



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0119582
(43) 공개일자 2018년11월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 209/24</i> (2006.01) <i>A61K 31/404</i> (2006.01) <i>C07D 471/04</i> (2006.01) <i>C07D 487/04</i> (2006.01)	(71) 출원인 파맥시스 엘티디 호주 2086 뉴 사우스 웨일즈 프렌치스 포레스트 로드보로우 로드 20
(52) CPC특허분류 <i>C07D 209/24</i> (2013.01) <i>A61K 31/404</i> (2013.01)	(72) 발명자 핀드레이 이반 토마스 호주, 뉴 사우스 웨일즈 2086, 프렌치스 포레스트, 20 로드보로우 로드 터너 크레이그 이반 (뒷면에 계속)
(21) 출원번호 10-2018-7024804	(74) 대리인 손민
(22) 출원일자(국제) 2017년02월10일 심사청구일자 없음	
(85) 번역문제출일자 2018년08월28일	
(86) 국제출원번호 PCT/AU2017/000040	
(87) 국제공개번호 WO 2017/136871 국제공개일자 2017년08월17일	
(30) 우선권주장 2016900478 2016년02월12일 오스트레일리아(AU) 2016902593 2016년07월01일 오스트레일리아(AU)	

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 라이실 옥시다제의 인돌 및 아자인돌 할로알릴아민 유도체 억제제 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 특정 아민 옥시다제 효소를 억제할 수 있는 신규한 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은 인간 대상체 뿐만 아니라 애완동물 및 가축에서 다양한 적응증, 예를 들어, 섬유증, 암 및/또는 혈관신생의 치료에 유용하다. 또한, 본 발명은 이들 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 뿐만 아니라 그의 다양한 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 471/04 (2013.01)

C07D 487/04 (2013.01)

(72) 발명자

데오드하 만다르

호주, 뉴 사우스 웨일즈 2086, 프렌치스 포레스트,
20 로드보로우 로드

풋 조나단 스튜어트

호주, 뉴 사우스 웨일즈 2086, 프렌치스 포레스트,
20 로드보로우 로드

자로리맥 울프강

호주, 뉴 사우스 웨일즈 2086, 프렌치스 포레스트,
20 로드보로우 로드

조우 웬빈

호주, 뉴 사우스 웨일즈 2086, 프렌치스 포레스트,
20 로드보로우 로드

로버트슨 알란 던컨

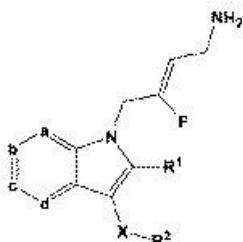
호주, 뉴 사우스 웨일즈 2074, 와라위, 12 체리 스
트리트

명세서

청구범위

청구항 1

식 I의 화합물:



식 I

또는 이의 입체이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 다형 형태, 용매화물, 호변이성질체 형태 또는 전구약물: 식 중:

a는 N 또는 CR³이고;

b는 N 또는 CR⁴이고;

c는 N 또는 CR⁵이고;

d는 N 또는 CR⁶이고;

그리고 a, b, c 및 d 중 0 내지 2개는 N이고;

X는 O 또는 -(CHR⁷)_m-O]이고;

m은 1 또는 2이고;

R¹은 수소, 할로겐, C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, -O-C₁₋₆알킬, -O-C₃₋₇사이클로알킬, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰ 및 -NR⁹C(O)R¹¹로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C₁₋₆알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C₁₋₆알킬 및 C₃₋₇사이클로알킬은 할로겐, -OH, -SH, -C₁₋₃알킬, -O-C₁₋₃알킬, -CF₃, -CH₂CF₃, 및 -O-CF₃으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

R²은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R²은 하나 이상의 R¹²에 의해 선택적으로 치환되고;

R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, -O-C₁₋₆알킬, -O-C₃₋₇사이클로알킬, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)R¹¹, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O₂)R¹¹, 테트라졸 및 옥사디아졸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C₁₋₆알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C₁₋₆알킬 및 C₃₋₇사이클로알킬은 할로겐, -OH, -SH, -C₁₋₃알킬, -O-C₁₋₃알킬, -CF₃, -CH₂CF₃, 및 -O-CF₃으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

각각의 R⁷은 수소, 하이드록실 및 C₁₋₃알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R⁸은 수소, C₁₋₆알킬, 및 C₃₋₇사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C₁₋₆알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C₁₋₆알킬 및 C₃₋₇사이클로알킬은 할로겐, -OH, -SH, -C₁₋₃알킬, -O-C₁₋₃알킬, -CF₃, -CH₂CF₃,

및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

R^9 및 R^{10} 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는

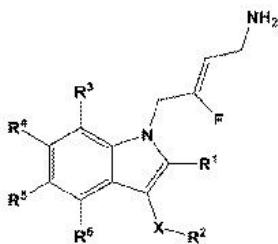
R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 멤버로서 0 내지 2종의 추가의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성하고;

R^{11} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

R^{12} 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$ 및 $-S(O_2)R^{11}$ 으로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 하기 식 Ia로 표시되는 화합물:



식 Ia

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물: 식 중:

X 는 0 또는 $-(CHR^7)_m-\circ]$ 고;

m 은 1 또는 2이고;

R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 및 $-NR^9C(O)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

R^2 은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R^2 은 하나 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환되고;

R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, 테트라졸 및 옥사디아졸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄

알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

각각의 R^7 은 수소, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

R^9 및 R^{10} 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는

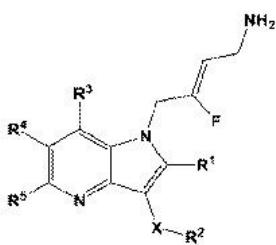
R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 맴버로서 0 내지 2종의 추가의 해테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성하고;

R^{11} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

R^{12} 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$ 및 $-S(O_2)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 하기 식 Ib로 표시되는 화합물:



식 Ib

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물: 식 중:

X 는 0 또는 $-(CHR^7)_m-$ 이고;

m 은 1 또는 2이고;

R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 및 $-NR^9C(O)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으

로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

R^2 은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R^2 은 하나 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환되고;

R^3 , R^4 및 R^5 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, 테트라졸 및 옥사디아졸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

각각의 R^7 은 수소, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

R^9 및 R^{10} 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는

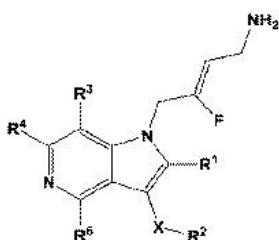
R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 멤버로서 0 내지 2종의 추가의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성하고;

R^{11} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

R^{12} 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$ 및 $-S(O_2)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 하기 식 Ic로 표시되는, 화합물:



식 Ic

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물;

식 중:

X는 0 또는 $-(CHR^7)_m-\circ]$ 고;

m은 1 또는 2이고;

R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 및 $-NR^9C(O)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

R^2 은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R^2 은 하나 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환되고;

R^3 , R^4 및 R^6 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, 테트라졸 및 옥사디아졸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

각각의 R^7 은 수소, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

R^9 및 R^{10} 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는

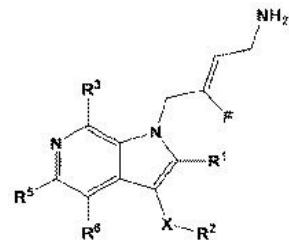
R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 맴버로서 0 내지 2종의 추가의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성하고;

R^{11} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

R^{12} 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $S(O)R^{11}$ 및 $-S(O_2)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 하기 식 Id로 표시되는 화합물:



식 Id

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물;

식 중:

X는 0 또는 $-(\text{CH}_2\text{R}^7)_m-\text{O}-$ 고;

m은 1 또는 2이고;

R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ 사이클로알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 및 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

R^2 은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R^2 은 하나 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환되고;

R^3 , R^5 및 R^6 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ 사이클로알킬, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{11}$, 테트라졸 및 옥사디아졸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

각각의 R^7 은 수소, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

R^9 및 R^{10} 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는

R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 멤버로서 0 내지 2종의 추가의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성하고;

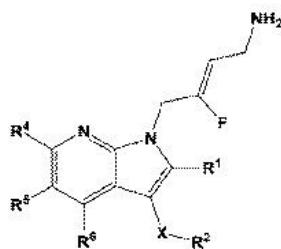
R^{11} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄

알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로젠, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

R^{12} 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $S(O)R^{11}$ 및 $-S(O_2)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로젠, $-OH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 하기 식 Ie로 표시되는 화합물:



식 Ie

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물;

식 중:

X 는 0 또는 $-(CHR^7)_m-\circ]$ 고;

m 은 1 또는 2이고;

R^1 은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 및 $-NR^9C(O)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로젠, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

R^2 은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R^2 은 하나 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환되고;

R^4 , R^5 및 R^6 각각은 수소, 할로젠, 하이드록실, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, 테트라졸 및 옥사디아졸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로젠, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

각각의 R^7 은 수소, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로젠, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

R^9 및 R^{10} 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는

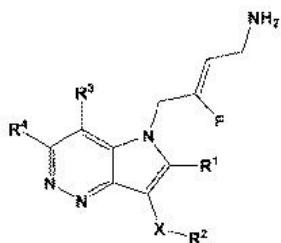
R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 멤버로서 0 내지 2종의 추가의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성하고;

R^{11} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

R^{12} 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $S(O)R^{11}$ 및 $-S(O_2)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 하기 식 If로 표시되는 화합물:



식 If

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물;

식 중:

X 는 0 또는 $-(CHR^7)_m-\circ]$ 고;

m 은 1 또는 2이고;

R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 및 $-NR^9C(O)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

R^2 은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R^2 은 하나 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환되고;

R^3 및 R^4 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, 테트라졸 및 옥사디아졸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고;

각각의 C₁₋₆알킬 및 C₃₋₇사이클로알킬은 할로겐, -OH, -SH, -C₁₋₃알킬, -O-C₁₋₃알킬, -CF₃, -CH₂CF₃, 및 -O-CF₃으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

각각의 R⁷은 수소, 하이드록실 및 C₁₋₃알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R⁸은 수소, C₁₋₆알킬, 및 C₃₋₇사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C₁₋₆알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C₁₋₆알킬 및 C₃₋₇사이클로알킬은 할로겐, -OH, -SH, -C₁₋₃알킬, -O-C₁₋₃알킬, -CF₃, -CH₂CF₃, 및 -O-CF₃으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

R⁹ 및 R¹⁰은 수소, C₁₋₆알킬 및 C₃₋₇사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C₁₋₆알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C₁₋₆알킬 및 C₃₋₇사이클로알킬은 할로겐, -OH, -SH, -C₁₋₃알킬, -O-C₁₋₃알킬, -CF₃, -CH₂CF₃, 및 -O-CF₃으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는

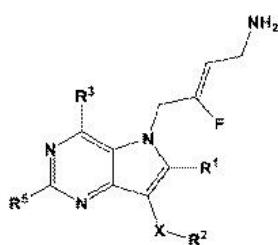
R⁹ 및 R¹⁰은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 멤버로서 0 내지 2종의 추가의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성하고;

R¹¹은 C₁₋₆알킬 및 C₃₋₇사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C₁₋₆알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C₁₋₆알킬 및 C₃₋₇사이클로알킬은 할로겐, -OH, -SH, -C₁₋₃알킬, -O-C₁₋₃알킬, -CF₃, -CH₂CF₃, 및 -O-CF₃로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

R¹²은 할로겐, C₁₋₆알킬, -O-C₁₋₆알킬, -S-C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, -O-C₃₋₇사이클로알킬, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)R¹¹, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, S(O)R¹¹ 및 -S(O₂)R¹¹로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C₁₋₆알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C₁₋₆알킬 및 C₃₋₇사이클로알킬은 할로겐, -OH, -SH, -C₁₋₃알킬, -O-C₁₋₃알킬, -CF₃, -CH₂CF₃, 및 -O-CF₃로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 하기 식 Ig로 표시되는 화합물:



식 Ig

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물;

식 중:

X는 0 또는 -(CH₂R⁷)_m-이고;

m은 1 또는 2이고;

R¹은 수소, 할로겐, C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, -O-C₁₋₆알킬, -O-C₃₋₇사이클로알킬, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰ 및 -NR⁹C(O)R¹¹로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C₁₋₆알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C₁₋₆알

킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

R^2 은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R^2 은 하나 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환되고;

R^3 및 R^5 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, 테트라졸 및 옥사디아졸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

각각의 R^7 은 수소, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

R^9 및 R^{10} 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는

R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 멤버로서 0 내지 2종의 추가의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성하고;

R^{11} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

R^{12} 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $S(O)R^{11}$ 및 $-S(O_2)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, R^2 은 페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 및 5-피리미디닐로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^2 은 하나 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 10

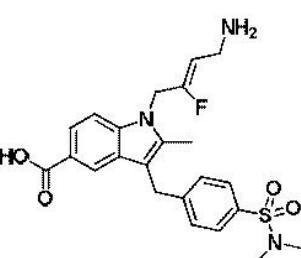
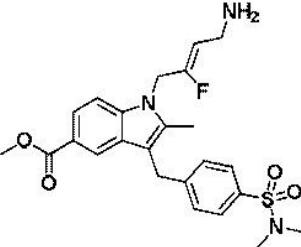
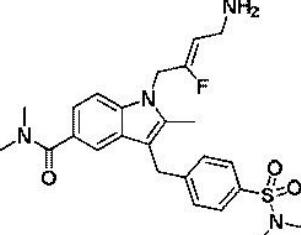
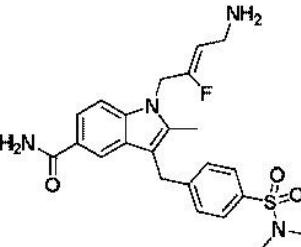
청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, m 은 1이고 R^7 은 수소인, 화합물.

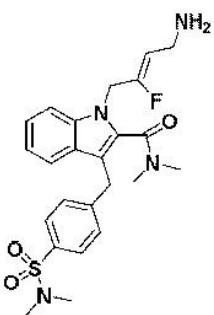
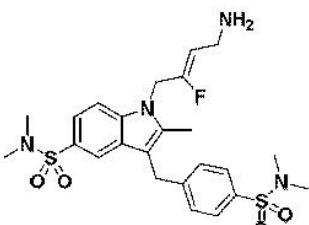
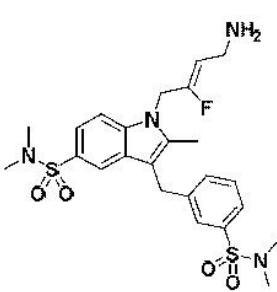
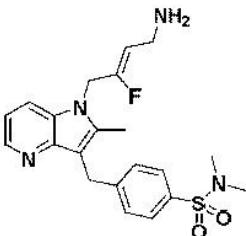
청구항 11

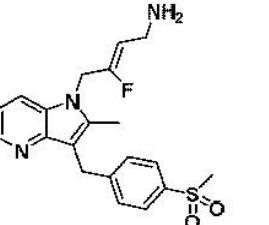
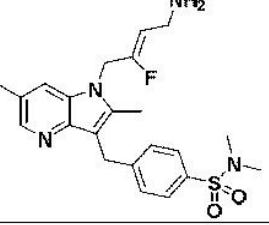
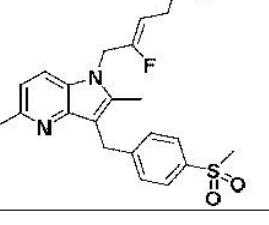
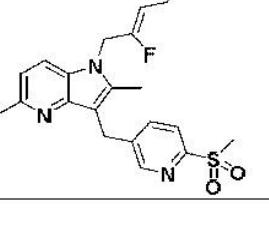
청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시이소프로필, 클로로 및 $-C(O)N(CH_3)_2$ 으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물.

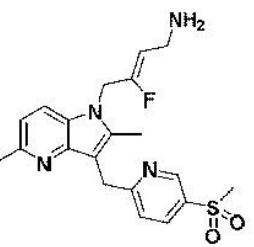
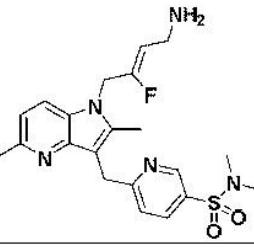
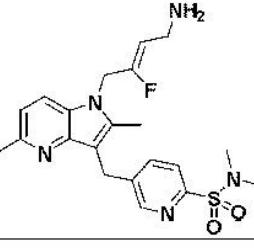
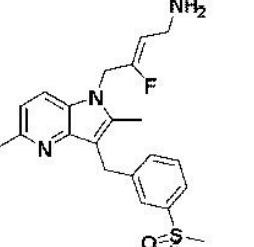
청구항 12

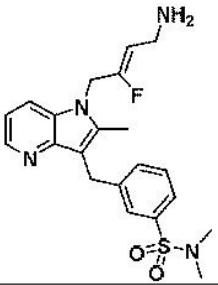
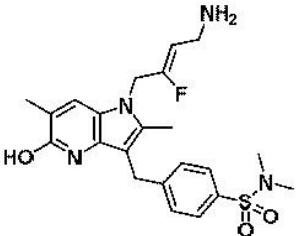
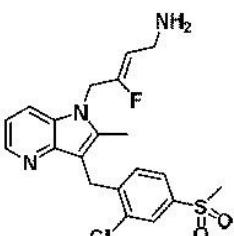
청구항 1에 있어서, 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물:

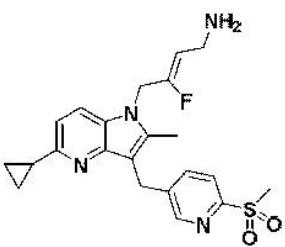
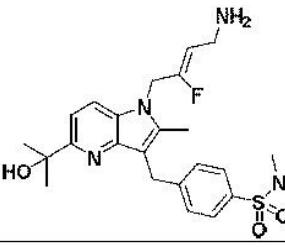
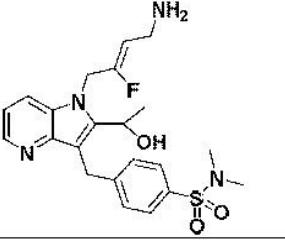
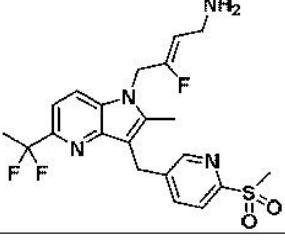
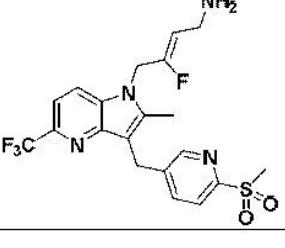
1		(Z)-1-(4-아미노-2-풀루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-디메틸설파모일)벤질)-2-메틸-1H-인돌-5-카복실산
2		(Z)-메틸 1-(4-아미노-2-풀루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-디메틸설파모일)벤질)-2-메틸인돌-5-카복실레이트
3		(Z)-메틸 1-(4-아미노-2-풀루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-디메틸설파모일)벤질)-2-메틸-1H-인돌-5-카복실레이트
4		(Z)-1-(4-아미노-2-풀루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-디메틸설파모일)벤질)-2-메틸-1H-인돌-5-카복사미드

5		(Z)-1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-트리메틸설파모일)벤질)-N,N-트리메틸-1H-인돌-2-카복사미드
6		(Z)-1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-트리메틸설파모일)벤질)-N,N,N2-트리메틸-1H-인돌-5-설판아미드
7		(Z)-1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(3-(N,N-트리메틸설파모일)벤질)-N,N,N2-트리메틸-1H-인돌-5-설판아미드
8		(Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-메틸-1H-카роб로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸)-N,N-트리메틸벤젠설판아미드

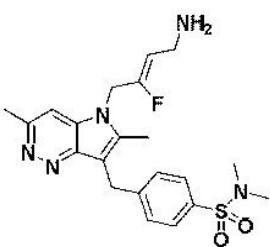
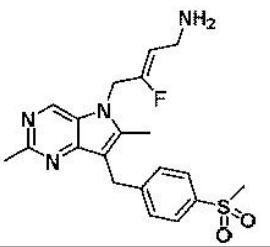
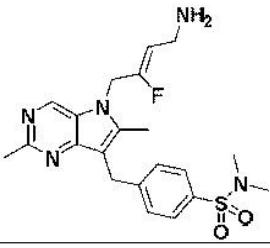
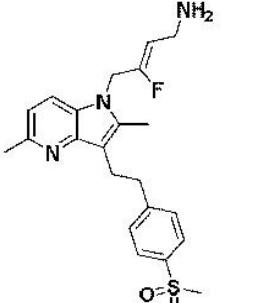
9		(Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2,5-디메틸-1H-페닐로[3,2-b]페리안-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤zen설폰아미드
10		(Z)-3-플루오로-4-(2-메틸-3-(4-(메틸설포닐)벤질)-1H-페닐로[3,2-b]페리안-3-일)부트-2-엔-1-아민
11		(Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2,6-디메틸-1H-페닐로[3,2-b]페리안-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤zen설폰아미드
12		(Z)-4-(2,5-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)벤질)-1H-페닐로[3,2-b]페리안-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민
13		(Z)-4-(2,5-디메틸-3-((6-(메틸설포닐)페리안-3-일)메틸)-1H-페닐로[3,2-b]페리안-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민

