OR<sup>21</sup>)(OR<sup>22</sup>), -JP(O)(OR<sup>21</sup>)(OR<sup>22</sup>), -JOP(O)(OR<sup>21</sup>)R<sup>22</sup>, -JP(O)(OR<sup>21</sup>)R<sup>22</sup>, -JOP(O)R<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -JP(O)R<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -JSP(O)(OR<sup>21</sup>)(OR<sup>22</sup>), -JSP(O)(OR<sup>21</sup>)(R<sup>22</sup>), -JSP(O)(R<sup>21</sup>)(R<sup>22</sup>), -JNR<sup>9</sup>P(O)(NHR<sup>21</sup>)(NHR<sup>22</sup>), -JNR<sup>9</sup>P(O)(OR<sup>21</sup>)(NHR<sup>22</sup>), -JNR<sup>9</sup>P(O)(OR<sup>21</sup>)(OR<sup>22</sup>), -JC(S)R<sup>21</sup>, -JNR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -JNR<sup>9</sup>S(O)NR<sup>10</sup>R<sup>22</sup>, -JNR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>22</sup>, -JSO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>COR<sup>22</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -JSO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -JNR<sup>21</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -JC(O)NR<sup>21</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -JC(NH<sub>2</sub>)NCN, -JC(NH<sub>2</sub>)NR<sup>22</sup>, -JC(NH<sub>2</sub>)NS(O)<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -JOC(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -JOC(O)NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, -JNR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>10</sup>, -JNR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>23</sup>, -JNR<sup>21</sup>OC(O)R<sup>22</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>C(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -JNR<sup>9</sup>C(O)R<sup>21</sup>, -JC(O)R<sup>21</sup>, -JNR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -JNR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>23</sup>, -JNR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, -CCR<sup>21</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OC(O)R<sup>21</sup>, -JC(O)OR<sup>23</sup>, -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알킬 R<sup>23</sup> 또는 -J파라사이클로판이고;

[0759] J가 각각의 경우 독립적으로 공유 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알켄일렌 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알킬일렌으로부터 선택되고;

[0760] R<sup>21</sup> 및 R<sup>22</sup>가 각각의 경우 독립적으로 수소, 하이드록실, 시아노, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, (페닐)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬OC(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 혼합원자를 갖는 (4- 내지 7-원 혼합로사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 혼합원자를 갖는 (5- 또는 6-원 불포화 또는 방향족 혼합로사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬로부터 선택되고;

[0761] R<sup>23</sup>이 각각의 경우 독립적으로 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, (페닐)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 혼합원자를 갖는 (4- 내지 7-원 혼합로사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 혼합원자를 갖는 (5- 또는 6-원 불포화 또는 방향족 혼합로사이클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬로부터 선택되고;