14		(Z)-4-(2,5-二(2-氟-2-丙烯基)-3-((5-氟-2-丙烯基)-2-丙基)-1H-吡咯-3-基)-3-氟-2-丙烯基-2-丙基-1-氨基-1-丙烯-1-氧化物
15		(Z)-6-((1-(4-氨基-2-丙烯基)-2-丙基-1H-吡咯-3-基)-2-丙基-1-氨基-2-丙基-1-丙烯-1-氧化物
16		(Z)-5-((1-(4-氨基-2-丙烯基)-2-丙基-1H-吡咯-3-基)-2-丙基-1-氨基-2-丙基-1-丙烯-1-氧化物
17		(Z)-4-(2,5-二(3-(2-丙基-1-丙烯-1-氧化物)-2-丙基-1-氨基-2-丙基-1-丙烯-1-氧化物)-1H-吡咯-3-基)-3-氟-2-丙烯基-2-丙基-1-氨基-1-丙烯-1-氧化物

18		(Z)-3-((1-(4-아미)노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-메틸-1H-페놀로[3,2-b]페리딘-3-일)메틸-N,N-디메틸벤zen설플온아미드
19		(Z)-4-((1-(4-아미)노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-5-하이드록시-2,6-디메틸-1H-페놀로[3,2-b]페리딘-3-일)메틸-N,N-디메틸벤zen설플온아미드
20		(Z)-4-(3-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)벤질)-2-메틸-1H-페놀로[3,2-b]페리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민
21		(Z)-4-((1-(4-아미)노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-메틸-1H-인돌-3-일)옥시)-N,N-디메틸벤zen설플온아미드

27		(Z)-4-(5-사이클로프로필-2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)파리딘-3-일)메틸)-1H-파울로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민
28		(Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸-1H-파울로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설플론아미드
29		(Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-(1-하이드록시에틸)-1H-파울로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤zen설플론아미드
30		(Z)-4-(5-(1,1-디플루오로에틸)-2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)파리딘-3-일)메틸)-1H-파울로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민
31		(Z)-3-플루오로-4-(2-메틸-3-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)-1H-파울로[3,2-b]파리딘-1-일)부트-2-엔-1-아민

32		(Z)-4-((1-(4-아민오부트-2-엔-1-일)-2-메틸-1H-페놀로[3.2-c]페리단-3-일)페닐)-N,N-디메틸벤젠설플온아미드
33		(Z)-3-풀루오로-4-(2-아민소프로필-3-(4-(메틸설플온)벤질)-1H-페놀로[3.2-b]페리단-1-일)부트-2-엔-1-아민
34		(Z)-3-풀루오로-4-(2-메틸-3-(2-메틸-4-(메틸설플온)벤질)-1H-페놀로[3.2-b]페리단-1-일)부트-2-엔-1-아민
35		(Z)-4-(3-(3-풀루오로-4-(메틸설플온)벤질)-2-메틸-1H-페놀로[3.2-b]페리단-1-일)-3-풀루오로부트-2-엔-1-아민
36		(Z)-4-(2,6-디메틸-3-(4-(메틸설플온)벤질)-1H-페놀로[3.2-c]페리단-1-일)-3-풀루오로부트-2-엔-1-아민

37		(Z)-4-((5-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3,6-디메틸-5H-파이咯로[3,2-c]파리다진-7-일)메틸)-N,N-디메틸벤zen설플론아미드
38		(Z)-4-(2,6-디메틸-7-(4-(메틸설포닐)벤질)-5H-파이咯로[3,2-d]파리다진-5-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민
39		(Z)-4-((5-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2,6-디메틸-5H-파이咯로[3,2-d]파리다진-7-일)메틸)-N,N-디메틸벤zen설플론아미드
40		(Z)-4-(2,5-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)벤에틸)-1H-파이咯로[3,2-b]파리다진-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민

41		(Z)-3-풀루오로-4-(2-이소프로필-3-((6-이소프로필설피닐)파리딘-3-일)메틸)-1H-파톨로[3,2-b]파리딘-1-일)부트-2-엔-1-아민
42		(Z)-(1-(4-아미노-2-풀루오로부트-2-엔-1-일)-2-이소프로필-1H-파톨로[3,2-b]파리딘-3-일)(6-(메틸설피닐)파리딘-3-일)메탄올
43		(Z)-4-(3-((6-(에틸설피닐)파리딘-3-일)메틸)-2-이소프로필-1H-파톨로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-풀루오로부트-2-엔-1-아민
44		(Z)-4-(3-((6-(사이클로프로필설피닐)파리딘-3-일)메틸)-2-이소프로필-1H-파톨로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-풀루오로부트-2-엔-1-아민

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물.

청구항 13

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 14

억제가 필요한 대상체에서 LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 및 LOXL4의 아민 옥시다제 활성을 억제하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물, 또는 청구항 13에 따른 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 15

LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 및 LOXL4 단백질과 관련된 병태를 치료하는 방법으로서 치료가 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 청구항 1 내지 12 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물, 또는 청구항 13에 따른 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 병태는 간 장애인, 방법.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 상기 간 장애는 담도 폐쇄증, 담즙정체성 간 질환, 만성 간 질환, 비알코올성 지방간염

(NASH), 비-알코올성 지방 간 질환 (NAFLD), 장애 예컨대 간염 또는 대사성 증후군과 관련된 지방간 질환; C형 간염 간염, 알코올성 간 질환, 원발성 담도 간경변증 (PBC), 원발성 경화 담관염 (PSC), 진행성 섬유증, 간 섬유증 및 간경변증으로 인한 간 손상으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 18

청구항 15에 있어서, 상기 병태는 신장 장애인, 방법.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 상기 신장 장애는 신장 섬유증, 신장 섬유증, 급성 신장 손상, 만성 신장 질환, 당뇨병성 신병증, 사구체경화증, 방광요관 역류, 세뇨관간질 신장 섬유증 및 사구체신염으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 20

청구항 15에 있어서, 상기 병태는 심혈관 질환인, 방법.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 상기 심혈관 질환은 죽상경화증, 동맥경화증, 고콜레스테롤혈증, 및 고지혈증으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 22

청구항 15에 있어서, 상기 병태는 섬유증인, 방법.

청구항 23

청구항 22에 있어서, 상기 섬유증은 간 섬유증, 폐 섬유증, 신장 섬유증, 심장 섬유증, 낭포성 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 방사선-유도된 섬유증, 안구 섬유증, 페이로니병 및 경피증으로 구성된 군으로부터 선택되거나, 호흡 질환, 비정상 상처 치유 및 회복, 후-외과 수술, 심장 정지 및 섬유질 물질의 파이 또는 비정상적인 침착 크론병 및 염증성 장 질환을 포함하는 질환과 관련되는 모든 병태와 관련되는, 방법.

청구항 24

청구항 15에 있어서 상기 병태는 암인, 방법.

청구항 25

청구항 24에 있어서, 상기 암은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법: 폐암; 유방암; 결장직장암; 항문암; 췌장암; 전립선암; 난소 암종; 간 및 담관 암종; 식도 암종; 비-호지킨 림프종; 방광 암종; 자궁의 암종; 신경 아교종, 교모세포종, 수질모세포종, 및 뇌의 다른 종양; 골수섬유증, 신장암; 두경부의 암; 위의 암; 다발성 골 수종; 고환암; 생식세포 종양; 신경내분비 종양; 자궁경부암; 구강암, 위장관, 유방, 및 다른 기관의 암양종; 인환 세포 암종; 육종, 섬유육종, 혈관종, 혈관종증, 혈관주위세포종, 의사혈관종 기질 과다형성, 근섬유모세포종, 섬유종증, 염증성 근섬유아세포 종양, 지방종, 혈관지방종, 과립 세포 종양, 신경섬유종, 신경집종, 혈관육종, 지방육종, 횡문근육종, 골육종, 평활근육종 또는 평활근육종을 포함하는 간엽 종양.

청구항 26

청구항 15에 있어서, 상기 병태는 혈관신생인, 방법.

청구항 27

청구항 15 내지 26 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 28

청구항 27에 있어서, 상기 제2 치료제는 항암제, 항-염증제, 항-고혈압 제제, 항-섬유 제제, 항-혈관형성제 및 면역억제제로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 29

LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 및 LOXL4 단백질과 관련된 병태를 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 청구항 1 내지 12 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 특정 아민 옥시다제 효소를 억제할 수 있는 신규한 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은 인간 대상체뿐만 아니라 애완동물 및 가축에서의 다양한 적응증, 예를 들어, 섬유증, 암 및/또는 혈관신생의 치료에 유용하다. 또한, 본 발명은 이들 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 뿐만 아니라 그의 다양한 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 5개의 밀접하게 관련하는 효소의 계열은 섬유성 질환 및 전이암에 연결되어 왔다. 효소는, 기재되는 제1 패밀리 일원 그리고 4개의 밀접하게 관련된 효소, LOX-유사1 (LOXL1), LOXL2, LOXL3, 및 LOXL4인, 라이실 옥시다제 (LOX)에 관련된다 (Kagan H.M. and Li W., Lysyl oxidase: properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell. *J Cell Biochem* 2003; 88: 660-672). 라이실 옥시다제 동종효소는 콜라겐 및 엘라스틴의 공유 가교결합을 개시하는 구리-의존적 아민 옥시다제이다. 라이실 옥시다제 동종효소의 주요 기능은 이웃한 잔기와 자발적으로 반응하는 알데하이드에 라이신 및 하이드록실라이신 아미노산 측쇄의 산화적 탈아미노화에 의해 콜라겐 및 엘라스틴의 가교결합을 용이하게 하는 것이다. 수득한 가교결합된 가닥은 세포외 기질 (ECM) 안정성에 기여한다. 라이실 옥시다제 활성은, 그 중에서도 골격, 폐, 및 심혈관계의 결합 조직의 인장 및 탄성 특징을 유지하는데 필수적이다. LOX의 생합성은 잘 이해되고; 단백질은 세포외 환경 속에 분비되는 50 kDa 전구-효소를 수득하기 위해 일련의 번역후 변형을 겪는 pre-proLOX로서 합성된다. LOX 및 LOXL1에 대하여 뼈 골 형태형성 단백질-1 (BMP-1) 및 다른 프로콜라겐 C-프로테이나제에 의한 단백질분해는 성숙한 및 활성 형태를 방출시킨다. LOXL2, LOXL3 및 LOXL4는 포착체 수용체 시스테인-풍부 단백질 도메인을 함유하고 활성 형태로서 직접적으로 분비된다.

[0003] 라이실 옥시다제 동종효소는 촉매적 보조인자의 성질에 의해 기재되는 플라빈-의존적 및 구리-의존적 옥시다제를 포함하는 아민 옥시다제의 더 큰 그룹에 속한다. 플라빈-의존적 효소는 모노아민 옥시다제-A (MAO-A), MAO-B, 폴리아민 옥시다제 및 라이신 탈메틸효소 (LSD1)을 포함하고, 구리-의존적 효소는 세미카바자이드 감수성 아민 옥시다제 (혈관 접착 단백질-1, SSAO/VAP-1), 망막 아민 옥시다제, 디아민 옥시다제 및 라이실 옥시다제 동종효소를 포함한다. 구리-의존적 아민 옥시다제는 효소 별로 약간 다양한 제2 보조인자를 갖는다. SSAO/VAP-1에서 산화된 티로신 잔기 (TPQ, 퀴논에 산화됨) 이고, 반면에 라이실 옥시다제 동종효소에서 TPQ는 (LTQ를 형성하기 위해) 인접하는 라이신 잔기의 첨가에 의해 추가로 가공되어 왔다; 참고 Kagan, H.M. and Li, W., Lysyl oxidase: Properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell. *J Cell Biochem* 2003; 88: 660-672.

[0004] 라이실 옥시다제 동종효소가 상이한 생체내 발현 패턴을 나타내기 때문에 특정 동종효소가 특정 생물학적 역할을 가질 것 같다. LOX의 촉매적 활성 형태는 세포 항상성에서 LOX의 미정의된 역할의 실재를 시사하는 세포질 및 핵 구획에서 확인되어 왔다. 상당한 연구는 이들 역할을 정의하기 위해 현재 진행중이다. LOX 자체는, 예를 들어, 상피성-간엽 전환 (EMT), 세포 이동, 접착, 전환 및 유전자 조절에서 주요 역할을 한다. LOX 발현/활성의 상이한 패턴은 섬유성 질환, 알츠하이머병 및 다른 신경퇴행성 과정을 포함하는 구별되는 병리적 과정, 뿐만 아니라 종양 진행 및 전이와 관련되어 왔다. 참고, 예를 들어, Woznick, A.R., 등 Lysyl oxidase expression in bronchogenic carcinoma. *Am J Surg* 2005; 189: 297-301. LOXL2의 촉매적 활성 형태는 또한 핵에서 발견될 수 있고 (J Biol Chem. 2013;288: 30000-30008) 히스톤 H3에서 라이신 4를 탈아민화시킬 수 있다 (Mol Cell 2012 46: 369-376).

[0005] 손상후 결합 조직으로 사망한 또는 손상된 세포의 유도된 대체는 진화 내내 보존되는 그리고 외상성 손상, 감염 또는 질환 이후 귀중한 역할을 제공하는 인간에서 가장 확연한 것으로 보이는 생존 기전을 나타낸다. 진행성 흉터는 일부 또는 모든 감염된 장기에 손상된 기능을 야기시키는 더욱 만성 및/또는 반복된 손상 이후 발생할 수

있다. 다양한 원인, 예컨대 만성 감염, 알코올 및 다른 독소에 만성 노출, 자가면역 및 알러지성 반응 또는 방사선- 및 화학요법은 모두 섬유증으로 이어질 수 있다. 이러한 병리적 과정은, 따라서, 바디의 거의 임의의 장기 또는 조직에서 발생할 수 있고, 전형적으로, 염증, 조직 파괴 및 치유가 동시에 발생하는 몇 주 또는 몇 개월 동안 지속하는 상황에서 비롯할 수 있다. 이러한 상황에서, 섬유증은 폐, 간, 피부 및 신장에 가장 빈번하게 영향을 준다.

[0006] 간 섬유증은 혈색소증, 월슨병, 알코올중독, 주혈협충병, 바이러스성 간염, 담관 폐색, 독소에 노출 및 대사성 장애의 합병증으로서 발생한다. 간 섬유증은 정상 간에서의 것과 정성적으로 구별될 수 있는 세포의 기질의 축적을 특징으로 한다. 이러한 섬유증은 간경변, 간부전, 암 및 결국 사망으로 진행할 수 있다. 이것은 하기에서 검토된다: Kagan, H.M. Lysyl oxidase: Mechanism, regulation and relationship to liver fibrosis. *Pathology - Research and Practice* 1994; 190: 910-919.

[0007] 섬유성 조직은 세포의 기질의 축적 또는 섬유성 침착이 맥관구조의 보강 및 심장 조직 자체의 보강을 초래하는 고혈압, 고혈압 심장병, 죽상경화증 및 심근경색증의 결과로서 심장 및 혈관에서 축적할 수 있다. 참고 Lopez, B., 등 Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299: H1-H9.

[0008] 섬유증과 증가된 라이실 옥시다제 활성 사이 강한 관련은 실증되어 왔다. 예를 들어, 랫트 (Siegel, R.C., Chen, K.H. and Acquiar, J.M. Biochemical and immunochemical study of lysyl oxidase in experimental hepatic fibrosis in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1978; 75: 2945-2949)에서, 폐 섬유증의 모델 (Counts, D.F., 등, Collagen lysyl oxidase activity in the lung decreases during bleomycin-induced lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 675-678)에서 동맥 섬유증 (Kagan, H.M., Raghavan, J. and Hollander, W., Changes in aortic lysyl oxidase activity in diet-induced atherosclerosis in the rabbit. *Arteriosclerosis* 1981; 1: 287-291.)에서, 진피 섬유증 (Chanoki, M., 등, Increased expression of lysyl oxidase in skin with scleroderma. *Br J Dermatol* 1995; 133: 710-715)에서 실험적 간 섬유증에서 그리고 랫트 (Di Donato, A., 등, Lysyl oxidase expression and collagen cross-linking during chronic adriamycin nephropathy. *Nephron* 1997; 76: 192-200)에서 아드리아마이신-유도된 신장 섬유증에서. 인간 질환의 이들 실험적 모델 중에, 효소 활성에서 가장 놀라운 증가는 CCl₄-유도된 간 섬유증의 랫트 모델에서 보여진다. 이들 연구에서, 건강한 간에서 저수준의 효소 활성은 섬유성 간에서 15- 내지 30-배 증가하였다. 라이실 옥시다제 동종 효소 차단제에 의한 섬유증의 일관된 및 강한 억제에 대한 근거는 가교결합 활성의 부족이 콜라겐을 매트릭스 메탈로프로테이나제에 민감하게 만들고 열화를 야기시킨다는 것이다. 그러므로, 임의의 유형의 섬유증은 라이실 옥시다제 동종효소 억제제로 치료에 의해 역전될 수 있다. 인간에서, 혈장 및 간 섬유증 진행에서 측정된 라이실 옥시다제 활성 사이 상당한 관련이 또한 있다. 라이실 옥시다제 활성 수준은 건강한 대상체의 혈청에서 정상적으로 무시할만한 하지만, 만성 활동 간염에서 상당히 증가되고 간경변에서 더욱더 하고, 따라서 라이실 옥시다제는 내부 섬유증의 마커로서 작용할 수 있다.

[0009] BAPN (β -아미노프로파이오니트릴)은 널리 사용된, 비선택적 라이실 옥시다제 억제제이다. 1960년대 이래 BAPN은 동물 연구 (주로 랫트, 마우스 및 햄스터)에서 사용되어 왔고 다양한 모델 (예를 들면 CCl₄, 블레오마이신, 석영) 및 조직 (예를 들면 간, 폐 및 진피)에서 콜라겐 함량 감소에서 유효하여 왔다. 참고 Kagan, H.M. and Li, W., Lysyl oxidase: Properties, specificity and biological roles inside and outside of the cell. *J Cell Biochem* 2003; 88: 660-672.

[0010] 라이실 옥시다제 동종효소는, 섬유증을 야기시키는 2개의 가장 두드러진 성장 인자인, 저산소증-유도된 인자 1 α (HIF-1 α) 및 TGF- β 에 의해 고도로 조절된다 (Halberg 등, Hypoxia-inducible factor 1 α induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Cell Biol* 2009; 29: 4467-4483). 콜라겐 가교 결합은 섬유증의 모든 유형에서 발생하고, 따라서 라이실 옥시다제 동종효소 억제제는 특별성 폐 섬유증, 경피증, 신장 또는 간 섬유증에서 사용될 수 있다. 라이실 옥시다제 동종효소는 상처 치유 및 섬유증 동안 엘라스틴 및 콜라겐의 가교결합에서 관여되고 뿐만 아니라 세포 운동 및 신호 형질도입을 조절한다. 그것의 세포내 및 핵내 기능은 유전자 조절과 관련되고 종양생성 및 종양 진행으로 이어질 수 있다 (Siddikiuzzaman, Grace, V.M and Guruvayoorappan, C., Lysyl oxidase: a potential target for cancer therapy. *Inflammopharmacol* 2011; 19: 117-129). 종양 조직 및 암 세포주에서 라이실 옥시다제 동종효소의 양쪽 하향조절 및 상향조절은 기재되어 왔고, 전이 프로모터 유전자 뿐만 아니라 종양 억제제 유전자로서 라이실 옥시다제 동종효소 및 LOX 프로-펩타이드에 대하여 이중 역할을 시사한다.

[0011] 현재까지, 라이실 옥시다제 동종효소 mRNA 및/또는 단백질에서 증가는 유방, CNS 암 세포주, 두경부 편평상피 세포, 전립선, 투명 세포 신장 세포 및 폐 암종에서, 그리고 흑색종 및 골육종 세포주에서 관측되어 왔다. 라이실 옥시다제 동종효소 발현과 종양 진행 사이 통계적으로 유의미한 임상 상관관계는 유방, 두경부 편평상피 세포, 전립선 및 투명 세포 신장 세포 암종에서 관측되어 왔다. 종양 진행에서 라이실 옥시다제 동종효소의 역할은 이동/침습의 시험관내 모델을 사용하는 유방암에서 그리고 생체내 종양형성 및 전이 마우스 모델에서 가장 광범위하게 연구되어 왔다. 증가된 라이실 옥시다제 동종효소 발현은 저산소 환자에서 발견되었고, 아쥬반트 전신 치료를 받지 않았던 ER- 환자 및 림프절-음성 환자에서 음성 에스트로겐 수용체 상태 (ER-), 감소된 전반적인 생존, 뿐만 아니라 ER- 환자 및 림프절 음성 환자에서 더 짧은 무전이 생존과 관련되었다. 라이실 옥시다제 동종효소 mRNA는 침습성 및 전이성 세포주 (MDA-MB-231 및 Hs578T)에서, 뿐만 아니라 원발성 암 조직과 비교된 원위 전이성 조직 및 더욱 공격성 유방암 세포주에서 상향조절되는 것으로 실증되었다.