- [0762]  $R^{24}$  및  $R^{25}$ 가 이들이 부착된 질소와 함께 4- 내지 7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 기, 또는 융합 고리, 스피로 고리 또는 가교 고리를 갖는 6- 내지 10-원 바이사이클릭 헤�테로사이클로알킬 기를 형성하되;
- [0763] 상기 (s)가 각각 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노, 옥소,  $-B(OH)_2$ ,  $-Si(CH_3)_3$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $-C_0-C_2$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_4$ 알킬아미노),  $C_1-C_6$ 알킬에스터,  $C_1-C_4$ 알킬아미노,  $C_1-C_4$ 하이드록시알킬,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있는
- [0764] 실시양태를 추가로 포함한다.
- [0765] (r) 본원은
- [0766]  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 하나가 수소, 하이드록실, 할로겐, 메틸 또는 메톡시이고;  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 다른 하나가 독립적으로 (s)로부터 선택되고, (s)가  $C_2-C_6$ 알킬일,  $-C_2-C_6$ 알킬일 $R^{23}$ ,  $C_2-C_6$ 알칸오일,  $-JC_3-C_7$ 사이클로알킬,  $-JC(O)NR^{9}R^{23}$ ,  $-C(O)(CH_2)_{1-4}S(O)R^{21}$ ,  $-JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ ,  $-JOP(O)(OR^{21})R^{22}$ ,  $-JP(O)(OR^{21})R^{22}$ ,  $-JOP(O)R^{21}R^{22}$ ,  $-JP(O)R^{21}R^{22}$ ,  $-JNR^{21}SO_2R^{22}$ ,  $-JNR^{21}SO_2R^{22}$ ,  $-JC(O)NR^{21}SO_2R^{22}$ ,  $-JC(NH_2)NCN$ ,  $-JC(NH_2)NR^{22}$ ,  $-JC(NH_2)NS(O)R^{22}$ ,  $-JOC(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-JOC(O)NR^{24}R^{25}$ ,  $-JNR^9C(O)OR^{10}$ ,  $-JNR^9C(O)OR^{23}$ ,  $-JNR^{21}OC(O)R^{22}$ ,  $-JC(O)R^{21}$ ,  $-JNR^9C(O)NR^{9,10}$ ,  $-JNR^9C(O)NR^{10,23}$ ,  $-JNR^9C(O)NR^{24,25}$  또는  $-J$ 파라사이클로판이고;
- [0767] J가 각각의 경우 독립적으로 공유 결합,  $C_1-C_4$ 알킬렌,  $C_2-C_4$ 알켄일렌 및  $C_2-C_4$ 알킬일렌으로부터 선택되고;
- [0768]  $R^{21}$  및  $R^{22}$ 가 각각의 경우 독립적으로 수소, 하이드록실, 시아노, 아미노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시, ( $C_3-C_7$ 사이클로알킬) $C_0-C_4$ 알킬, (페닐) $C_0-C_4$ 알킬,  $-C_1-C_4$ 알킬 $OC(O)OC_1-C_6$ 알킬,  $-C_1-C_4$ 알킬 $OC(O)C_1-C_6$ 알킬,  $-C_1-C_4$ 알킬 $C(O)OC_1-C_6$ 알킬, (파롤리딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (모폴린일) $C_0-C_4$ 알킬, (티오모폴린일) $C_0-C_4$ 알킬, (피페리딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (파페라진일) $C_0-C_4$ 알킬, (테트라하이드로퓨라닐) $C_0-C_4$ 알킬, (파라졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (티아졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (트라이아졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (테트라졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (이미다졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (옥사졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (퓨라닐) $C_0-C_4$ 알킬, (파리딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (파리미딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (파라진일) $C_0-C_4$ 알킬, (파리디진일) $C_0-C_4$ 알킬 및 (테트라하이드로파리딘일) $C_0-C_4$ 알킬로부터 선택되고;
- [0769]  $R^{23}$  Ⓛ 각각의 경우 독립적으로 ( $C_3-C_7$ 사이클로알킬) $C_0-C_4$ 알킬, (페닐) $C_0-C_4$ 알킬, (파롤리딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (모폴린일) $C_0-C_4$ 알킬, (티오모폴린일) $C_0-C_4$ 알킬, (피페리딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (파페라진일) $C_0-C_4$ 알킬, (테트라하이드로퓨라닐) $C_0-C_4$ 알킬, (파라졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (티아졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (트라이아졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (테트라졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (이미다졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (옥사졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (퓨라닐) $C_0-C_4$ 알킬, (파리딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (파리미딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (파라진일) $C_0-C_4$ 알킬, (파리디진일) $C_0-C_4$ 알킬 및 (테트라하이드로파리딘일) $C_0-C_4$ 알킬로부터 선택되고;
- [0770]  $R^{24}$  및  $R^{25}$ 가 이들이 부착된 질소와 함께 파롤리딘일, 파페라진일, 피페리딘일 또는 모폴린일 기를 형성하고, 이들 각각이 메틸렌 또는 에틸렌 기 또는 스피로에 의해  $C_3-C_5$ 사이클로알킬 기에 임의적으로 가교되고;
- [0771] 상기 (s)가 각각 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노, 옥소,  $-B(OH)_2$ ,  $-Si(CH_3)_3$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $-C_0-C_2$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_4$ 알킬아미노),  $C_1-C_6$ 알킬에스터,  $C_1-C_4$ 알킬아미노,  $C_1-C_4$ 하이드록시알킬,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있는
- [0772] 화합물 및 염을 포함한다.
- [0773] 본원은