[0012] 두경부 편평상피 세포 암종에서, 증가된 라이실 옥시다제 동종효소 발현은, 저산소증의 마커인, CA-IX와 관련하여 발견되었고, 감소된 암 특정 생존, 감소된 전반적인 생존 및 더 낮은 무전이 생존과 관련되었다. 경구 편평상피 세포 암종에서, 라이실 옥시다제 동종효소 mRNA 발현은 정상 점막에 비교하여 상향조절되었다.

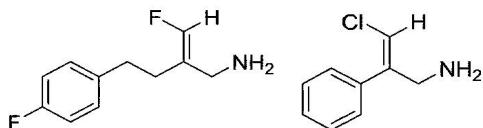
[0013] 신경아교종의 유전자 발현 프로파일링은 침습을 나타내는 분자성 시그니처의 일부로서 과-발현된 라이실 옥시다제 동종효소를 확인하였고, 좋지 못한 환자 생존과 강하게 상관되는 더 높은-등급 종양과 관련하였다. 라이실 옥시다제 동종효소 단백질 발현은 교모세포종 및 별아교세포종 조직에서, 그리고 침습성 U343 및 U251 배양된 별아교세포종 세포에서 증가되었다.

[0014] 조직에서, 라이실 옥시다제 동종효소 mRNA는 양성 전립선 비대와 비교하여 전립선암에서 상향조절되었고, 글리슨 점수와 상관되었고, 재발에 대한 양쪽 고등급 및 단시간과 관련되었다 (Stewart, G.D., 등, Analysis of hypoxia-associated gene expression in prostate cancer: lysyl oxidase and glucose transporter-1 expression correlate with Gleason score. *Oncol Rep* 2008; 20: 1561-1567).

[0015] 라이실 옥시다제 동종효소 mRNA 발현의 상향조절은 신장 세포 암종 (RCC) 세포주 및 조직에서 검출되었다. 투명 세포 RCC는 또한 라이실 옥시다제 동종효소 상향조절을 실증하였다. 사실상, LOX 과 발현은 혼합된 투명 및 과립, 과립, 호산세포, 관유두상 및 흑색소 RCC/종양세포종에 비교하여 투명 세포 RCC에서 우선적으로 나타났다. 투명 세포 RCC에서, 흡연은 염색체 5q23.1에서 대립유전자 불균형과 관련되었고, 여기에서 LOX 유전자는 국재화되고, 유전자의 중복을 관여시킬 수 있다.

[0016] SiHa 자궁경부암 세포는 저산소/무산소성 병태 하에 시험관내 증가된 침습을 실증하였고; 이것은 BAPN 뿐만 아니라 LOX 안티센스 올리고, LOX 항체, LOX shRNA 또는 세포외 구리 킬레이터로 치료에 의해 세포외 촉매적 활성 라이실 옥시다제 활성의 억제로 억압되었다.

[0017] 과학적 및 특허 문헌은 섬유증 및 암 전이의 동물 모델에서 치료 효과를 갖는 라이실 옥시다제 동종효소의 소분자 억제제 및 LOX 및 LOXL2의 항체를 기재하고 있다. 일부 공지된 MAO 억제제는 또한 라이실 옥시다제 동종효소 (예를 들어, 아래에 설명된 MAO-B 억제제 모페길린)를 억제하는 것으로 보고되어 있다. 이러한 억제제는 MAO 억제제의 할로알릴아민 계열의 구성원이고; 모페길린 중 할로겐은 불소이다. 플루오로알릴아민 억제제는 US 특허 번호 4,454,158에 기재되어 있다. 플루오로알릴아민 및 클로로알릴아민, 예를 들어 MDL72274 (아래의 설명)을 라이실 옥시다제의 억제제로서 청구하는 특허가 발행되어 있다 (US 특허 4,943,593; 4,965,288; 5,021,456; 5,059,714; 5,182,297; 5,252,608). 이들 특허에서 청구된 많은 화합물은 강력한 MAO-B 및 SSAO/VAP-1 억제제인 것으로 또한 보고된다.



[0018]

모페길린 MDL72274.

[0020]

추가의 플루오로알릴아민 억제제는 US 특허 4,699,928에 기재되어 있다. 모페길린과 구조적으로 관련된 다른 예는 WO 2007/120528에 발견될 수 있다.

[0021]

WO 2009/066152는 염증성 질환을 포함하는 다양한 적응증의 치료로서 유용한 SSAO/VAP-1의 억제제인 3-치환된 3-할로알릴아민의 계열을 개시한다. 이들 문서 중 어떤 것도 구체적으로 본 발명에 따른 식 (I)의 플루오로알

릴아민 화합물을 개시하지 않는다.

[0022] LOX 및 LOXL2에 대한 항체는 진단 및 치료 적용에 대한 방법을 갖는 US 2009/0053224에 개시되었다. 항-LOX 및 항-LOXL2 항체는 병태 예컨대 섬유성 병태, 혈관신생을 확인 및 치료하거나, 상피 세포 상태로부터 간엽 세포 상태로의 전이를 예방하기 위해 사용될 수 있다: US 2011/0044907.

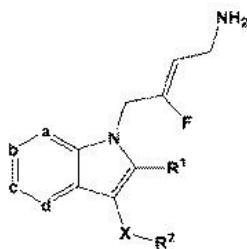
발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0023] 본 발명은 라이실 옥시다제 (LOX), 라이실 옥시다제-유사2 (LOXL2) 및 다른 라이실 옥시다제 동종효소를 억제하는 치환된 플루오로알릴아민 화합물을 제공한다. 놀랍게도, 이전에 기재된 3-치환된-3-플루오로알릴아민 구조의 변형은 인간 LOX 및 LOXL 동종효소의 강력한 억제제인 신규한 화합물의 발견으로 이어졌다. 게다가, 이들 신규한 화합물 중 어떤 것은 또한 아민 옥시다제 계열에서 다른 효소에 대한 특정 LOX 및 LOXL 동종효소를 선택적으로 억제한다.

[0024] 본 발명의 제1 측면은 식 I의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 다형 형태, 용매화물, 호변이성질체 형태 또는 전구약물을 제공한다:



[0025]

식 I

[0027] 식 중:

[0028] a는 N 또는 CR³이고;

[0029] b는 N 또는 CR⁴이고;

[0030] c는 N 또는 CR⁵이고;

[0031] d는 N 또는 CR⁶이고;

[0032] 그리고 a, b, c 및 d 중 0 내지 2개는 N이고;

[0033] X는 O 또는 -(CHR⁷)_m-이고;

[0034] m은 1 또는 2이고;

[0035] R¹은 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, -0-C₁₋₆알킬, -0-C₃₋₇사이클로알킬, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰ 및 -NR⁹C(O)R¹¹로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C₁₋₆알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C₁₋₆알킬 및 C₃₋₇사이클로알킬은 할로젠, -OH, -SH, -C₁₋₃알킬, -0-C₁₋₃알킬, -CF₃, -CH₂CF₃, 및 -0-CH₂CF₃으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0036] R²은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R²은 1개 이상의 R¹²에 의해 선택적으로 치환되고;

- [0037] R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, 테트라졸 및 옥사디아졸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;
- [0038] 각각의 R^7 은 수소, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0039] R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;
- [0040] R^9 및 R^{10} 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는
- [0041] R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 멤버로서 0 내지 2종의 추가의 혜테로원자를 갖는 3-내지 7-원 고리를 형성하고;
- [0042] R^{11} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고
- [0043] R^{12} 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $S(O)R^{11}$ 및 $-S(O_2)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.
- [0044] 본 발명의 제2 측면은 본 발명의 제1 측면에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0045] 본 발명의 제3 측면은 억제가 필요한 대상체에서 LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 및 LOXL4의 아민 옥시다제 활성을 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 발명의 제1 측면에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물, 또는 본 발명의 제2 측면에 따른 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0046] 본 발명의 제4 측면은 LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 및 LOXL4 단백질과 관련된 병태를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 치료가 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 제1 측면에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물, 또는 본 발명의 제2 측면에 따른 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0047] 본 발명의 제5 측면은 LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 및 LOXL4 단백질과 관련된 병태를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 제1 측면에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물의 용도를 제공한다.
- [0048] 본 발명의 제6 측면은 LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 및 LOXL4 단백질과 관련된 병태를 치료하는데 사용되는, 본 발

명의 제1 측면에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다.

- [0049] 본 발명의 방법 및 용도의 일 구현예에서 병태는 간 장애, 신장 장애, 심혈관 질환, 섬유증, 암 및 혈관신생으로부터 선택된다.
- [0050] 상기 방법이 간 장애, 신장 장애, 심혈관 질환, 암, 섬유증, 혈관신생 및 염증의 치료에 사용되는 추가의 치료제를 공통여하는 것을 포함하는 병용 요법이 본 명세서에서 고려된다.
- [0051] **정의**
- [0052] 하기는 본 발명의 설명 이해에서 도움이 될 수 있는 일부 정의이다. 이들은 일반적인 정의로서 의도되고 그들 용어들 단독에 본 발명의 범위를 결코 제한하지 않아야 하지만, 하기 설명의 더 나은 이해를 위하여 제시된다.
- [0053] 문맥이 달리 또는 구체적으로 반대로 요구하지 않는 한, 단수 정수, 단계 또는 요소로서 본 명세서에 인용된 본 발명의 정수, 단계, 또는 요소는 인용된 정수, 단계 또는 요소의 양쪽 단수 및 복수 형태를 명확히 포함한다.
- [0054] 본 명세서 내내, 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 단어 "포함한다", 또는 변화 예컨대 "포함하다" 또는 "포함하는"은 언급된 단계 또는 요소 또는 정수 혹은 단계 또는 요소 또는 정수의 그룹의 포함을 암시할 것이지만, 임의의 다른 단계 또는 요소 또는 정수 혹은 요소 또는 정수의 기를 제외하지 않는다. 따라서, 본 명세서의 문맥에서, 용어 "포함하는"은 "주요하게, 반드시 그렇지는 않지만 단독으로 포함하는"을 의미한다.
- [0055] 당해 분야의 숙련가는 본 명세서에 기재된 본 발명이 구체적으로 기재된 것 이외 변화 및 변형에 민감하다는 것을 인정할 것이다. 본 발명이 모든 그와 같은 변화 및 변형을 포함한다는 것은 이해되어야 한다. 본 발명은 또한, 개별적으로 또는 집합적으로, 본 명세서에서 지칭된 또는 지시된 모든 단계, 특징, 조성물 및 화합물 그리고 상기 단계 또는 특징 중 임의의 2개 이상 또는 임의의 및 모든 조합을 포함한다.
- [0056] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 그것의 의미 내에, 1 내지 6개의 탄소 원자, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 1가 ("알킬") 및 2가 ("알킬렌") 직쇄 또는 분지쇄 포화된 탄화수소 라디칼을 포함한다. 직쇄 또는 분지형 알킬 기는 임의의 이용가능한 지점에서 부착되어 안정적인 화합물을 생성한다. 예를 들어, 용어 알킬은, 비제한적으로, 메틸, 에틸, 1-프로필, 이소프로필, 1-부틸, 2-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 아밀, 1,2-디메틸프로필, 1,1-디메틸프로필, 펜틸, 이소펜틸, 헥실, 4-메틸펜틸, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 1,2,2-트리메틸프로필, 1,1,2-트리메틸프로필, 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0057] 용어 "알콕시" 또는 "알킬옥시"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 직쇄 또는 분지형 알킬옥시 (i.e., 0-알킬) 기를 지칭하되, 여기서 알킬은 상기에 정의된 바와 같다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로포시, 및 이소프로포시를 포함한다.
- [0058] 용어 "사이클로알킬"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 그것의 의미 내에, 1가 ("사이클로알킬") 및 2가 ("사이클로알킬렌") 포화된, 단환형, 이환형, 다환형 또는 융합된 유사체를 포함한다. 본 개시내용의 문맥에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 10개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 본 개시내용의 문맥에서, 사이클로알킬 기는 또한, 3 내지 7개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 사이클로알킬의 융합된 유사체는, 부착점이 비-방향족 부분 상에 있는 아릴 또는 헤테로아릴 기에 융합된 단환형 고리를 의미한다. 사이클로알킬 및 그것의 융합된 유사체의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 테트라하이드로나프틸, 테카하이드로나프틸, 인다닐, 아다만틸 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0059] 용어 "아릴" 또는 변이체 예컨대 "아릴렌"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 방향족 탄화수소의 1가 ("아릴") 및 2가 ("아릴렌") 단일, 다핵, 접합된 및 융합된 유사체를 지칭한다. 아릴의 융합된 유사체는, 부착점이 방향족 부분 상에 있는 단환형 사이클로알킬 또는 단환형 헤테로사이클 기에 융합된 아릴 기를 의미한다. 아릴 및 그것의 융합된 유사체의 예는 페닐, 나프틸, 인다닐, 인데닐, 테트라하이드로나프틸, 2,3-디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로벤조파라닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 및 기타 동종의 것을 포함한다. "치환된 아릴"은 임의의 이용가능한 원자에서 부착되어 안정적인 화합물을 생성하는 1개 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 치환체로 독립적으로 치환된 아릴이다.
- [0060] 용어 "알킬아릴"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 그것의 의미 내에, 2가, 포화된, 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 라디칼에 부착된 1가 ("아릴") 및 2가 ("아릴렌"), 단일, 다핵, 접합된 및 융합된 방향족 탄화수소 라디칼을 포함한다. 알킬아릴 기의 예는 벤질을 포함한다.

[0061]

용어 "헤테로아릴" 및 변이체 예컨대 "헤테로방향족기" 또는 "헤테로아릴렌"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 그것의 의미 내에, 5 내지 10개의 원자를 갖는 1가 ("헤테로아릴") 및 2가 ("헤테로아릴렌"), 단일, 다핵, 접합된 및 융합된 헤테로방향족 라디칼을 포함하고, 여기서 1 내지 4개의 고리 원자, 또는 1 내지 2개의 고리 원자는 O, N, NH 및 S로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이다. 헤테로아릴은 또한 산화된 S 또는 N, 예컨대 3차 고리 질소의 살피닐, 살포닐 및 N-산화물을 포함하는 것으로 의도된다. 탄소 또는 질소 원자는 헤테로아릴 고리 구조의 부착점이고, 이로써 안정적인 화합물이 생성된다. 헤테로방향족기는 C₅₋₈ 헤테로방향족일 수 있다. 헤테로아릴의 융합된 유사체는, 부착점이 방향족 부분 상에 있는 단환형 사이클로알킬 또는 단환형 헤테로사이클릴 기에 융합된 헤�테로아릴 기를 의미한다. 헤테로아릴 기 및 그것의 융합된 유사체의 예는 피라졸릴, 피리딜, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 티에닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 푸로(2,3-b)피리딜, 퀴놀릴, 인돌릴, 이소퀴놀릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라치닐, 2,2'-바이피리딜, 펜안트롤리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이미다졸리닐, 티아졸리닐, 피롤릴, 푸라닐, 티오페닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 및 기타 동종의 것을 포함한다. "질소 함유 헤테로아릴"은 헤�테로아릴을 지칭하되, 임의의 헤�테로원자는 N이다. "치환된 헤�테로아릴"은, 임의의 이용 가능한 원자에서 부착되어 안정적인 화합물을 생성하는 1개 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 치환체로 독립적으로 치환된 헤�테로아릴이다.

[0062]

용어 "헤테로사이클릴" 및 변이체 예컨대 "헤테로사이클로알킬"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 그것의 의미 내에, 부착점이 탄소 또는 질소 상에 있을 수 있는 3 내지 10개의 고리 원자 (여기서 1 내지 5, 또는 1 내지 3개의 고리 원자는 O, N, NH, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 헤테로원자임)를 갖는 1가 ("헤테로사이클릴") 및 2가 ("헤테로사이클릴렌"), 포화된, 단환형, 이환형, 다환형 또는 융합된 탄화수소 라디칼을 포함한다. 헤테로사이클릴의 융합된 유사체는, 부착점이 비-방향족 부분 상에 있는 아릴 또는 헤�테로아릴 기에 융합된 단환형 복소환을 의미한다. 헤테로사이클릴 기는 C₃₋₈ 헤테로사이클릴일 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기는 C₃₋₆ 헤테로사이클릴일 수 있다. 헤테로사이클릴 기는 C₃₋₅ 헤�테로사이클릴일 수 있다. 헤�테로사이클릴 기 및 그것의 융합된 유사체의 예는 아지리디닐, 피롤리디닐, 티아졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 이미다졸리디닐, 2,3-디하이드로푸로(2,3-b)피리딜, 벤즈옥사지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 디하이드로인돌릴, 퀴누클리디닐, 아제티딜, 모폴리닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 용어는 또한 방향족이 아닌 부분적으로 불포화된 단환형 고리를 포함하고, 그 예는 질소 또는 N-치환된 우라실을 통해 부착된 2- 또는 4-피리돈이다.

[0063]

용어 "할로겐" 또는 변이체 예컨대 "할라이드" 또는 "할로"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭한다.

[0064]

용어 "헤테로원자" 또는 변이체 예컨대 "헤테로-" 또는 "헤테로기"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, O, N, NH 및 S를 지칭한다.

[0065]

일반적으로, "치환된"은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 (예를 들어, 알킬 기) 유기 기를 지칭하고, 본 명세서에 함유된 수소 원자에 대한 하나 이상의 결합은 비-수소 또는 비-탄소 원자에 대한 결합에 의해 대체된다. 치환된 기는 또한, 탄소(들) 또는 수소(들) 원자에 대한 하나 이상의 결합이 헤�테로원자에 대해 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 하나 이상의 결합에 의해 대체된 기를 포함한다. 따라서, 치환된 기는, 달리 구체화되지 않는 한 1개 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 치환된 기는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 치환체로 치환된다.

[0066]

용어 "선택적으로 치환된"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 이러한 용어가 언급된 기가 하기로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환될 수 있음을 의미한다: 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 할로, 할로알킬, 할로알키닐, 하이드록실, 하이드록시알킬, 알콕시, 티오알콕시, 알케닐옥시, 할로알콕시, 할로알케닐옥시, NO₂, NH(알킬), N(알킬)₂, 니트로알킬, 니트로알케닐, 니트로알키닐, 니트로헤테로사이클릴, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알케닐아민, 알키닐아미노, 아실, 알케노일, 알키노일, 아실아미노, 디아실아미노, 아실옥시, 알킬설포닐옥시, 헤테로사이클록시, 헤�테로사이클로아미노, 할로헤테로사이클로알킬, 알킬설페닐, 알킬카보닐옥시, 알킬티오, 아실티오, 인-함유 기 예컨대 포스포노 및 포스피닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아르알킬, 알킬헤테로아릴, 시아노, 시아네이트, 이소시아네이트, CO₂H, CO₂알킬, C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), 및 -C(O)N(알킬)₂. 바람직한 치환체는 할로겐, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆알콕시, 하이드록시(C₁₋₆)알킬, C₃-C₆사이클로알킬, C(O)H, C(O)OH, NHC(O)H, NHC(O)C₁-C₄알킬, C(O)C₁-C₄알킬, NH₂,

NHC₁-C₄알킬, N(C₁-C₄알킬)₂, NO₂, OH 및 CN을 포함한다. 특히 바람직한 치환체는 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, 할로겐, OH, 하이드록시(C₁₋₃)알킬 (예를 들어 CH₂OH), C(O)C₁-C₄알킬 (예를 들어 C(O)CH₃), 및 C₁₋₃할로알킬 (예를 들어 CF₃, CH₂CF₃)를 포함한다. 추가 바람직한 선택적인 치환체는 할로겐, -OH, -SH, -C₁₋₃알킬, -O-C₁₋₃알킬, -CF₃, -CH₂CF₃, 및 -O-CF₃를 포함한다.

[0067] 용어 "생물학적 동족체"는 또 다른, 광범위하게 유사한, 원자 또는 원자의 기에 의한 원자 또는 원자의 기의 교환으로부터 생긴 화합물을 지칭한다. 바이오이소스테릭 대체의 목적은 모 화합물과 유사한 생물학적 특성을 갖는 신규 화합물을 만드는 것이다. 바이오이소스테릭 대체가 이화학적 또는 위상적 기반이 될 수 있다.

[0068] 본 발명은, 모든 부분입체이성질체 이성질체, 라세미체, 거울상이성질체 및 이들의 혼합물을 포함하는, 그것의 범위 내에 본 명세서에 개시된 화합물의 모든 입체이성질체 및 이성질체 형태를 포함한다. 식 I에 의해 기재된 화합물이, 시스 및 트랜스 이성질체로도 공지된, E 및 Z 이성질체로서 존재할 수 있다는 것은 또한 이해된다. 따라서, 본 개시내용은, 각 경우에 적절하게, 예를 들어, 화합물의 E, Z, 시스, 트랜스, (R), (S), (L), (D), (+), 및/또는 (-)를 포함하기 위해 이해되어야 한다. 구조가 지시된 특정 입체이성질현상을 갖지 않는 경우, 임의의 및 모든 가능한 이성질체가 포함되는 것은 이해되어야 한다. 본 발명의 화합물은 모든 형태적 이성질체를 포용한다. 본 발명의 화합물은 또한, 단일 호변이성질체 및 호변이성질체의 혼합물 양쪽을 포함하는, 하나 이상의 호변이성질체 형태로 실재할 수 있다. 본 명세서에 개시된 화합물의 모든 다형체 및 결정 형태는 본 발명의 범위에서 또한 포함된다.

[0069] 본 발명은 그것의 범위 안에 상이한 원자의 동위원소를 포함한다. 특정 동위원소로서 구체적으로 특정되지 않은 임의의 원자는 그 원자의 임의의 안정적인 동위원소를 나타낸다. 따라서, 본 개시내용은 수소의 중수소 및 삼중수소 동위원소를 포함하기 위해 이해되어야 한다.

[0070] 본원에서 인용된 모든 참조문헌은 그 전체가 교차-참조에 의해 구체적으로 편입된다. 임의의 그와 같은 문서 참조는 그 문서가 흔한 일반적인 지식의 일부를 형성하거나 선행기술이라는 인정으로서 해석되지 않아야 한다.

[0071] 본 명세서의 문맥에서 용어 "투여하는" 그리고 "투여한다" 및 "투여"를 포함하는 그 용어의 변화는 임의의 적절한 수단에 의해 유기체, 또는 표면에 본 발명의 화합물 또는 조성물 접촉, 적용, 전달 또는 제공을 포함한다. 본 명세서의 문맥에서, 용어 "치료"는 질환 상태 또는 증상을 구제하는, 질환의 확립을 예방하는, 또는 달리 어떤 식으로든 무엇이든 질환 또는 다른 바람직하지 않은 증상의 진행을 예방, 방해, 지체, 또는 역전하는 임의의 및 모든 용도를 지칭한다.

[0072] 본 명세서의 문맥에서 용어 "유효량"은 그것의 의미 내에, 원하는 효과를 제공하기 위해 본 발명의 화합물 또는 조성물의 충분한 그러나 무독성 양을 포함한다. 따라서, 용어 "치료적 유효량"은 그것의 의미 내에, 원하는 치료 효과를 제공하기 위해 본 발명의 화합물 또는 조성물의 충분한 그러나 무독성 양을 포함한다. 요구된 정확한 양은 인자 예컨대 치료될 종, 대상체의 성별, 연령 및 일반적인 병태, 치료될 병태의 중증도, 투여될 특정한 제제, 투여 방식, 등에 따라 대상체 별로 다양할 것이다. 따라서, 정확한 "유효량"을 특정하는 것은 불가능하다. 그러나, 임의의 주어진 경우에 대하여, 적절한 "유효량"은 일상적인 실험과정만을 사용하여 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0073] 도 1은 간 섬유증의 랙트 모델에서 섬유증을 감소시키기 위한 화합물 25의 능력을 도시한다.

도 2은 스트랩토조토신 및 고지방 다이어트 유도 간 섬유증의 마우스 모델에서 섬유증을 감소시키기 위한 화합물 22의 능력을 도시한다.

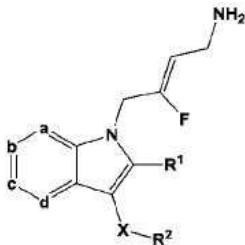
도 3은 특발성 폐 섬유증 (IPF)의 시험관내 섬유아세포 초점 모델에서 콜라겐 교차-결합 형성을 감소시키기 위한 화합물 22의 능력을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0074] 본 발명은 라이실 옥시다제 (LOX), 라이실 옥시다제-유사2 (LOXL2) 및 다른 라이실 옥시다제 동종효소를 억제할 수 있는 치환된 플루오로알릴아민 유도체에 관한 것이다. 특히 본 발명은 인돌 또는 아자인돌 기를 갖는 치환된 플루오로알릴아민 유도체에 관한 것이다.

[0075] 특히 본 발명은 식 I의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 다형 형태, 용매화물, 호

변이성질체 형태 또는 전구약물에 관한 것이다:



[0076]

식 I

[0078]

식 중:

[0079]

a는 N 또는 CR³이고;

[0080]

b는 N 또는 CR⁴이고;

[0081]

c는 N 또는 CR⁵이고;

[0082]

d는 N 또는 CR⁶이고;

[0083]

그리고 a, b, c 및 d 중 0 내지 2개는 N이고;

[0084]

X는 O 또는 -(CH₂R⁷)_m-O이고;

[0085]

m은 1 또는 2이고;

[0086]

R¹은 수소, 할로겐, C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, -O-C₁₋₆알킬, -O-C₃₋₇사이클로알킬, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰ 및 -NR⁹C(O)R¹¹로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C₁₋₆알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C₁₋₆알킬 및 C₃₋₇사이클로알킬은 할로겐, -OH, -SH, -C₁₋₃알킬, -CF₃, -CH₂CF₃, 및 -O-CF₃으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0087]

R²은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R²은 1개 이상의 R¹²에 의해 선택적으로 치환되고;

[0088]

R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, -O-C₁₋₆알킬, -O-C₃₋₇사이클로알킬, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)R¹¹, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O₂)R¹¹, 테트라졸 및 옥사디아졸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C₁₋₆알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C₁₋₆알킬 및 C₃₋₇사이클로알킬은 할로겐, -OH, -SH, -C₁₋₃알킬, -O-C₁₋₃알킬, -CF₃, -CH₂CF₃, 및 -O-CF₃로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0089]

각각의 R⁷은 수소, 하이드록실 및 C₁₋₃알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0090]

R⁸은 수소, C₁₋₆알킬, 및 C₃₋₇사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C₁₋₆알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C₁₋₆알킬 및 C₃₋₇사이클로알킬은 할로겐, -OH, -SH, -C₁₋₃알킬, -O-C₁₋₃알킬, -CF₃, -CH₂CF₃, 및 -O-CF₃으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0091]

R⁹ 및 R¹⁰는 수소, C₁₋₆알킬 및 C₃₋₇사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C₁₋₆알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C₁₋₆알킬 및 C₃₋₇사이클로알킬은 할로겐, -OH, -SH, -C₁₋₃알킬, -O-C₁₋₃알킬, -CF₃, -CH₂CF₃, 및 -O-CF₃으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되거나;

또는

[0092] R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 맴버로서 0 내지 2종의 추가의 헤테로원자를 갖는 3-내지 7-원 고리를 형성하고;

[0093] R^{11} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

[0094] R^{12} 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $S(O)R^{11}$ 및 $-S(O_2)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.

[0095] 본 발명의 화합물의 일 구현예에서 a, b, c 및 d 중 어떤 것도 N이 아니고, 그리고 a는 CR^3 이고, b는 CR^4 이고, c는 CR^5 이고, 그리고 d는 CR^6 이고, 이로써, 식 I의 화합물은 인돌 유도체이다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 a, b, c 및 d 중 하나는 N이고, 이로써, 식 I의 화합물은 아자인돌 유도체. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 a는 N이고, b는 CR^4 이고, c는 CR^5 이고, 그리고 d는 CR^6 이다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 a는 CR^3 이고, b는 N이고, c는 CR^5 이고, 그리고 d는 CR^6 . 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 a는 CR^3 이고, b는 CR^4 이고, c는 N이고, 그리고 d는 CR^6 이다. 본 발명의 화합물의 또 추가의 구현예에서 a는 CR^3 이고, b는 CR⁴이고, c는 CR⁵이고, 그리고 d는 N이다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 a, b, c 및 d 중 2개는 N이다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 a는 CR^3 이고, b는 CR^4 이고, c는 N이고, 그리고 d는 N이다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 a는 CR^3 이고, b는 N이고, c는 CR^5 이고, 그리고 d는 N이다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 a는 N이고, b는 CR^4 이고, c는 N이고, 그리고 d는 CR^6 이다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 a는 CR^3 이고, b는 N이고, c는 N이고, 그리고 d는 CR^6 이다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 a는 N이고, b는 N이고, c는 CR^5 이고, 그리고 d는 CR^6 . 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 a는 N이고, b는 CR^4 , c는 CR^5 이고, 그리고 d는 N이다.

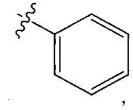
[0096] 본 발명의 화합물의 일 구현예에서 X는 0 또는 $-(CHR^7)_m-$ 이고; m은 1 또는 2이고; 그리고 각각의 R^7 은 수소, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 X는 0이다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 X는 $-(CHR^7)_m-$ 이고, m은 1이고, 그리고 R^7 은 수소, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 X는 $-(CHR^7)_m-$ 이고, m은 1이고, 그리고 R^7 은, X가 $-CH_2-$ 이 되도록 수소이다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 X는 $-(CHR^7)_m-$ 이고, m은 1이고, 그리고 R^7 은, X가 $-CHOH-$ 가 되도록 하이드록실이다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 X는 $-(CHR^7)_m-$ 이고, m은 2이고, 그리고 R^7 은 수소, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 X는 $-(CHR^7)_m-$ 이고, m은 2 및 각각의 R^7 은, X가 $-CH_2CH_2-$ 가 되도록 수소이다.

[0097] 본 발명의 화합물의 일 구현예에서 R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 및 $-NR^9C(O)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$,

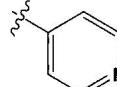
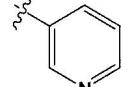
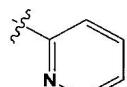
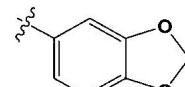
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 각각의 R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 각각의 R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-3} 알킬은 할로겐 및 $-\text{OH}$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다. 본 발명의 화합물의 일 구현예에서 R^1 은 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시이소프로필, 클로로 및 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^1 은 수소, 메틸 및 이소프로필로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 R^1 은 메틸이다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^1 은 이소프로필이다.

[0098] 본 발명의 화합물의 일 구현예에서 R^2 은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 R^2 은 1개 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^2 은 1개 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환된 아릴이다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^2 은 1개의 R^{12} 에 의해 치환된 페닐이다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 R^2 은 1개 이상의 R^{12} 에 의해 치환된 헤테로아릴이다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^2

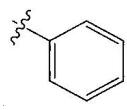
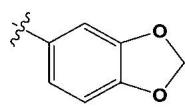
은 1개 이상의 R^{12} 에 의해 치환된 헤테로아릴이다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 R^2 은 페닐,



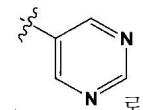
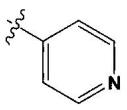
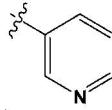
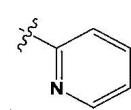
1,3-벤조디옥솔릴, 2-페리디닐, 3-페리디닐, 4-페리디닐



및 5-페리미디닐로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^2 은 1개 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^2 은 1개의 R^{12} 또는 1,3-벤조디옥솔릴



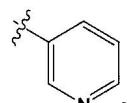
에 의해 치환된 페닐이다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 R^2 은 2-페리디닐



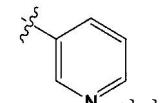
및 5-페리미디닐로 구성된 군으로부터 선택된 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R^2 은 1개 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환된다. 본 발명의 화합물의

또 다른 구현예에서 R^2 은 2-페리디닐, 3-페리디닐, 및 4-페리디닐로 구성된 군으로부터 선택된 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R^2 은 1 또는 2개의 R^{12} 에 의해 치환된다. 본 발명의 화합물의

추가 구현예에서 R^2 은 1 또는 2개의 R^{12} 에 의해 치환된 3-페리디닐이다. 본 발명의 화합물의 또 다른



구현예에서 R^2 은 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 또는 $-S(O_2)R^{11}$ 에 의해 치환된 3-피리디닐



가 구현예에서 R^2 은 $-S(O_2)N(CH_3)_2$ 또는 $-S(O_2)CH_3$ 에 의해 치환된 3-피리디닐

[0099] 본 발명의 화합물의 일 구현예에서 R^2 은 1개의 R^{12} 에 의해 치환된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^2 은 2개의 R^{12} 에 의해 치환된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^2 은 1 또는 2개의 R^{12} 에 의해 치환된다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 R^2 은 3개의 R^{12} 에 의해 치환된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^2 은 4개의 또는 5개의 R^{12} 에 의해 치환된다.

[0100] 본 발명의 화합물의 일 구현예에서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, 테트라졸 및 옥사디아졸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬은 할로겐, $-OH$ 및 $-O-C_{1-3}$ 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 각각은 수소, 플루오로, 클로로, 하이드록실, 메틸, 사이클로프로필, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OMe$, $-C(O)OEt$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, 테트라졸, 옥사디아졸, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0101] 본 발명의 화합물의 일 구현예에서 각각의 R^7 은 수소, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 각각의 R^7 은 수소 및 하이드록실로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 각각의 R^7 은 수소, 하이드록실 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 각각의 R^7 은 수소이다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 각각의 R^7 은 하이드록실이다.

[0102] 본 발명의 화합물의 일 구현예에서 R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^8 은 수소이다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 R^8 은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 본 발명의 화합물의 또 추가의 구현예에서 R^8 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^8 은 C_{1-6} 알킬이다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^8 은

C_{1-3} 알킬이다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 R^8 은 메틸 또는 에틸. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^8 은 수소, 메틸 및 에틸로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0103] 본 발명의 화합물의 일 구현예에서 R^9 및 R^{10} 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, -OH, -SH, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^9 및 R^{10} 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^9 및 R^{10} 는 수소 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^9 및 R^{10} 는 수소이다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 R^9 및 R^{10} 는 C_{1-6} 알킬이다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^9 및 R^{10} 둘 모두는 메틸이다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 R^9 및 R^{10} 는 수소 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^9 은 수소이고, 그리고 R^{10} 은 C_{1-6} 알킬이다. 본 발명의 화합물의 일 구현예에서 R^9 은 수소이고, 그리고 R^{10} 은 메틸 또는 이소프로필. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 R^9 은 메틸 및 R^{10} 은 이소프로필이다.

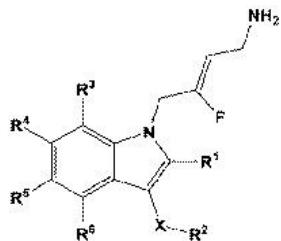
[0104] 본 발명의 화합물의 일 구현예에서 R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 맴버로서 0 내지 2종의 추가의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성했다. 또 다른 구현예에서 R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 맴버로서 0 내지 1 추가의 헤�테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성한다. 추가 구현예에서 R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 맴버로서 1개의 추가의 헤�테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성한다. 또 다른 구현예에서 R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 맴버로서 0개의 추가의 헤�테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성한다.

[0105] 본 발명의 화합물의 일 구현예에서 R^{11} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, -OH, -SH, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^{11} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^{11} 은 C_{1-6} 알킬이다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 R^{11} 은 메틸, 에틸 및 이소프로필로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^{11} 은 메틸 및 이소프로필로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 R^{11} 은 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^{11} 은 사이클로프로필이다.

[0106] 본 발명의 화합물의 일 구현예에서 R^{12} 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $S(O)R^{11}$ 및 $-S(O_2)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, -OH, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 R^{12} 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$,

$-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ 및 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^{12} 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{11}$ 및 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 R^{12} 은 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 및 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^{12} 은 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 이다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 R^{12} 은 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 이다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^{12} 은 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{11}$ 이다. 본 발명의 화합물의 추가 구현예에서 R^{12} 은 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ 이다. 본 발명의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^{12} 은 $-\text{S}(\text{O}_2)^i\text{Pr}$ 이다.

[0107] 일 구현예에서 본 발명은 또한 식 Ia의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물에 관한 것이다:



[0108]

[0109] 식 Ia

[0110] 식 중:

[0111] X 는 0 또는 $-(\text{CHR}^7)_m-\text{o}$ 고;

[0112] m 은 1 또는 2이고;

[0113] R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ 사이클로알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 및 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0114] R^2 은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R^2 은 1개 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환되고;

[0115] R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ 사이클로알킬, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{11}$, 테트라졸 및 옥사디아졸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0116] 각각의 R^7 은 수소, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0117] R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0118] R^9 및 R^{10} 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알

길은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는

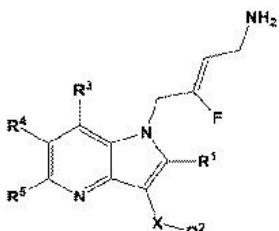
[0119] R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 멤버로서 0 내지 2종의 추가의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성하고;

[0120] R^{11} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

[0121] R^{12} 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$ 및 $-S(O_2)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.

[0122] 본 발명의 식 Ia의 화합물의 일 구현예에서 X는 CH_2 이고; R^1 은 수소, 메틸 또는 $-C(O)NR^9R^{10}$ 이고; R^2 은 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 에 의해 선택적으로 치환된 페닐이고; 및 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 는 수소, $C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 및 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0123] 또 다른 구현예에서 본 발명은 또한 식 Ib의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물에 관한 것이다:



[0124]

식 Ib

[0126] 식 중:

[0127] X는 O 또는 $-(CHR^7)_m-\phi]$ 고;

[0128] m은 1 또는 2이고;

[0129] R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 및 $-NR^9C(O)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0130] R^2 은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R^2 은 1개 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환되고;

[0131] R^3 , R^4 및 R^5 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$,

$-S(O_2)R^{11}$, 테트라졸 및 옥사디아졸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0132] 각각의 R^7 은 수소, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0133] R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0134] R^9 및 R^{10} 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는

[0135] R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 맴버로서 0 내지 2종의 추가의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성하고;

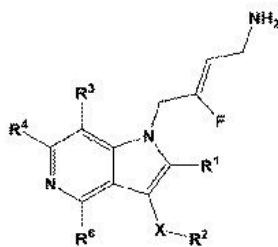
[0136] R^{11} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

[0137] R^{12} 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $S(O)R^{11}$ 및 $-S(O_2)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.

[0138] 본 발명의 식 Ib의 화합물의 일 구현예에서, m 은 1 또는 2이고, R^1 은 수소, 메틸, 염소, 이소프로필, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시이소프로필이고; R^2 은 1개 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환된 페닐 또는 3-페리딜이고; R^3 , R^4 및 R^5 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$ 및 $-C(O)NR^9R^{10}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐 및 $-OH$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고 R^{12} 은 할로겐, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-S(O)R^{11}$ 및 $-S(O_2)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0139] 본 발명의 식 Ib의 화합물의 추가 구현예에서, m 은 1 또는 2이고, R^1 은 수소, 메틸, 염소, 이소프로필, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시이소프로필이고; R^2 은 1개 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환된 페닐 또는 3-페리딜이고; R^3 , R^4 및 R^5 각각은 수소, 불소, 염소, 하이드록실, 메틸, 사이클로프로필, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OEt$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH^iPr$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^7 은 수소 또는 하이드록실이고; 그리고 R^{12} 은 염소, $-S-CH_3$, $-S(O_2)N(CH_3)_2$, $-S(O_2)CH_3$, $-S(O_2)Et$, $-S(O_2)^iPr$ 및 $-S(O_2)사이클로프로필$ 로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0140] 또 다른 구현예에서 본 발명은 또한 식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물에 관한 것이다:



[0141]

식 Ic

식 중:

[0144] X는 0 또는 $-(\text{CH}_2\text{R}^7)_m-\text{o}$ 이고;

[0145] m은 1 또는 2이고;

[0146] R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ 사이클로알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 및 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0147] R^2 은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R^2 은 1개 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환되고;

[0148] R^3 , R^4 및 R^6 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ 사이클로알킬, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{11}$, 테트라졸 및 옥사디아졸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0149] 각각의 R^7 은 수소, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0150] R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0151] R^9 및 R^{10} 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는

[0152] R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 멤버로서 0 내지 2종의 추가의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성하고;

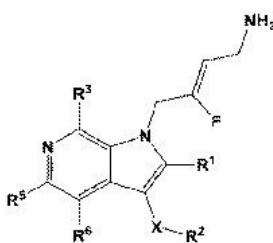
[0153] R^{11} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및

$-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

[0154] R^{12} 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $S(O)R^{11}$ 및 $-S(O_2)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.