- [0774]  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 하나가 수소, 하이드록실, 할로겐, 메틸 또는 메톡시이고;  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 다른 하나가 (s)로부터 선택되고, (s)가  $-JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ ,  $-JOP(O)(OR^{21})R^{22}$ ,  $-JP(O)(OR^{21})^{22}$ ,  $-JOP(O)R^{21}R^{22}$  또는  $-JP(O)R^{21}R^{22}$ 이고;
- [0775] J가 각각의 경우 독립적으로 공유 결합,  $C_1-C_4$ 알킬렌,  $C_2-C_4$ 알켄일렌 및  $C_2-C_4$ 알킨일렌으로부터 선택되고;
- [0776]  $R^{21}$  및  $R^{22}$ 가 각각의 경우 독립적으로 수소, 하이드록실, 시아노, 아미노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $(C_3-C_7$ 사이클로알킬 $)C_0-C_4$ 알킬, (페닐) $C_0-C_4$ 알킬,  $-C_1-C_4$ 알킬 $OC(O)OC_1-C_6$ 알킬,  $-C_1-C_4$ 알킬 $OC(O)C_1-C_6$ 알킬 및  $-C_1-C_4$ 알킬 $C(O)OC_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;
- [0777] 상기 (s)가 각각 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노, 옥소,  $-B(OH)_2$ ,  $-Si(CH_3)_3$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $-C_0-C_2$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_4$ 알킬아미노),  $C_1-C_6$ 알킬에스터,  $C_1-C_4$ 알킬아미노,  $C_1-C_4$ 하이드록시알킬,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있는
- [0778] 화합물 및 염을 포함한다.
- [0779] 본원은
- [0780]  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 하나가 수소, 하이드록실, 할로겐, 메틸 또는 메톡시이고;  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 다른 하나가  $-C_2-C_6$ 알킨일  $R^{23}$ 이고;
- [0781]  $R^{23}$ 이  $(C_3-C_7$ 사이클로알킬 $)C_0-C_4$ 알킬, (페닐) $C_0-C_4$ 알킬, (페롤리딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (모폴린일) $C_0-C_4$ 알킬, (티오모폴린일) $C_0-C_4$ 알킬, (페페리딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (페페라진일) $C_0-C_4$ 알킬, (테트라하이드로퓨라닐) $C_0-C_4$ 알킬, (페라졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (티아졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (트라이아졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (테트라졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (이미다졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (옥사졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (퓨라닐) $C_0-C_4$ 알킬, (페리딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (페리미딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (페라진일) $C_0-C_4$ 알킬, (페리디진일) $C_0-C_4$ 알킬 및 (테트라하이드로페리딘일) $C_0-C_4$ 알킬로부터 선택되고; 이들이 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노, 옥소,  $-B(OH)_2$ ,  $-Si(CH_3)_3$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $-C_0-C_2$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_4$ 알킬아미노),  $C_1-C_6$ 알킬에스터,  $C_1-C_4$ 알킬아미노,  $C_1-C_4$ 하이드록시알킬,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있는
- [0782] 화합물 및 염을 포함한다.
- [0783] 본원은
- [0784]  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 하나가 수소, 하이드록실, 할로겐, 메틸 또는 메톡시이고;  $R^{12}$  및  $R^{13}$  중 다른 하나가 (s)로부터 선택되고, (s)가  $-JNR^9C(O)OR^{10}$ ,  $-JNR^9C(O)OR^{23}$ ,  $-JOC(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $JOC(O)NR^{24}R^{25}$ ,  $JNR^9C(O)NR^{10}R^{23}$  및  $-JNR^9C(O)NR^{24}R^{25}$ 로부터 선택되고;
- [0785]  $R^{21}$  및  $R^{22}$ 가 각각의 경우 독립적으로 수소, 하이드록실, 시아노, 아미노,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $(C_3-C_7$ 사이클로알킬 $)C_0-C_4$ 알킬, (페닐) $C_0-C_4$ 알킬,  $-C_1-C_4$ 알킬 $OC(O)OC_1-C_6$ 알킬,  $-C_1-C_4$ 알킬 $OC(O)C_1-C_6$ 알킬,  $-C_1-C_4$ 알킬 $OC_1-C_6$ 알킬, (페롤리딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (모폴린일) $C_0-C_4$ 알킬, (티오모폴린일) $C_0-C_4$ 알킬, (페페리딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (페페라진일) $C_0-C_4$ 알킬, (테트라하이드로퓨라닐) $C_0-C_4$ 알킬, (페라졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (티아졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (트라이아졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (테트라졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (이미다졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (옥사졸일) $C_0-C_4$ 알킬, (퓨라닐) $C_0-C_4$ 알킬, (페리딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (페리미딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (페라진일) $C_0-C_4$ 알킬, (페리디진일) $C_0-C_4$ 알킬 및 (테트라하이드로페리딘일) $C_0-C_4$ 알킬로부터 선택되고;
- [0786]  $R^{23}$ 이 각각의 경우 독립적으로  $(C_3-C_7$ 사이클로알킬 $)C_0-C_4$ 알킬, (페닐) $C_0-C_4$ 알킬, (페롤리딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (모폴린일) $C_0-C_4$ 알킬, (티오모폴린일) $C_0-C_4$ 알킬, (페페리딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (페페라진일) $C_0-C_4$ 알킬, (페리미딘일) $C_0-C_4$ 알킬, (페리디진일) $C_0-C_4$ 알킬 및 (테트라하이드로페리딘일) $C_0-C_4$ 알킬로부터 선택되고;