[0155] 본 발명의 식 Ic의 화합물의 일 구현예에서, X는 CH_2 이고; R^1 은 메틸이고, R^2 은 $S(O_2)N(CH_3)_2$ 또는 $-S(O_2)CH_3$ 에 의해 선택적으로 치환된 페닐이고; 그리고 R^3 , R^4 및 R^6 는 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0156] 또 다른 구현예에서 본 발명은 또한 식 Id의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물에 관한 것이다:



[0157]

[0158] 식 Id

[0159] 식 중:

[0160] X는 O 또는 $-(CHR^7)_m-\circ$ 고;

[0161] m은 1 또는 2이고;

[0162] R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 및 $-NR^9C(O)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0163] R^2 은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R^2 은 1개 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환되고;

[0164] R^3 , R^5 및 R^6 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, 테트라졸 및 옥사디아졸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0165] 각각의 R^7 은 수소, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0166] R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

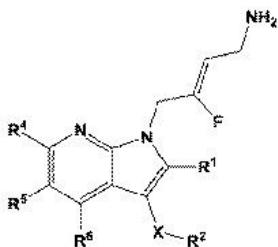
[0167] R^9 및 R^{10} 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는

[0168] R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 멤버로서 0 내지 2종의 추가의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성하고;

[0169] R^{11} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

[0170] R^{12} 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $S(O)R^{11}$ 및 $-S(O_2)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.

[0171] 또 다른 구현예에서 본 발명은 또한 식 Ie의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물에 관한 것이다:



[0172] .

[0173] 식 Ie

[0174] 식 중:

[0175] X는 0 또는 $-(CHR^7)_m-\circ$ 이고;

[0176] m은 1 또는 2이고;

[0177] R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 및 $-NR^9C(O)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0178] R^2 은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R^2 은 1개 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환되고;

[0179] R^4 , R^5 및 R^6 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, 테트라졸 및 옥사디아졸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

- [0180] 각각의 R^7 은 수소, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0181] R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;
- [0182] R^9 및 R^{10} 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는
- [0183] R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 멤버로서 0 내지 2종의 추가의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성하고;
- [0184] R^{11} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고
- [0185] R^{12} 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $S(O)R^{11}$ 및 $-S(O_2)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.
- [0186] 또 다른 구현예에서 본 발명은 또한 식 If의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물에 관한 것이다:
-
- [0187] .
- [0188] 식 If
- [0189] 식 중:
- [0190] X는 O 또는 $-(CHR^7)_m-\phi]$ 고;
- [0191] m은 1 또는 2이고;
- [0192] R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ 및 $-NR^9C(O)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;
- [0193] R^2 은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R^2 은 1개 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환되고;

[0194] R^3 및 R^4 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, 테트라졸 및 옥사디아졸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0195] 각각의 R^7 은 수소, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0196] R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0197] R^9 및 R^{10} 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는

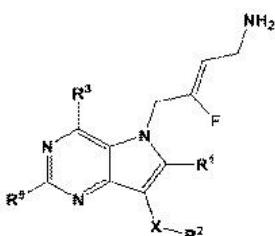
[0198] R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 멤버로서 0 내지 2종의 추가의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성하고;

[0199] R^{11} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

[0200] R^{12} 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-O-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $S(O)R^{11}$ 및 $-S(O_2)R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, 및 $-O-CF_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.

[0201] 본 발명의 식 If의 화합물의 일 구현예에서 R^1 은 C_{1-6} 알킬이고, X는 $-(CHR^7)_m-O-$ 이고, R^7 은 수소이고, m은 1이고, 그리고 R^2 은 1개 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환된 아릴이다. 식 If의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^1 은 메틸이고, X는 CH_2 , R^2 은 $S(O_2)NR^9R^{10}$ 에 의해 치환된 페닐이고; R^3 은 수소이고, 그리고 R^4 은 메틸이다.

[0202] 또 다른 구현예에서 본 발명은 또한 식 Ig의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물에 관한 것이다:



[0203]

식 Ig

[0205] 식 중:

[0206] X는 0 또는 $-(\text{CHR}^7)_m-\circ$ 고;

[0207] m은 1 또는 2이고;

[0208] R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ 사이클로알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 및 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0209] R^2 은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 R^2 은 1개 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환되고;

[0210] R^3 및 R^5 각각은 수소, 할로겐, 하이드록실, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ 사이클로알킬, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{11}$, 테트라졸 및 옥사디아졸로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0211] 각각의 R^7 은 수소, 하이드록실 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0212] R^8 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고;

[0213] R^9 및 R^{10} 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는

[0214] R^9 및 R^{10} 은, 동일한 질소 원자에 부착될 때 조합되어, 고리 맴버로서 0 내지 2종의 추가의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 고리를 형성하고;

[0215] R^{11} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

[0216] R^{12} 은 할로겐, C_{1-6} 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ 사이클로알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{11}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ 및 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.

[0217] 본 발명의 식 Ig의 화합물의 일 구현예에서 R^1 은 C_{1-6} 알킬이고, X는 $-(\text{CHR}^7)_m-\circ$ 이고, R^7 은 수소이고, m은 1이고, 그리고 R^2 은 1개 이상의 R^{12} 에 의해 선택적으로 치환된 아릴이다. 본 발명의 식 Ig의 화합물의 또 다른 구현예에서 R^1 은 메틸이고, X는 CH_2 이고, R^2 은 $\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 또는 $\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ 에 의해 치환된 페닐이고; R^3 은 수소이고, 그리고 R^5 은 메틸이다.

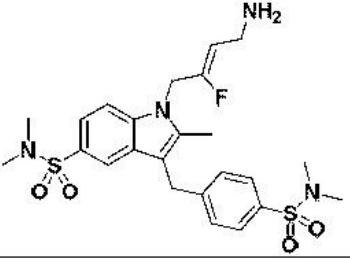
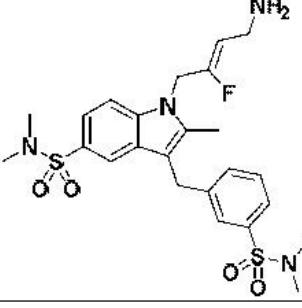
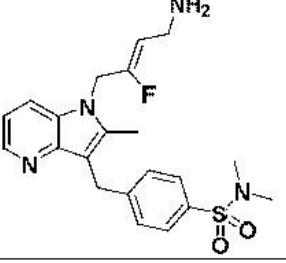
[0218] 본 개시내용의 문맥에서, 임의의 하나 이상의 측면(들) 또는 구현예(들)은 임의의 다른 측면(들) 또는 구현예(들)과 조합될 수 있다.

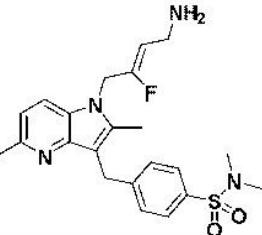
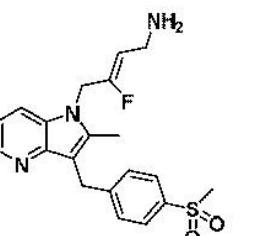
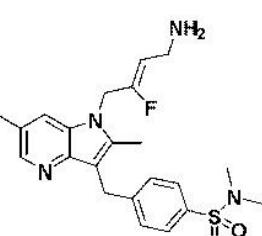
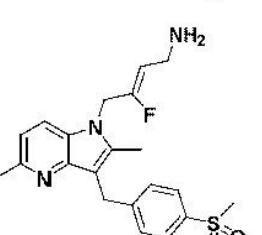
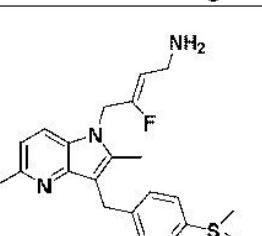
[0219] 본 발명에 따른 예시적인 화합물은 표 1에서 제시된 화합물을 포함한다:

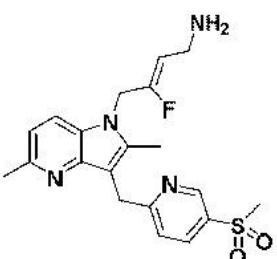
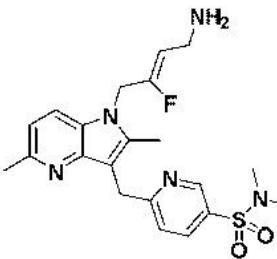
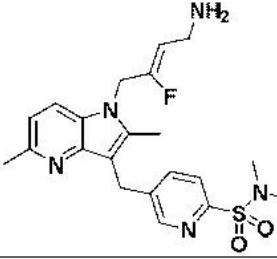
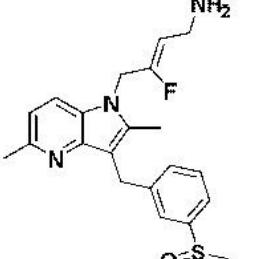
표 1

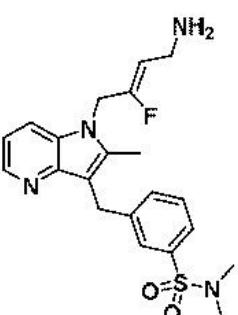
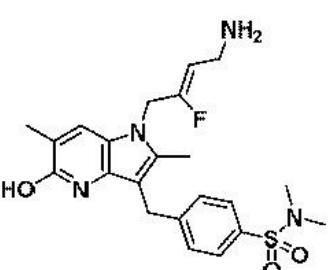
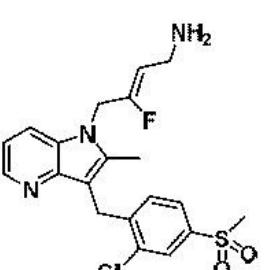
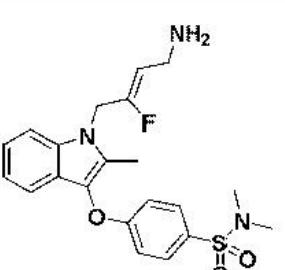
1		(Z)-1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-디 메틸설파모일)벤질)-2-메틸-1H-인돌-5-카복실산
2		(Z)-메틸 1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-디 메틸설파모일)벤질)-2-메틸 인돌-5-카복실레이트
3		(Z)-메틸 1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-디 메틸설파모일)벤질)-2-메틸-1H-인돌-5-카복실레이트
4		(Z)-1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-디 메틸설파모일)벤질)-2-메틸-1H-인돌-5-카복사미드

[0220]

5		(Z)-1-(4-((4-((2-aminoethyl)amino)methyl)phenyl)sulfonyl)amino)methyl)-3-(4-(dimethylaminosulfonyl)but-2-enyl)-1H-indole-2-carboxamide
6		(Z)-1-(4-((4-((2-aminoethyl)amino)methyl)phenyl)sulfonyl)amino)methyl)-3-(4-(dimethylaminosulfonyl)but-2-enyl)-N,N-dimethyl-1H-indole-5-sulfonyl amide
7		(Z)-1-(4-((4-((2-aminoethyl)amino)methyl)phenyl)sulfonyl)amino)methyl)-3-(3-(dimethylaminosulfonyl)but-2-enyl)-N,N-dimethyl-1H-indole-5-sulfonyl amide
8		(Z)-4-((1-(4-((2-aminoethyl)amino)methyl)but-2-enyl)-2-(dimethylaminosulfonyl)-1H-pyrazole-3-(3,2-benzodifuran-3-yl)methyl)-N,N-dimethylbenzenesulfonyl amide

9		(Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2,5-디메틸-1H-파이롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤zen설휘아미드
10		(Z)-3-플루오로-4-(2-메틸-3-(4-(메틸설휘)벤질)-1H-파이롤로[3,2-b]파리딘-1-일)부트-2-엔-1-아민
11		(Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2,6-디메틸-1H-파이롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤zen설휘아미드
12		(Z)-4-(2,5-디메틸-3-(4-(메틸설휘)벤질)-1H-파이롤로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민
13		(Z)-4-(2,5-디메틸-3-((6-(메틸설휘)파리딘-3-일)메틸)-1H-파이롤로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민

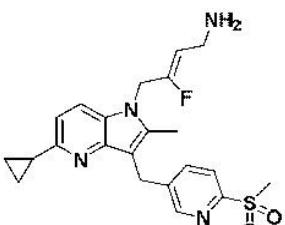
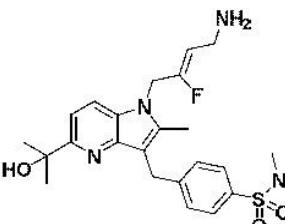
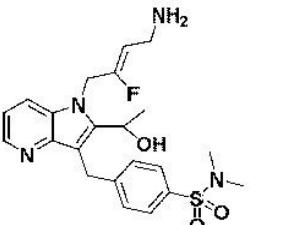
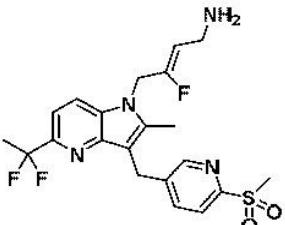
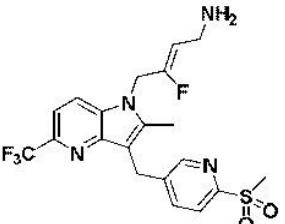
14		(Z)-4-(2,5-디 메틸-3-((5-메틸설포닐)파리딘-2-일)메틸)-1H-파롤로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민
15		(Z)-6-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2,5-디 메틸-1H-파롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-N,N-디 메틸파리딘-3-설플아미드
16		(Z)-5-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2,5-디 메틸-1H-파롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-N,N-디 메틸파리딘-2-설플아미드
17		(Z)-4-(2,5-디 메틸-3-(3-(메틸설포닐)벤질)-1H-파롤로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민

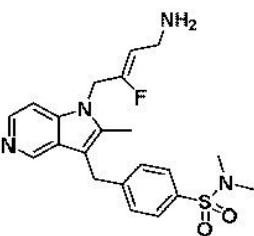
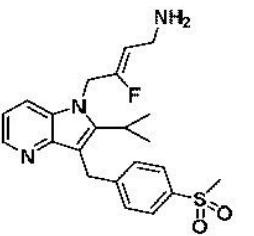
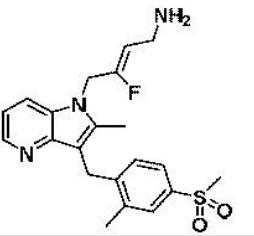
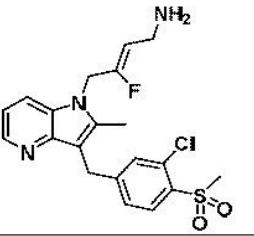
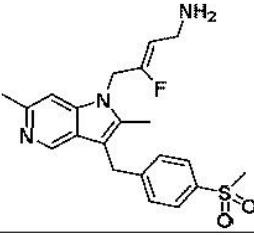
18		(Z)-3-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-메틸-1H-파울로[3,2-b]파이린-3-일)메틸)-N,N-디메틸 벤젠설플아미드
19		(Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-5-하이드록시-2,6-디메틸-1H-파울로[3,2-b]파이린-3-일)메틸)-N,N-디메틸 벤젠설플아미드
20		(Z)-4-(3-(2-플루오로-4-(메틸설플포닐)벤질)-2-메틸-1H-파울로[3,2-b]파이린-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민
21		(Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-메틸-1H-인돌-3-일)옥시)-N,N-디메틸 벤젠설플아미드

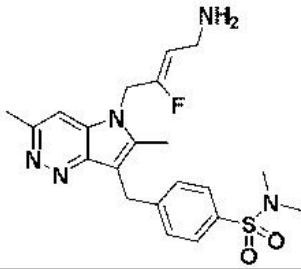
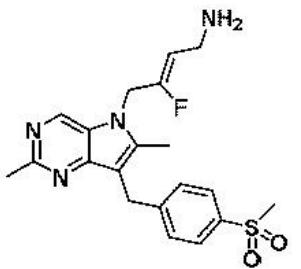
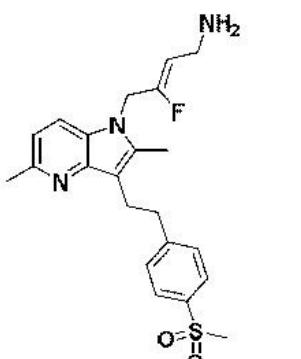
[0224]

22		(Z)-3-(2-플루오로-4-(2-(4-(디메틸암모니아)수용체)페닐)-2-메틸부트-2-에닐)아민 (메틸 살포닐)페리 텐-3-일)메 텔)-1H-페놀로[3,2-b]페리 텐-1-일)부트-2-에닐-1-아민
23		(Z)-4-((1-(4-아민보이트릴-2-일)페리 텐-1-일)-5-플루오로-2-메 텔)-1H-페놀로[3,2-b]페리 텐-3-일)메 텔)-N,N-트리메 텔벤젠 살포아미드
24		(Z)-4-((1-(4-아민보이트릴-2-일)페리 텐-1-일)-6-플루오로-2-메 텔)-1H-페놀로[3,2-b]페리 텐-3-일)메 텔)-N,N-트리메 텔벤젠 살포아미드
25		(Z)-4-((1-(4-아민보이트릴-2-일)페리 텐-1-일)-2-(2-하이드록시프로판-2-일)-1H-페놀로[3,2-b]페리 텐-3-일)메 텔)-N,N-트리메 텔벤젠 살포아미드
26		(Z)-4-((1-(4-아민보이트릴-2-일)페리 텐-1-일)-2-메 텔)-1H-인돌-3-일)메 텔)-N,N-트리메 텔벤젠 살포아미드

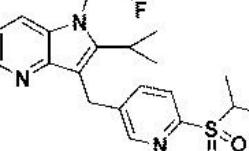
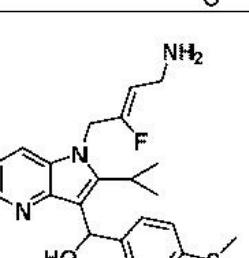
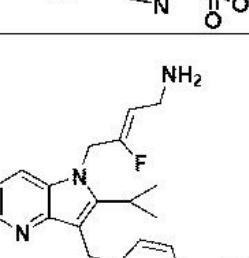
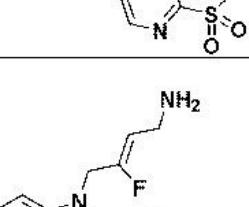
[0225]

27		(Z)-4-(5-사이클로프로필-2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)파리딘-3-일)메틸)-1H-파울로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-풀루오로부트-2-엔-1-아민
28		(Z)-4-((1-(4-아미노-2-풀루오로부트-2-엔-1-일)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸-1H-파울로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-N,N-트리메틸벤젠설폰아미드
29		(Z)-4-((1-(4-아미노-2-풀루오로부트-2-엔-1-일)-2-(1-하이드록시에틸)-1H-파울로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-N,N-트리메틸벤zen설폰아미드
30		(Z)-4-(5-(1,1-디풀루오로에틸)-2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)파리딘-3-일)메틸)-1H-파울로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-풀루오로부트-2-엔-1-아민
31		(Z)-3-풀루오로-4-(2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)파리딘-3-일)메틸)-5-(트리풀루오로메틸)-1H-파울로[3,2-b]파리딘-1-일)부트-2-엔-1-아민

32		(Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-메틸-1H-페놀로[3,2-c]페리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤zen설폰아미드
33		(Z)-3-플루오로-4-(2-아미노프로필)-3-(4-(메틸설포닐)벤질)-1H-페놀로[3,2-b]페리딘-1-일부트-2-엔-1-아민
34		(Z)-3-플루오로-4-(2-메틸-3-(2-메틸-4-(메틸설포닐)벤질)-1H-페놀로[3,2-b]페리딘-1-일)부트-2-엔-1-아민
35		(Z)-4-(3-(3-플루오로-4-(메틸설포닐)벤질)-2-메틸-1H-페놀로[3,2-b]페리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민
36		(Z)-4-(2,6-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)벤질)-1H-페놀로[3,2-c]페리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민

37		(Z)-4-((5-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3,6-디메틸-5H-파이롤로[3,2-c]파리다진-7-일)메틸)-N,N-디메틸 벤젠설폰아미드
38		(Z)-4-(2,6-디메틸-7-(4-(메틸설포닐)벤질)-5H-파이롤로[3,2-c]파리미딘-5-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민
39		(Z)-4-((5-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2,6-디메틸-5H-파이롤로[3,2-d]파리미딘-7-일)메틸)-N,N-디메틸 벤zen설포닐아미드
40		(Z)-4-(2,5-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)벤에틸)-1H-파이롤로[3,2-b]파리미딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민

[0228]

41		(Z)-3-(4-아민부트-2-에노일)-4-(2-이소프로필설포닐)파리딘-3-일)메틸-1H-파롤로[3,2-b]파리딘-1-일)부트-2-엔-1-아민
42		(Z)-1-(4-아민노부트-2-에노일)-2-이소프로필-1H-파롤로[3,2-b]파리딘-3-일(6-(메틸설포닐)파리딘-3-일)메탄올
43		(Z)-4-(3-(6-(에틸설포닐)파리딘-3-일)메틸)-2-이소프로필-1H-파롤로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-풀루오로부트-2-엔-1-아민
44		(Z)-4-(3-(사이클로프로필설포닐)파리딘-3-일)메틸)-2-이소프로필-1H-파롤로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-풀루오로부트-2-엔-1-아민

[0229]

[0230]

[0231]

식 I의 화합물의 제조

식 I의 화합물은 당해 분야에서 공지된 방법 및 물질을 사용하여 그리고 하기 예의 표준 교과서를 참조하여 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 제조될 수 있다: "Advanced Organic Chemistry" (Jerry March; 제3판, 1985, John Wiley 및 Sons) 또는 "Comprehensive Organic Transformations" (Richard C. Larock; 1989, VCH Publishers).

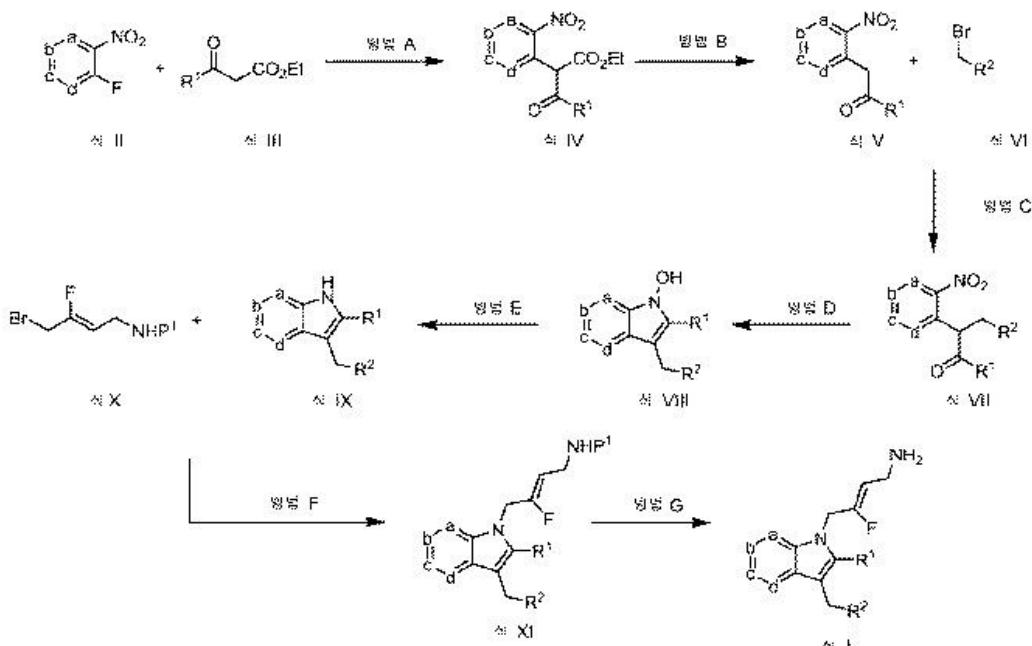
[0232]

식 I의 화합물은 아래에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다. 하기 반응식은 본 발명의 대표적인 비제한적인 구현 예의 개요를 제공한다. 당해 분야의 숙련가는, 상이한 이성질체 형태를 포함하는 식 I의 유사체가 또한 유사한 개시 물질로부터 제조될 수 있음을 인식할 것이다.

[0233]

반응식 1:

[0234] 식 I (식 중, $m=1$; $R^7=H$)에 의해 기재된 화합물의 제조는 아래의 반응식 1에 기재된다.



[0235]

[0236] 반응식 1

[0237]

P^1 은 질소 작용기를 보호하기 위해 사용된 작용기이다. P^1 의 예는 카보네이트 예컨대 *tert*-부틸옥시카보닐 (BOC), 9-플루오레닐메틸옥시카보닐 (FMOC), 및 벤질옥시카보닐 (CBZ) 기이다.

[0238]

일반 반응식 1에서 식 II에 의해 기재된 개시 물질은 상업적 공급원으로부터 수득될 수 있거나 당해 분야에서 잘 알려진 많은 방법에 의해 제조될 수 있다. 방법 A는 식 III에 의해 기재된 바와 같이 이러한 개시 물질과 적절하게 치환된 1,3-디카보닐 화합물들로부터 유래된 음이온과의 반응을 수반한다. 예를 들어, 용매 예컨대 *N,N*-디메틸포름아미드 (DMF) 중 식 II 및 III에 의해 기재된 화합물의 용액은 주위 온도에서 최대 24 시간 동안 염기, 예컨대 탄산칼륨으로 처리될 수 있다. 식 IV에 의해 기재된 생성물은 표준 워크업 절차에 의해 회수될 수 있다.

[0239]

식 IV에 의해 기재된 화합물의 식 V에 의해 기재된 화합물로의 전환에 대한 하나의 편리한 프로토콜은, 155 °C에서 DMSO/H₂O (10:1)에서 몇 시간 동안 가열하는 것을 수반하는 방법 B이다. 식 V에 의해 기재된 생성물은 표준 워크업 절차에 의해 회수될 수 있다.

[0240]

일반 반응식 1에서 방법 C는 식 V 및 VI에 의해 기재된 화합물의 반응으로 식 VII에 의해 기재된 커플링된 생성물을 얻는 것을 수반한다. 하나의 편리한 프로토콜은 용매 예컨대 DMSO에서 주위 온도에서 단시간 (5 min) 동안 염기 예컨대 나트륨 메톡사이드로 식 V에 의해 기재된 화합물을 처리하고, 이어서 식 VI에 의해 기재된 화합물을 첨가하는 것을 수반한다. 표준 추출 및 정제 방법 다음에, 식 VII에 의해 기재된 생성물은 양호한 수율 및 순도로 수득될 수 있다.

[0241]

식 VII에 의해 기재된 화합물의 전환에 대한 하나의 편리한 프로토콜은 주위 온도에서 몇 시간 동안 테트라하이드로푸란에서 아연 분말 및 암모늄 염화물로 처리하는 것을 수반하는 방법 D이다. 식 VIII에 의해 기재된 생성물은 표준 워크업 절차에 의해 회수될 수 있다.

[0242]

식 VIII에 의해 기재된 화합물의 전환에 대한 하나의 편리한 프로토콜은 주위 온도에서 몇 시간 동안 용매 예컨대 메탄올에서 2-브로모아세토페논 및 염기 예컨대 트리에틸아민으로 처리하는 것을 수반하는 방법 E이다. 식 IX에 의해 기재된 생성물은 표준 워크업 절차에 의해 회수될 수 있다.

[0243]

방법 F에 의해 기재된 반응을 달성하는 많은 방법이 있지만, 하나의 편리한 프로토콜은 용매 예컨대 *N,N*-디메틸 포름아미드 (DMF)에서 주위 온도에서 대략 16 시간 동안 식 IX 및 X에 의해 기재된 화합물과 염기 예컨대 탄산세슘과의 반응을 수반한다. 표준 추출 및 정제 방법 다음에, 식 XI에 의해 기재된 생성물은 양호한 수율 및 순도로 수득될 수 있다.

도로 수득될 수 있다.

[0244] 식 I에 의해 기재된 화합물에 대한 식 XI에 의해 기재된 화합물의 탈보호에 대한 많은 잘 확립된 화학 절차가 있다 (방법 G). 예를 들어 P¹이 BOC 보호 기이면, 식 XI에 의해 기재된 화합물은 용매 예컨대 디에틸 에테르 또는 디클로로메탄에서 산성 시약 예컨대 건조 염화수소로 처리되어 식 I에 의해 기재된 화합물을 하이드로클로라이드 염으로서 얻을 수 있다. 일반적으로, 유리 아미노 화합물은 취급의 용이성 및 개선된 화학 안정성을 위해 산 부가 염으로 전환된다. 산 부가 염의 예는 비제한적으로 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 2,2,2-트리플루오로아세테이트, 메탄설포네이트 및 톨루엔설포네이트 염을 포함한다.

[0245] 시스/트랜스 (E/Z) 이성질체는 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 종래의 기술, 예를 들어, 크로마토그래피 및 단편적인 결정화에 의해 분리될 수 있다.

치료 용도 및 제형

[0247] 본 발명의 또 다른 측면은 식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를, 약제학적으로 허용가능한 희석제, 부형제 또는 아쥬반트와 함께 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0248] 본 발명은 또한, 라이실 옥시다제 패밀리 일원, LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 및 LOXL4의 구성원을 억제하기 위해 요법에서 식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다. 일 구현예에서 본 발명은 특정 라이실 옥시다제 동종효소의 선택적 억제를 제공한다. 또 다른 구현예에서 본 발명은 2, 3 또는 4개의 LOX 동종효소의 동시 억제를 제공한다. 본 화합물의 상대 억제 효력은 다양한 방식으로, 예를 들어, 재조합 또는 정제된 인간 단백질 또는 재조합 또는 정제된 비-인간 효소를 이용한 시험관내 검정에서, 정상 설치류 효소를 발현시키는 세포 검정에서, 인간 단백질로 형질감염된 세포 검정에서, 설치류 및 다른 포유동물 종에서 생체내 시험에서, 및 기타 동종의 것에서 LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 및 LOXL4의 아민 옥시다제 활성을 억제하는데 필요한 양에 의해 결정될 수 있다.

[0249] 따라서, 본 발명의 추가 측면은 억제가 필요한 대상체에서 LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 및 LOXL4의 아민 옥시다제 활성을 억제하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 그의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0250] 일 구현예에서 본 발명은 LOXL2의 아민 옥시다제 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 구현예에서 본 발명은 LOX 및 LOXL2의 아민 옥시다제 활성을 억제하는 것에 관한 것이다.

[0251] 앞에서 설명한 것처럼, LOX 및 LOXL1-4 효소는 SSAO/VAP-1, 모노아민 옥시다제-B (MAO-B) 및 디아민 옥시다제 (DAO)를 포함하는 플라빈-의존적 및 구리-의존적 아민 옥시다제의 큰 계열의 구성원이다. 일 구현예에서 본 발명의 화합물은 SSAO/VAP-1, MAO-B 및 아민 옥시다제 계열의 다른 구성원에 대한 라이실 옥시다제 동종효소 계열의 구성원을 선택적으로 억제한다.

[0252] 본 발명은 또한 섬유성 질환을 앓고 있는 환자에서 하나 이상의 라이실 옥시다제 동종효소 (LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 및 LOXL4)를 억제하기 위해 식 I에 의해 기재된 화합물을 사용하는 방법, 및 섬유성 질환을 치료하는 방법을 개시한다. 게다가, 본 발명은 전이암을 포함하는 암을 앓고 있는 환자에서 하나 이상의 라이실 옥시다제 동종효소 (LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 및 LOXL4)를 억제하기 위해 식 I에 의해 기재된 화합물을 사용하는 방법, 및 암 및 전이암을 치료하는 방법을 개시한다.

[0253] 본 발명의 추가 측면에서 LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 및 LOXL4 단백질과 관련된 병태를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 치료가 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 그의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0254] 또 다른 측면에서 LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 및 LOXL4에 의해 조절된 병태를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 치료가 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 그의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0255] 본 발명의 방법의 일 구현예에서 병태는 섬유증, 암 및 혈관신생으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0256] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간 대상체, 애완동물 및 가축을 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식 I의 라이실 옥시다제 동종효소 계열의 플루오로알릴아민 억제제로 치료함으로써 세포의 기질 형성을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0257] 상기-기재된 방법이 적용가능하되, 상기 병태는 간 장애이다. 본 명세서에서 기재된 바와 같이 용어 "간 장애"는 간에 영향을 미치는 임의의 장애, 및 특히 간 세포의 병리적 파괴, 염증, 퇴행, 및/또는 증식을 수반하는 임

의의 급성 또는 만성 간 질환을 포함한다. 특히, 간 장애는 간 섬유증, 간경변증, 또는 간세포 손상, 변경 또는 괴사의 일부 마커의 혈장의 수준이 정상 혈장 수준과 비교할 때 상승되는 임의의 다른 간 질환이다. 간 활성 및 병태와 관련된 이들 생화학적 마커는 문헌에서 개시된 것들 중에서 선택될 수 있고, 특히 알라닌 아미노기전달 효소 (ALAT), 아스파르테이트 아미노전환효소 (ASAT), 알칼리성 포스파타제 (AP), 감마 글루타밀 트랜스펩ти다 아제 (GGT), 사이토케라틴-18 (CK-18) 또는 레지스턴일 수 있다. 특정 구현예에서, 간 장애는, 이들 마커 중 하나 이상의 상승이 간 생검에 의해 확인될 수 있는 바와 같이 다소간 상당한 지방증과 관련되는 지방 간 질환이다. 지방 간 질환의 비-총망라한 목록은 비-알코올성 지방 간 질환 (NAFLD), 비알코올성 지방간염 (NASH), 및 장애 예컨대 간염 또는 대사성 증후군 (비만, 인슐린 내성, 고중성지질혈증, 및 기타 동종의 것)과 관련된 지방 간 질환을 포함한다. 일 구현예에서 간 장애는 담도 폐쇄증, 담즙정체성 간 질환, 만성 간 질환, 비알코올성 지방간염 (NASH), 비-알코올성 지방 간 질환 (NAFLD), C형 간염 감염, 알코올성 간 질환, 원발성 담도 간경변증 (PBC), 원발성 경화 담관염 (PSC), 진행성 섬유증, 간 섬유증 및 간경변증으로 인한 간 손상으로 구성된 군으로부터 선택된다.

- [0258] 상기-기재된 방법이 적용가능하되, 상기 병태는 신장 장애이다. 일 구현예에서 신장 장애는 신장 섬유증, 신장 섬유증, 급성 신장 손상, 만성 신장 질환, 당뇨병성 신병증, 사구체경화증, 방광요관 역류, 세뇨관간질 신장 섬유증 및 사구체신염으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0259] 상기-기재된 방법이 적용가능하되, 상기 병태는 심혈관 질환이다. 일 구현예에서 심혈관 질환은 죽상경화증, 동맥경화증, 고콜레스테롤혈증, 및 고지혈증으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0260] 상기-기재된 방법이 적용가능하되, 상기 병태 섬유증. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "섬유증"은 낭포성 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 간 섬유증, 신장 섬유증, 경피증, 방사선-유도된 섬유증, 안구 섬유증, 페이로니병, 흉터 및 다른 질환과 같은 질환을 포함하고, 과도한 섬유증은 크론병 및 염증성 장 질환을 포함하는 질환 병리에 기여한다.
- [0261] 일 구현예에서 섬유증은 간 섬유증, 폐 섬유증, 신장 섬유증, 심장 섬유증, 낭포성 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 방사선-유도된 섬유증 및 경피증으로 구성된 군으로부터 선택되거나, 호흡 질환, 비정상 상처 치유 및 회복, 후-외과 수술, 심장 정지 및 섬유질 물질의 과잉의 또는 비정상적인 침착이 질환과 관련된 모든 병태와 관련된다. 또 다른 구현예에서 섬유증은 간 섬유증, 폐 섬유증, 신장 섬유증, 심장 섬유증, 및 경피증으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0262] 일 구현예에서, 신장 섬유증은, 비제한적으로, 당뇨병성 신병증, 방광요관 역류, 세뇨관간질 신장 섬유증; 국소 분절사구체경화증 및 막성 사구체신염을 포함하는 사구체신염 또는 사구체 신염, 및 사이질모세관 사구체 신염을 포함한다. 일 구현예에서, 간 섬유증은 간경변을 초래하고, 관련된 병태 예컨대 만성 바이러스성 간염, 비-알코올성 지방 간 질환 (NAFLD), 알코올성 지방간염 (ASH), 비-알코올성 지방간염 (NASH), 원발성 담도 간경변증 (PBC), 담도 간경변, 및 자가면역 간염을 포함한다.
- [0263] 상기-기재된 방법이 또한 적용가능하되, 상기 병태는 암이다. 일 구현예에서 상기 암은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 폐암; 유방암; 결장직장암; 항문암; 췌장암; 전립선암; 난소 암종; 간 및 담관 암종; 식도 암종; 비-호지킨 림프종; 방광 암종; 자궁의 암종; 신경아교종, 교모세포종, 수질모세포종, 및 뇌의 다른 종양; 신장 암; 골수섬유증, 두경부의 암; 위의 암; 다발성 골수종; 고환암; 생식세포 종양; 신경내분비 종양; 자궁경부암; 구강암; 위장관, 유방, 및 다른 기관의 암양종; 인환 세포 암종; 육종, 섬유육종, 혈관종, 혈관종증, 혈관주위 세포종, 의사혈관종 기질 과다형성, 근섬유모세포종, 섬유종증, 염증성 근섬유아세포 종양, 지방종, 혈관지방종, 과립 세포 종양, 신경섬유종, 신경집종, 혈관육종, 지방육종, 횡문근육종, 골육종, 평활근종 또는 평활근육종을 포함하는 간엽 종양.
- [0264] 일 구현예에서 상기 암은 유방암, 두경부 편평상피 세포 암종, 뇌암, 전립선암, 신장 세포 암종, 간암, 폐암, 구강암, 자궁경부암 및 종양 전이로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0265] 일 구현예에서 폐암은 폐 선암종, 편평상피 세포 암종, 대세포 암종, 기관지폐포 암종, 비-소세포 암종, 소세포 암종 및 중피종을 포함한다. 일 구현예에서 유방암은 유관 암종, 소엽 암종, 염증성 유방암, 맑은 세포 암종, 및 점액성 암종을 포함한다. 일 구현예에서 결장직장암은 결장암 및 직장암을 포함한다. 일 구현예에서 췌장암은 췌장 선암종, 소도세포 암종 및 신경내분비 종양을 포함한다.
- [0266] 일 구현예에서 난소 암종은 장액 종양, 자궁내막모양 종양 및 점액성 낭샘암종, 및 성기식-간질 종양을 포함하는 난소 상피성 암종 또는 표면 상피성-기질 종양을 포함한다. 일 구현예에서 간 및 담관 암종은 간세포 암종,

담관암종 및 혈관종을 포함한다. 일 구현예에서 식도 암종은 식도 선암종 및 편평상피 세포 암종을 포함한다. 일 구현예에서 자궁의 암종은 자궁내막 선암종, 자궁 유두상 장액 암종, 자궁 투명-세포 암종, 자궁 육종 및 평활근육종 및 혼합된 블레리안 종양을 포함한다. 일 구현예에서 신장암은 신장 세포 암종, 맑은 세포 암종 및 월름스 종양을 포함한다. 일 구현예에서 두경부의 암은 편평상피 세포 암종을 포함한다. 일 구현예에서 위의 암은 위 선암종 및 위장 기질 종양을 포함한다.

[0267] 일 구현예에서, 상기 암은 결장암, 난소암, 폐암, 식도 암종, 유방암 및 전립선암으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0268] 상기-기재된 방법이 적용가능하되, 상기 병태는 혈관신생이다.

[0269] 본 발명의 방법의 일 구현예에서 상기 대상체는 인간, 애완동물 및 가축으로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 방법의 또 다른 구현예에서 상기 대상체는 인간이다.

[0270] 본 발명의 추가 측면은 LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 및 LOXL4 단백질과 관련된 병태를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

[0271] 본 발명의 또 다른 측면은 LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 및 LOXL4에 의해 조절된 병태를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

약제학적 및/또는 치료 제형

[0273] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 식 I을 갖는 화합물 및 이의 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제, 담체 또는 희석체를 포함하는 조성물이 제공된다. 식 I의 화합물(들)은 또한, 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 적합한 염으로서 존재할 수 있다.

[0274] 어구 "약제학적으로 허용가능한 담체"은 특정한 투여 방식에 적합하도록 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 담체를 지칭한다. 또한, 화합물은 조성물 중 유일한 약제학적으로 활성 성분으로서 제형화될 수 있거나 다른 활성 성분과 조합될 수 있다.

[0275] 어구 "약제학적으로 허용가능한 염"은 약제학적 적용에서 사용되는 적합한 임의의 염 제제를 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 염이란, 건전한 의료 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지성 반응 및 기타 동종의 것 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉해서 사용하기에 적합하고 합리적인 유익/유해 비율에 비례하는 염들을 의미한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 당해 분야에서 잘 알려져 있고 산 부가 및 염기성 염을 포함한다. 산 및 염기의 헤미염이 또한, 형성될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염은 무기산의 아민 염 (예를 들어, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 셀페이트, 및 기타 동종의 것); 및 유기산의 아민 염 (예를 들어, 포르메이트, 아세테이트, 락테이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레이트, 부티레이트, 발레레이트, 푸마레이트, 및 기타 동종의 것)을 포함한다.