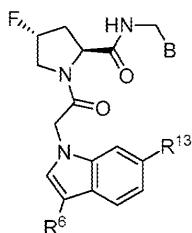
일)  $C_0-C_4$ 알킬, (티오모폴린일)  $C_0-C_4$ 알킬, (피페리딘일)  $C_0-C_4$ 알킬, (피페라진일)  $C_0-C_4$ 알킬, (테트라하이드로퓨라닐)  $C_0-C_4$ 알킬, (파라졸일)  $C_0-C_4$ 알킬, (티아졸일)  $C_0-C_4$ 알킬, (트라이아졸일)  $C_0-C_4$ 알킬, (테트라졸일)  $C_0-C_4$ 알킬, (이미다졸일)  $C_0-C_4$ 알킬, (옥사졸일)  $C_0-C_4$ 알킬, (퓨라닐)  $C_0-C_4$ 알킬, (파리딘일)  $C_0-C_4$ 알킬, (파리미딘일)  $C_0-C_4$ 알킬, (파라진일)  $C_0-C_4$ 알킬, (파리디진일)  $C_0-C_4$ 알킬 및 (테트라하이드로파리딘일)  $C_0-C_4$ 알킬로부터 선택되고;

[0787]  $R^{24}$  및  $R^{25}$ 가 이들이 부착된 질소와 함께 파롤리딘일, 피페라진일, 피페리딘일 또는 모폴린일 기를 형성하고, 이들 각각이 메틸렌 또는 에틸렌 기 또는 스피로에 의해  $C_3-C_5$ 사이클로알킬 기에 임의적으로 가교되고; 각각의 (s)가 할로젠, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노, 옥소,  $-B(OH)_2$ ,  $-Si(CH_3)_3$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $-C_0-C_2$ 알킬(모노- 및 다이- $C_1-C_4$ 알킬아미노),  $C_1-C_6$ 알킬에스터,  $C_1-C_4$ 알킬아미노,  $C_1-C_4$ 하이드록시알킬,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있는

[0788] 화합물 및 염을 포함한다.

[0789] 본원은 하기 화학식 IA의 화합물 및 염을 포함한다:

[0790] 화학식 IA



[0791]

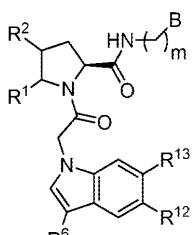
[0792] 상기 식에서,

[0793] B는 이러한 변수에 대해 본원에 설명된 임의의 정의를 가질 수 있다.

[0794] 특정 실시양태에서, B는 2-플루오로-3-클로로페닐 또는 2-플루오로-3-트라이플루오로메톡시-페닐이다. 이러한 화합물의 예는 표 1에 제시된 화합물을 포함한다. 표 1에 제시된 임의의 화합물에서, 2-플루오로-3-클로로-페닐 기는 2-플루오로-3-트라이플루오로메톡시-페닐에 의해 대체될 수 있다.

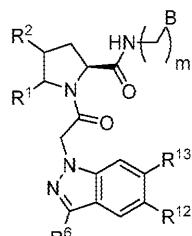
[0795] 본원은 하기 화학식 IB, IC 및 ID의 화합물 및 염을 포함한다:

[0796] 화학식 IB



[0797]

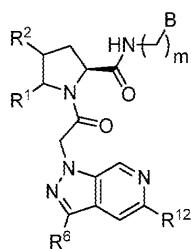
[0798] 화학식 IC



[0799]

[0800]

화학식 ID



[0801]

[0802] 화학식 IB, IC 및 ID에서, 변수는 안정한 화합물을 생성하는 본원에 설명된 임의의 정의를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 하기 조건이 화학식 IB, IC 및 ID에 적용된다.

[0803]

R<sup>1</sup>은 수소이고, R<sup>2</sup>는 플루오로이다.

[0804]

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 결합하여 3-원 고리를 형성한다.

[0805]

m은 0이다.

[0806]

B는 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알콕시 또는 트라이플루오로메틸로 임의적으로 치환된 피리딜이다.

[0807]

B는 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>알콕시, 트라이플루오로메틸 및 임의적으로 치환된 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개 치환기로 치환된 페닐이다.

[0808]

R<sup>13</sup>은 수소이고, R<sup>12</sup>는 -NHC(O)NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>이다.

[0809]

R<sup>13</sup>은 수소이고, R<sup>12</sup>는 -CCR<sup>23</sup>이다.

[0810]

R<sup>13</sup>은 수소이고, R<sup>12</sup>는 -NHC(O)NHR<sup>23</sup>이다.

[0811]

R<sup>13</sup>은 수소이고, R<sup>12</sup>는 -C(O)R<sup>23</sup>이다.

[0812]

본 명세서는 본 발명의 실시양태를 참고하여 기술되었다. 그러나, 당업자는 다양한 개질 및 변화가 하기 청구 범위에 제시된 본 발명의 범주를 벗어남이 없이 수행될 수 있음을 인식한다. 따라서, 명세서는 제한적인 의미가 아니라 설명적인 것으로 간주되어야 하고, 이러한 모든 개질은 본 발명의 범주에 포함되는 것으로 의도된다.