[0276] 염기성 부위를 갖는 식 (I)의 화합물에 대해, 적합한 약제학적으로 허용가능한 염은 산 부가 염일 수 있다. 예를 들어, 그와 같은 화합물의 적합한 약제학적으로 허용가능한 염은 약제학적으로 허용가능한 산 예컨대 염산, 횡산, 메탄설폰산, 석신산, 푸마르산, 말레산, 벤조산, 인산, 아세트산, 옥살산, 카본산, 타르타르산, 또는 시트르산을 본 발명의 화합물과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0277] S. M. Berge 등은 하기에 상술된 약제학적으로 허용가능한 염을 기재한다: *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66:1-19. 염은 본 발명의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안에 원 위치에서, 또는 별도로 유리 염기 기능을 적합한 유기 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 산 부가 염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 디글루코네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토바이오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴설페이트, 말레이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 페티네이트, 페설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 퍼크레이트, 퍼발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 적합한 염기 염은 무독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 그 예는 알루미늄, 아르기닌, 벤자린, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글리신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 칼륨, 나트륨, 트로메

타민 및 아연 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토 금속 염은 나트륨, 리튬 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 및 기타 동종의 것, 뿐만 아니라, 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민, 트리에탄올아민 및 기타 동종의 것을 비제한적으로 포함하는 무독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 아민 양이온을 포함한다.

- [0278] 식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있고, 상기 방법은 예를 들어 하기를 포함한다:
- [0279] 식 I의 화합물을 원하는 산 또는 염기와 반응시킴;
- [0280] 산- 또는 염기-불안정성 보호 기를 식 I의 화합물의 적합한 전구체로부터 제거하거나 원하는 산 또는 염기를 사용하여 개환 적합한 환형 전구체, 예를 들어, 락톤 또는 락탐을 개환함; 또는
- [0281] 적절한 산 또는 염기와의 반응에 의해 또는 적합한 이온 교환 칼럼으로 식 I의 화합물의 하나의 염을 또 다른 염으로 전환시킴.
- [0282] 상기 반응 (i)-(iii)는 전형적으로 용액에서 수행된다. 수득한 염은 침전되고 여과로 수집되거나 또는 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 수득한 염 중 이온화도는 완전히 이온화된 것으로부터 거의 비-이온화된 것으로 변할 수 있다.
- [0283] 따라서, 예를 들어, 본 발명에 따른 화합물의 적합한 약제학적으로 허용가능한 염은 약제학적으로 허용가능한 산 예컨대 염산, 황산, 메탄설폰산, 석신산, 푸마르산, 말레산, 벤조산, 인산, 아세트산, 옥살산, 카본산, 타르타르산, 또는 시트르산을 본 발명의 화합물과 혼합함으로써 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용가능한 염은 따라서 산 부가 염을 포함한다.
- [0284] 본 발명의 화합물은 불용매화된 및 용매화된 형태 둘 모두로 존재할 수 있다. 용어 '용매화물'은 본 발명의 화합물 및 화학양론적 양의 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 용매 분자, 예를 들어, 에탄올을 포함하는 분자 복합체를 기재하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 용어 '수화물'은, 용매가 물일 때 이용된다.
- [0285] 일 구현예에서 식 I의 화합물은 "전구약물"의 형태로 투여될 수 있다. 어구 "전구약물"은, 생체내 투여시, 하나 이상의 단계 또는 과정에 의해 대사작용되거나 달리 화합물의 생물학적, 약제학적 또는 치료적 활성 형태로 전환되는 화합물을 지칭한다. 전구약물은, 변형이 일상적인 조작으로 또는 생체내에서, 본 명세서에서 기재된 화합물로 절단되는 방식으로 화합물에 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 본 발명의 화합물을 포함하는데, 하이드록시, 아미노, 또는 셀프하이드릴 기는, 포유동물 대상체에게 투여될 때, 절단되어 유리 하이드록실, 유리 아미노, 또는 유리 셀프하이드릴 기, 각각을 형성할 수 있는 임의의 기에 결합된다. 대표적인 전구약물은, 본 발명의 화합물에서 예를 들어, 아미드, 에스테르, 엔올 에테르, 엔올 에스테르, 아세테이트, 포르메이트, 벤조에이트 유도체, 및 알코올 및 아민 작용기의 기타 동종의 것을 포함한다. 전구약물 형태는 $-C(O)alkyl$, $-C(O)alkyl$ 로 $-C(O)alkyl$, $-C(O)alkyl$, $-C(O)-alkylalkyl$, $C(O)heptenyl$, $-C(O)-heptenyl$ 알킬, 등과 같은 작용기로부터 선택될 수 있다. 생체내 약동학적 과정 및 약물 대사의 지식 덕분에, 당해 분야의 숙련가는, 약제학적으로 활성 화합물이 공지되면, 디자인 화합물의 전구약물을 설계할 수 있다 (참조, 예를 들어, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, 페이지 388-392).
- [0286] 본 명세서의 조성물은 본 명세서에서 제공된 하나 이상의 화합물을 포함한다. 본 화합물은, 일 구현예에서, 경구 투여용 적합한 약제학적 제제 예컨대 용액, 혼탁액, 정제, 크림, 젤, 분산성 정제, 알약, 캡슐, 분말, 지속 방출 제형 또는 엘리시르로 또는 비경구 투여, 뿐만 아니라 경피 패치 제제 및 건조 분말 흡입기용 멸균된 용액 또는 혼탁액으로 제형화된다. 일 구현예에서, 상기에 기재된 화합물은 당해 분야에서 잘 알려진 기술 및 절차를 사용하여 약제학적 조성물로 제형화된다 (참조, 예를 들어, Ansel *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Fourth Edition* 1985, 126).
- [0287] 조성물에서, 효과적인 농도의 하나 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체는 적합한 약제학적 담체와 혼합된다. 화합물은 상기에 기재된 바와 같이 제형 전에 상용하는 염, 에스테르, 엔올 에테르 또는 에스테르, 아세탈, 케탈, 오르토에스테르, 헤미아세탈, 헤미케탈, 산, 염기, 용매화물, 수화물 또는 전구약물로서 유도될 수 있다. 조성물 중 화합물의 농도는 치료될 질환 또는 장애의 증상 중 하나 이상을 치료, 예방 또는 완화시키는 투여시의 양의 전달에 효과적이다.
- [0288] 일 구현예에서, 조성물은 단일 투약을 위해 제형화된다. 조성물을 제형화하기 위해, 화합물의 중량 분율은, 치

료된 병태가 경감, 예방되거나 하나 이상의 증상이 완화되도록 효과적인 농도로 선택된 담체 내에 용해, 혼탁, 분산 또는 달리 혼합된다.

[0289] 활성 화합물은 치료된 환자에 대한 바람직하지 않은 부작용의 부재에서 치료적으로 유용한 효과를 발휘하는데 충분한 양으로 약제학적으로 허용가능한 담체 내에 포함된다. 치료적으로 효과적인 농도는 본 명세서에 기재된 시험관내 및 생체내 시스템 및 PCT 공개 WO 04/018997에서 화합물을 시험함으로써 실현적으로 결정되고, 그 다음 인간에 대한 투약량에 대해 그것으로부터 외삽될 수 있다.

[0290] 약제학적 조성물 중 활성 화합물의 농도는 활성 화합물의 흡수, 분포, 불활성화 및 배출 비율, 화합물의 물리화학 특징, 투약량 스케줄, 및 양 투여된 뿐만 아니라 당해 분야의 숙련가에게 공지된 다른 인자에 좌우될 것이다.

[0291] 일 구현예에서, 치료적으로 효과적인 투약량은 약 0.1 ng/mL 내지 약 50 - 100 μ g/mL의 활성 성분의 활성 농도를 생성해야 한다. 약제학적 조성물은, 또 다른 구현예에서, 약 0.001 mg 내지 약 2000 mg의 화합물 /체중 킬로그램/1일의 투약량을 제공해야 한다. 약제학적 투약량 단위 형태는 제조되어 투약량 단위 형태 당 약 0.01 mg, 0.1 mg 또는 1 mg 내지 약 500 mg, 1000 mg 또는 2000 mg, 및 일 구현예에서 약 10 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분 또는 필수적인 성분의 조합을 제공한다.

[0292] 투약은 분, 시간, 일, 주, 개월 또는 년의 간격으로 또는 계속해서 이들 기간 중 임의의 하나에 걸쳐 일어날 수 있다. 적합한 투약량은 약 0.1 ng / 체중 kg 내지 1 g / 체중 kg / 투약량의 범위이다. 투약량은 바람직하게는 1 μ g 내지 1 g / 체중 kg / 투약량, 예컨대 1 mg 내지 1 g / 체중 kg / 투약량의 범위이다. 적합하게, 투약량은 1 μ g 내지 500 mg / 체중 kg / 투약량, 예컨대 1 μ g 내지 200 mg / 체중 kg / 투약량, 또는 1 μ g 내지 100 mg / 체중 kg / 투약량의 범위이다. 다른 적합한 투약량은 1 mg 내지 250 mg / 체중 kg (1 mg 내지 10, 20, 50 또는 100 mg / 체중 kg / 투약량 또는 10 μ g 내지 100 mg / 체중 kg 포함) / 투약량의 범위일 수 있다.

[0293] 적합한 투약량 및 투약 레지멘은 주치의에 의해 결정될 수 있고 치료되고 있는 특정 병태, 병태의 중증도, 뿐만 아니라 대상체의 일반적인 건강, 연령 및 체중에 좌우될 수 있다.

[0294] 화합물이 불충분한 용해도를 나타내는 경우에, 화합물을 가용화하는 방법이 사용될 수 있다. 그와 같은 방법은 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있고,, 비제한적으로, 보조용매, 예컨대 디메틸설폐사이드 (DMSO)의 사용, 계면활성제, 예컨대 TWEEN[®]의 사용, 수성 1중탄산나트륨에서의 용해, 나노입자로서 관심 화합물의 제형화, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 화합물의 유도체, 예컨대 화합물의 전구약물은 또한, 효과적인 약제학적 조성물을 제형화하는데 사용될 수 있다.

[0295] 화합물(들)의 혼합 또는 첨가시, 수득한 혼합물은 용액, 혼탁액, 에멀젼 등일 수 있다. 수득한 혼합물의 형태는 선택된 담체 또는 비히를 중 화합물의 의도된 투여 방식 및 용해도를 포함하는 수많은 인자에 좌우된다. 효과적인 농도는 치료된 질환, 장애 또는 병태의 증상을 완화하는데 충분하고, 실현적으로 결정될 수 있다.

[0296] 약제학적 조성물은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체의 적합한 양을 함유하는 단위 투약 형태, 예컨대 정제, 캡슐, 알약, 분말, 과립, 멸균된 비경구 용액 또는 혼탁액, 및 경구 용액 또는 혼탁액, 및 오일-물 에멀젼으로 인간 및 동물에게 투여하기 위해 제공된다. 약제학적으로 치료적으로 활성 화합물 및 그것의 유도체는, 일 구현예에서, 단위-투약 형태 또는 다중-투약 형태로 제형화 및 투여된다. 활성 성분은 투여된 한번에 투여될 수 있거나, 시간 간격으로 투여되도록 수많은 더 작은 용량으로 분할될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 단위-용량 형태는 인간 및 동물 대상체에게 적합한 물리적 별개의 단위를 지칭하고 당해 기술에 공지된 바와 같이 개별적으로 포장된다. 각각의 단위-용량은 요구된 약제학적 담체, 비히를 또는 희석제와 회합하여 원하는 치료 효과를 생성하는데 충분한 치료적 활성 화합물의 예정된 양을 함유한다. 단위-용량 형태의 예는 앰플 및 주사기 및 개별적으로 포장된 정제 또는 캡슐을 포함한다. 단위-용량 형태는 그의 분수 또는 배수로 투여될 수 있다. 다중-용량 형태는 격리된 단위-용량 형태로 투여되도록 단일 용기 내에 포장된 복수의 동일한 단위-투약 형태이다. 다중-용량 형태의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병 또는 파인트 또는 갤런의 병을 포함한다. 그러므로, 다중 용량 형태는 포장으로 격리되지 않은 단위-용량의 배수이다.

[0297] 그와 같은 투약 형태를 제조하는 실제 방법은 공지되거나, 당해분야의 숙련가에게 분명할 것이다; 예를 들어, 참고 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975.

[0298] 무독성 담체로부터 만들어진 밸런스와 함께, 활성 성분을 0.005% 내지 100% (wt%)의 범위로 함유하는 투약 형태

또는 조성물가 제조될 수 있다. 이들 조성물의 제조 방법은 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 고려된 조성물은 0.001%~100% (wt%), 일 구현예에서 0.1~95% (wt%), 또 다른 구현예에서 75~85% (wt%)의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0299] 투여 방식

[0300] 편리한 투여 방식은 주사 (피하, 정맥내, 등), 경구 투여, 흡입, 경피 도포, 국소 크림 또는 젤 또는 분말, 젤 또는 직장 투여를 포함한다. 투여 경로에 따라, 제형 및/또는 화합물은 화합물의 치료 활성을 불활성화할 수 있는 효소, 산 및 다른 천연 상태의 작용으로부터 화합물을 보호하기 위해 물질로 코팅될 수 있다. 화합물은 또한, 투여된 비경구로 또는 복강내로 투여될 수 있다.

[0301] 경구 투여용 조성물

[0302] 경구 약제학적 투약 형태는 고체, 젤 또는 액체이다. 고형 투약 형태는 정제, 캡슐, 과립, 및 벌크 분말이다. 경구 정제의 유형은 압축된, 씹을 수 있는 로젠지 및 정제를 포함하는데, 이는 장용 코팅, 당-코팅 또는 필름-코팅될 수 있다. 캡슐은 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐일 수 있고, 한편 과립 및 분말은 당해 분야의 숙련가에 공지된 다른 성분의 조합과 함께 비-발포제 또는 발포제 형태로 제공될 수 있다.

[0303] 경구 투여용 고체 조성물

[0304] 특정 구현예에서, 제형은 고형 투약 형태, 일 구현예에서, 캡슐 또는 정제이다. 정제, 알약, 캡슐, 트로키 및 기타 동종의 것은 하기 성분, 또는 유사한 본성의 화합물 중 하나 이상을 함유할 수 있다: 결합제; 윤활제; 희석제; 활택제; 붕해제; 착색제; 감미제; 풍미제; 습윤제; 구토제 코팅물; 및 필름 코팅물. 결합제의 예는 미세 결정성 셀룰로스, 트라가칸쓰검, 글루코스 용액, 아카시아 점액, 젤라틴 용액, 당밀, 폴리비닐피롤리딘, 포비돈, 크로스포비돈, 수크로스 및 전분 페이스트를 포함한다. 윤활제는 탈크, 전분, 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트, 석송속 및 스테아르산을 포함한다. 희석제는, 예를 들어, 락토스, 수크로스, 전분, 카올린, 염, 만니톨 및 인산제2칼슘을 포함한다. 활택제는, 비제한적으로, 콜로이드성 이산화규소를 포함한다. 붕해제는 크로스 카라멜로스 나트륨, 나트륨 전분 글라이콜레이트, 알긴산, 옥수수 전분, 감자 전분, 벤토나이트, 메틸셀룰로스, 한천 및 카복시메틸셀룰로스를 포함한다. 착색제는, 예를 들어, 승인된 보증된 수용성 FD 및 C 염료, 이들의 혼합물 중 임의의 것; 및 알루미나 수화물 상에 혼탁된 수불용성 FD 및 C 염료를 포함한다. 감미제는 수크로스, 락토스, 만니톨 및 인공 감미제 예컨대 사카린, 및 임의의 수의 분무 건조된 풍미제를 포함한다. 풍미제는 식물 예컨대 과일로부터 추출된 천연 풍미제 및 퀘직한 감각을 생성하는 화합물의 합성 블렌드, 예컨대, 비제한적으로 박하 및 메틸 살리실레이트를 포함한다. 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우랄 에테르를 포함한다. 구토제-코팅물은 지방산, 지방, 왁스, 셀락, 암모니아화 셀락 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 필름 코팅물은 하이드록시에틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다.

[0305] 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체는, 위의 산성 환경으로부터 보호하는 조성물로 제공될 수 있다. 예를 들어, 본 조성물은 위에서의 그것의 완전성을 유지하고 위에서 활성 화합물을 방출하는 장용 코팅물로 제형화될 수 있다. 조성물은 또한, 제산제 또는 다른 그와 같은 성분과 함께 제형화될 수 있다.

[0306] 투약량 단위 형태가 캡슐일 때, 상기 유형의 물질 외에, 액체 담체 예컨대 지방 오일을 함유할 수 있다. 또한, 투약량 단위 형태는 물리적 형태의 투약량 단위를 변형시키는 다양한 다른 물질, 예를 들어, 당 및 다른 장용성 제제의 코팅물을 함유할 수 있다. 화합물은 또한 엘릭시르, 혼탁액, 시럽, 웨이퍼, 스프링클, 씹는 검 등의 성분으로서 투여될 수 있다. 시럽은, 활성 화합물 외에, 감미제로서 수크로스 및 특정 보존제, 염료 및 착색제 및 풍미제를 함유할 수 있다.

[0307] 활성 물질은 또한 원하는 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 물질, 또는 원하는 작용을 보충하는 물질, 예컨대 제산제, H₂ 차단제, 및 이뇨제와 혼합될 수 있다. 활성 성분은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체이다. 더 높은 농도, 최대 약 98중량 %의 활성 성분이 포함될 수 있다.

[0308] 모들 구현예에서, 정제 및 캡슐 제형은 활성 성분의 용해를 변형시키거나 유지하기 위해 당해 분야의 숙련가에 의해 공지된 바와 같이 코팅될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 종래의 장용으로 소화가능한 코팅물, 예컨대 페닐 살리실레이트, 왁스 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트로 코팅될 수 있다.

[0309] 경구 투여용 액체 조성물

- [0310] 액체 경구 투약 형태는 비-발포성 과립으로부터 재구성된 수용액, 에멀젼, 혼탁액, 용액 및/또는 혼탁액 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포 제제를 포함한다. 수용액은, 예를 들어, 엘릭시르 및 시럽을 포함한다. 에멀젼은 수중유 또는 유중수이다.
- [0311] 약제학적으로 투여가능한 액체 조성물은 예를 들어, 상기에서 정의된 바와 같은 활성 화합물 및 선택적인 약제학적 아쥬반트를 담체, 예컨대, 예를 들어, 물, 염수, 수성 텍스트로스, 글리세롤, 글리콜, 에탄올, 및 기타 동종의 것에서 용해, 분산 또는 달리 혼합하여 용액 또는 혼탁액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 요망하는 경우, 투여될 약제학적 조성물은 또한, 소량의 비독성 보조 물질 예컨대 습윤제, 유화제, 가용화제, pH 완충제 및 기타 동종의 것, 예를 들어, 아세테이트, 나트륨 시트레이트, 사이클로텍스트린 유도체, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 아세트산나트륨, 트리에탄올아민 올레이트, 및 다른 그와 같은 제제를 함유할 수 있다.
- [0312] 엘릭시르는 맑은, 가당, 하이드로알코올성 제제이다. 엘릭시르에서 사용된 약제학적으로 허용가능한 담체는 용매를 포함한다. 시럽은 당, 예를 들어, 수크로스의 농축 수용액이고, 보존제를 함유할 수 있다. 에멀젼은, 하나의 액체가 또 다른 액체 전체에 작은 구상체의 형태로 분산된 2-상 시스템이다. 에멀젼에서 사용된 약제학적으로 허용가능한 담체는 비-수성 액체, 유화제 및 보존제이다. 혼탁액은 약제학적으로 허용가능한 혼탁화제 및 보존제를 사용한다. 액체 경구 투약 형태로 재구성될, 비-발포성 과립에서 사용된 약제학적으로 허용가능한 서브스턴스는, 희석제, 감미제 및 습윤제를 포함한다. 액체 경구 투약 형태로 재구성될, 발포성 과립에서 사용된 약제학적으로 허용가능한 서브스턴스는, 유기 산 및 이산화탄소의 공급원을 포함한다. 착색제 및 풍미제는 모든 상기의 투약 형태로 사용된다.
- [0313] 용매는 글리세린, 소르비톨, 에틸 알코올 및 시럽을 포함한다. 보존제의 예는 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 나트륨 벤조에이트 및 에탄올을 포함한다. 에멀젼에서 이용된 비-수성 액체의 예는 광유 및 목화씨 오일을 포함한다. 유화제의 예는 젤라틴, 아카시아, 트라가칸쓰, 벤토나이트, 및 계면활성제 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트를 포함한다. 혼탁화제는 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 펙틴, 트라가칸쓰, 비검 및 아카시아를 포함한다. 감미제는 수크로스, 시럽, 글리세린 및 인공 감미제 예컨대 사카린을 포함한다. 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 포함한다. 유기 산은 시트르산 및 타르타르산을 포함한다. 이산화탄소의 공급원은 중탄산나트륨 및 탄산나트륨을 포함한다. 착색제는 승인된 보증된 수용성 FD 및 C 염료, 및 이들의 혼합물 중 임의의 것을 포함한다. 풍미제는 식물 예컨대 파일로부터 추출된 천연 풍미제, 및 쾌적한 미각 감각을 생성하는 화합물의 합성 블렌드를 포함한다.
- [0314] 고형 투약 형태에 대해, 예를 들어 프로필렌 카보네이트, 식물성 오일 또는 트리글리세라이드 중 용액 또는 혼탁액은 일 구현예에서 젤라틴 캡슐 내에 캡슐화된다. 액체 투약 형태에 대해, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 중 용액은, 투여를 위해 쉽게 측정될 수 있도록 충분한 양의 약제학적으로 허용가능한 액체 담체, 예를 들어, 물로 희석될 수 있다.
- [0315] 대안적으로, 액체 또는 반-고체 경구 제형은 활성 화합물 또는 염을 식물성 오일, 글리콜, 트리글리세라이드, 프로필렌 글리콜 에스테르 (예를 들어, 프로필렌 카보네이트) 및 다른 그와 같은 담체에서 용해 또는 분산시키고, 캡슐화 이들 용액 또는 혼탁액을 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐 외피 내에 캡슐화함으로써 제조될 수 있다. 다른 유용한 제형은 U.S. 특허 번호 RE28,819 및 4,358,603에서 제시된 것들을 포함한다. 간단히, 그와 같은 제형은, 비제한적으로, 본 명세서에서 제공된 화합물을 함유하는 것들, 1,2-디메톡시메탄, 디글라임, 트리글라임, 테트라글라임, 폴리에틸렌 글리콜-350-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-550-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-750-디메틸 에테르(여기서 350, 550 및 750는 폴리에틸렌 글리콜의 근사 평균 분자량을 지칭함)를 비제한적으로 포함하는 디알킬화된 모노- 또는 폴리-알킬렌 글리콜, 및 하나 이상의 산화방지제, 예컨대 부틸화된 하이드록시톨루엔 (BHT), 부틸화된 하이드록시아니솔 (BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 하이드로퀴논, 하이드록시쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린, 아스코르브산, 말산, 소르비톨, 인산, 티오디프로피온산 및 그것의 에스테르, 및 디티오카바메이트를 포함한다.
- [0316] 다른 제형은, 비제한적으로, 약제학적으로 허용가능한 아세탈을 포함하는 수성 알코올성 용액을 포함한다. 이들 제형에 사용된 알코올은, 비제한적으로, 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 포함하는 하나 이상의 하이드록실 기를 갖는 임의의 약제학적으로 허용가능한 수-흔화성 용매이다. 아세탈은, 비제한적으로, 저급 알킬 알데하이드의 디(저급 알킬) 아세탈 예컨대 아세트알데하이드 디에틸 아세탈을 포함한다.

[0317] 주사제, 용액 및 에멀젼

[0318] 주사에 의해, 피하로, 근육내로 또는 정맥내로를 특징으로 일 구현예에서, 비경구 투여가 또한 고려된다. 주사제는 종래의 형태로, 액체 용액 또는 혼탁액으로서, 주산 전에 액체 중 용액 또는 혼탁액에 적합한 고형 형태로서, 또는 에멀젼으로서 제조될 수 있다. 주사제, 용액 및 에멀젼은 또한 하나 이상의 부형제를 함유한다. 적합한 부형제는, 예를 들어, 물, 염수, 텍스트로스, 글리세롤 또는 에탄올이다. 또한, 요망하는 경우, 투여될 약제학적 조성물은 또한, contain 소량의 무독성 보조 물질 예컨대 습윤 또는 유화제, pH 완충제, 안정화제, 용해도 인핸서, 및 다른 그와 같은 제제, 예컨대 예를 들어, 아세트산나트륨, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트 및 사이클로텍스트린을 함유할 수 있다.

[0319] 투약량의 일정한 수준이 유지되도록 하는 서방출 또는 지속-방출 시스템의 이식이 본 명세서에서 또한 고려된다. 간단히, 본 명세서에서 제공된 화합물은 하기에 분산된다: 고체 내부 매트릭스, 예를 들어, 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화된 또는 가소화되지 않은 폴리비닐염화물, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 코폴리머, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카보네이트 코폴리머, 친수성 폴리머 예컨대 아크릴 및 메타크릴산의 에스테르의 하이드로겔, 콜라겐, 외부 폴리머 막에 의해 둘러싸인 가교결합된 폴리비닐알코올 및 가교결합된 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트, 예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 코폴리머, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 코폴리머, 에틸렌/비닐아세테이트 코폴리머, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화된 폴리에틸렌, 폴리비닐염화물, 비닐 아세테이트, 비닐리덴 염화물, 에틸렌 및 프로필렌과의 비닐염화물 코폴리머, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 코폴리머, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 삼원중합체, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 코폴리머 (이는 체액에서 불용성임). 화합물은 방출 속도조절 단계에서 외부 폴리머 막을 통해 확인한다. 그와 같은 비경구 조성물 내에 함유된 활성 화합물의 백분율은 그것의 특정 본성, 뿐만 아니라 화합물의 활성 및 대상체의 필요에 크게 좌우된다.

[0320] 조성물의 비경구 투여는 정맥내, 피하 및 근육내 투여를 포함한다. 비경구 투여용 제제는 멸균된 용액 준비된 for 주사, 멸균된 건조 가용성 생성물, 예컨대, 피하 정제를 포함하는, 사용 직전에 용매와 조합될 준비가 되어 있는 동결건조된 분말, 주사용으로 준비된 멸균된 혼탁액, 사용 직전에 비히클과 조합될 준비가 되어 있는 멸균된 건조 불용성 생성물 및 멸균된 에멀젼을 포함한다. 용액은 수성 또는 비수성일 수 있다.

[0321] 정맥내로 투여되면, 적합한 담체는 생리적 염수 또는 포스페이트 완충 식염수 (PBS), 및 증점 및 가용화제, 예컨대 글루코스, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜을 함유하는 용액 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0322] 비경구 제제에 사용된 약제학적으로 허용가능한 담체는 수성 비히클, 비수성 비히클, 항미생물제, 등장제, 완충액, 산화방지제, 국부 마취제, 혼탁화제 및 분산제, 유화제, 격리 또는 퀸레이트제 및 다른 약제학적으로 허용가능한 서브스턴스를 포함한다.

[0323] 수성 비히클의 예는 염화나트륨 주사, 링거 주사, 등장의 텍스트로스 주사, 멸균수 주사, 텍스트로스 및 락테이트화된 링거 주사를 포함한다. 비수성 비경구 비히클은 식물성 기원의 고정유, 올리브 오일, 목화씨 오일, 옥수수 오일, 참깨 오일 및 땅콩 오일을 포함한다. 정균 또는 정진균 농도의 항미생물제는 페놀 또는 크레졸, 수은화합물, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-하이드록시벤조산 에스테르, 티메로살, 벤즈알코늄 염화물 및 벤즈에토늄 염화물을 포함하는, 다중-용량 용기 내에 포장된 비경구 제제에 첨가되어야 한다. 등장제는 염화나트륨 및 텍스트로스를 포함한다. 완충액은 포스페이트 및 시트레이트를 포함한다. 산화방지제는 중황산나트륨을 포함한다. 국부 마취제는 프로카인 하이드로클로라이드. 혼탁화제 및 분산제는 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 유화제는 폴리소르베이트 80 (TWEEN[®] 80)를 포함한다. 금속 이온의 격리 또는 퀸레이트제는 EDTA를 포함한다. 약제학적 담체는 또한 수Hon화성 비히클용 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜; 및 pH 조정용 수산화나트륨, 염산, 시트르산 또는 락트산을 포함한다.

[0324] 약제학적으로 활성 화합물의 농도는, 주사가 원하는 약리적 효과를 생성하기 위해 유효량을 제공하도록 조정된다. 정확한 용량은 당해 기술에 공지되어 있는 바와 같이 환자 또는 동물의 연령, 체중 및 상태에 좌우된다.

[0325] 단위-용량 비경구 제제는 앰풀, 바이알 또는 바늘 있는 주사기 내에 포함된다. 비경구 투여용 모든 제제는 당해 분야에서 공지되고 실시된 바와 같이 멸균되어야 한다.

[0326] 실제로, 활성 화합물을 함유하는 멸균된 수용액의 정맥내 또는 동맥내 주입은 효과적인 투여 방식이다. 또 다른

구현예는 원하는 약리적 효과를 생성하기 위해 필요에 따라 주입된 활성 물질을 함유하는 멸균된 수성 또는 유성 용액 또는 혼탁액이다.

[0327] 주사제는 국부 및 전신 투여용으로 설계된다. 일 구현예에서, 치료적으로 효과적인 투약량은 치료된 조직(들)에 대해 적어도 약 0.1% w/w 내지 약 90% w/w 이상, 특정 구현예에서 1% w/w 초과의 활성 화합물의 농도를 함유하도록 제형화된다.

[0328] 화합물은 미분화된 또는 다른 적합한 형태로 혼탁될 수 있거나, 더 많은 가용성 활성 생성물을 생성하거나 전구 약물을 행성하기 위해 유도될 수 있다. 수득한 혼합물의 형태는 선택된 담체 또는 비히클에서 화합물의 의도된 투여 방식 및 용해도를 포함하는 수많은 인자에 좌우된다. 효과적인 농도는 병태의 증상을 완화하는데 충분하고 실험적으로 결정될 수 있다.

[0329] 동결건조된 분말

[0330] 용액, 에멀젼 및 다른 혼합물로서 투여하기 위해 재구성될 수 있는 동결건조된 분말이 또한 본 명세서에서 관심 대상이다. 또한, 고체 또는 겔로서 재구성 및 제형화될 수 있다.

[0331] 멸균된, 동결건조된 분말은 본 명세서에서 제공된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 적합한 용매에 용해시킴으로써 제조된다. 용매는 분말 또는 이 분말로부터 제조된 재구성된 용액의 안정성 또는 다른 약리적 성분을 개선하는 부형제를 함유할 수 있다. 사용될 수 있는 부형제는, 비제한적으로, 텍스트로스, 소르비탈, 푸룩토스, 옥수수 시럽, 자일리톨, 글리세린, 글루코스, 수크로스 또는 다른 적합한 제제를 포함한다. 용매는 또한, 일 구현예에서, 약 중성 Ph인 완충액, 예컨대 시트레이트, 나트륨 또는 인산칼륨 또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 다른 그와 같은 완충액을 함유할 수 있다. 당해 분야의 숙련가에게 공지된 표준 조건 하에서 용액의 후속적인 멸균된 여과, 이어서 동결건조는 원하는 제형을 제공한다. 일 구현예에서, 수득한 용액은 동결건조를 위해 바이알로 분배될 것이다. 각각의 바이알은 화합물의 단일 투약량 또는 다중 투약량을 함유할 것이다. 동결건조된 분말은 적절한 조건 하에서, 예컨대 약 4 ° C 내지 실온에서 보관될 수 있다.

[0332] 주사용 물에 의한 동결건조된 분말의 재구성은 비경구 투여에서 사용하기 위한 제형을 제공한다. 재구성을 위해, 동결건조된 분말은 멸균수 또는 다른 적합한 담체이다. 정밀량은 선택된 화합물에 좌우된다. 그와 같은 양이 실험적으로 결정될 수 있다.

[0333] 국소 투여

[0334] 국소 혼합물은 국부 및 전신 투여에 대해 기재된 바와 같이 제조된다. 수득한 혼합물은 용액, 혼탁액, 에멀젼 등일 수 있고, 크림, 겔, 연고, 에멀젼, 용액, 엘릭시르, 로션, 혼탁액, 텅크, 페이스트, 포옴, 에어로졸, 관개, 스프레이, 좌약, 봉대, 진피 패치 또는 국소 투여에 적당한 임의의 다른 제형으로서 제형화된다.

[0335] 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체는 국소 적용, 예컨대 흡입에 의해 에어로졸로서 제형화될 수 있다. 기도에 투여하기 위한 이들 제형은 단독으로 또는 불활성 담체 예컨대 락토스와 함께 분무기용 에어로졸 또는 용액의 형태, 또는 취입용 초미세 분말일 수 있다. 그와 같은 경우에, 제형의 입자는, 일 구현예에서, 50 마이크론 미만, 일 구현예에서 10 마이크론 미만의 직경을 가질 것이다.

[0336] 화합물은 국부 또는 국소 도포를 위해, 예컨대 피부 및 점막에 대한 국소 도포를 위해, 예컨대 눈에서, 겔, 크림, 및 로션의 형태로 및 눈에 대한 적용을 위해 또는 낭내 또는 척수내 적용을 위해 제형화될 수 있다. 국소 투여는 경피 전달 및 또한 눈 또는 점막에 대한 투여, 또는 흡입 요법을 위해 고려된다. 활성 화합물의 점비액은, 단독으로 또는 다른 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께, 또한 투여될 수 있다.

[0337] 이를 용액, 특히 안과 사용에 의도된 것들은, 적절한 염과 함께 0.01% - 10% (vol%) 등장의 용액 (pH 약 5-7)으로서 제형화될 수 있다.

[0338] 다른 투여 경로용 조성물

[0339] 다른 투여 경로, 예컨대 이온침투 및 전기영동 디바이스, 질 및 직장 투여를 포함하는 경피 패치가 본 명세서에서 또한 고려된다.

[0340] 이온침투 및 전기영동 디바이스를 포함하는 경피 패치는 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 직장 투여용 약제학적 투약 형태는 전신 효과를 위한 직장 좌약, 캡슐 및 정제이다. 본 명세서에서 사용된 직장 좌약은 체온에서 용융 또는 연화되어 하나 이상의 약리적으로 또는 치료적으로 활성 성분을 방출하는 직장으로의 삽입을 위한 고형체를 의미한다. 직장 좌약에서 이용된 약제학적으로 허용가능한 서브스턴스는 용융점을 상

승시키기 위한 염기 또는 비히클 및 제제이다. 염기의 예는 코코아 버터 (테오브로마 오일), 글리세린-겔라틴, 카보왁스 (폴리옥시에틸렌 글리콜) 및 지방산의 모노-, 디- 및 트리글리세라이드의 적절한 혼합물을 포함한다. 다양한 염기의 조합이 사용될 수 있다. 좌약의 용융점을 상승시키는 제제는 경랍 및 왁스를 포함한다. 직장 좌약은 압축 방법에 의해 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 직장 좌약의 중량은, 일 구현예에서, 약 2 내지 3 g이다.

[0341] 직장 투여용 정제 및 캡슐은 동일한 약제학적으로 허용가능한 서브스턴스를 사용하여 그리고 경구 투여용 제형에 대한 것과 동일한 방법에 의해 제조된다.

표적화된 제형

[0343] 본 명세서에서 제공된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체는, 또한, 치료될 대상체의 신체의 다른 부분에 표적화되도록 제형화될 수 있다. 많은 그와 같은 표적화 방법은 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다. 모든 그와 같은 표적화 방법은 본 조성물에서 사용하기 위해 본 명세서에서 고려된다.

[0344] 일 구현예에서, 조직-표적화된 리포좀, 예컨대 중앙-표적화된 리포좀을 포함하는 리포좀 혼탁액은, 또한, 약제학적으로 허용가능한 담체로서 적합할 수 있다. 이들은 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있는 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포좀 제형은 미국 특허 번호 4,522,811에서 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 간단히, 리포좀 예컨대 다중층 소포 (MLV's)는 에그(egg) 포스파티딜 콜린 및 뇌 포스파티딜 세린 (7:3 몰비)을 플라스크의 내부 상에서 건조시킴으로써 형성될 수 있다. 2가 양이온이 없는 포스페이트 완충 식염수 (PBS) 중 본 명세서에서 제공된 화합물의 용액이 첨가되고, 플라스크는, 지질막이 분산될 때까지 진탕된다. 수득한 소포는 세정되어 캡슐화되지 않은 화합물을 제거하고, 원심분리에 의해 펠렛화되고, 그리고 그 다음 PBS에 의해 재현탁된다.

다른 약물과의 공-투여

[0346] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식 I의 화합물은, 당해 분야의 숙련가에 의해 관심 병태에 대한 현재의 관리 기준인 것으로 고려되는 약물과 함께 치료가 필요한 대상체에게 투여될 수 있음이 고려된다. 그와 같은 조합은 하나 이상의 이점을 상기 대상체에게 제공하고, 예를 들어, 유사한 이점을 달성하기 위해 감소된 투약량을 필요로 하고, 더 짧은 시간 내에 원하는 일시적 처방 효과를 얻고, 기타 동종의 것을 포함한다.

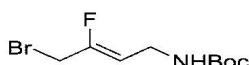
[0347] 본 발명에 따른 화합물은 다른 약물을 갖는 치료 레지멘의 일부로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 특정 질환 또는 병태를 치료하기 위해 활성 화합물의 조합물을 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 적어도 하나가 본 발명에 따른 식 (I)의 화합물을 함유하는 2종 이상의 약제학적 조성물이 상기 조성물의 공-투여에 적합한 키트의 형태로 조합될 수 있음은, 본 발명의 범위 내에 있다.

[0348] 본 발명의 방법의 일 구현예에서 식 I의 화합물은 제2 치료제와 함께 투여될 수 있다. 일 구현예에서 제2 치료제는 항암제, 항-염증제, 항-고혈압 제제, 항-섬유 제제, 항-혈관형성제 및 면역억제제로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0349] 2종 이상의 활성 성분 공-투여될 때, 활성 성분은 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여될 수 있다. 일 구현예에서 식 I의 화합물은 제2 치료제와 동시에 공-투여된다. 또 다른 구현예에서 식 I의 화합물 및 제2 치료제는 순차적으로 투여된다. 추가 구현예에서 식 I의 화합물 및 제2 치료제는 별도로 투여된다.

[0350] 본 발명은 이제, 하기 비-제한적인 예와 관련하여 단지 예시로서 더 상세히 기재될 것이다. 그 예는 본 발명을 설명하는 역할을 하는 것으로 의도되고 본 명세서 전반에 걸쳐 설명의 개시내용의 일반성을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

실시예 1



[0353] (Z)-tert-부틸 (4-브로모-3-플루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트의 제조

[0354]

절차 A: *tert*-부틸 2-옥소에틸카바메이트

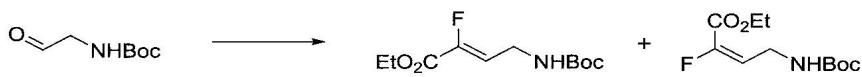
[0355]

[0356]

물 (200 mL) 중 3-아미노-1,2-프로판디올 (20.0 g, 0.22 mol)의 교반 용액에 0~5 °C에서 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (55.5 mL, 0.24 mol)을 첨가했다. aq. NaOH (6 N)의 첨가로 용액의 알칼리도를 pH~9로 조정한 후, 혼합물을 rt에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0~5 °C로 냉각시키고 그 다음 pH~6로 산성화한 후, 나트륨 메타페아이오데이트 (56.3 g, 0.26 mol)를 첨가했다. 수득한 혼탁액을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하여 모든 고체를 제거하고 여과물을 분별 깔때기로 전달하고 에틸 아세테이트 (200 mL)로 추출했다. 염화나트륨을, 포화 용액이 수득될 때까지 수성층에 첨가했다. 그 다음 수성층을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추가 추출했다. 조합된 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 그 다음 진공에서 농축시켜서 미정제 *tert*-부틸 2-옥소에틸카바메이트 (45.7 g)을 황색 겉으로서 얻었다. 조 물질을 단계 정제 없이 후속 단계에서 사용했다.

[0357]

절차 B: (E)-에틸 4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-2-플루오로부트-2-에노에이트 및 (Z)-에틸 4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-2-플루오로부트-2-에노에이트의 제조



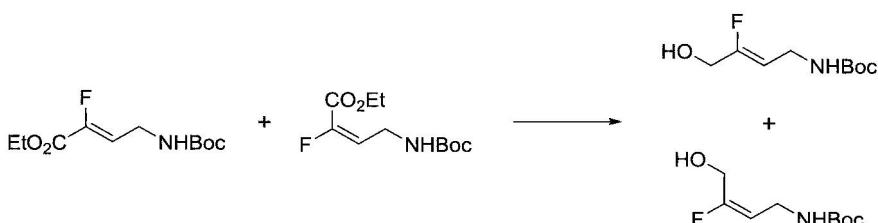
[0358]

[0359]

아세토니트릴 (200 mL) 중 미정제 *tert*-부틸 2-옥소에틸카바메이트 (43.7 g, 0.22 mol) 및 황산마그네슘 (32.0 g)의 교반 혼탁액에 0 °C에서 N₂ 하에서 에틸 2-플루오로포스포노아세테이트 (55.7 mL, 0.27 mol) 및 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운택-7-엔 (32.8 mL, 0.22 mol)을 순차적으로 첨가했다. 반응 혼합물을 rt로 가온되도록 하고 교반을 3시간 동안 계속했다. 감압 하에서 용매를 제거한 후 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL)에 용해시키고 그 다음 분별 깔때기로 전달했다. 유기물을 aq. HCl (2 M; 100 mL x 2), aq. NaOH (2 M; 100 mL x 2) 및 염수 (100 mL)로 연속으로 세정했다. MgSO₄ 상에서 건조시킨 후, 유기물을 진공에서 농축시켜서 미정제, 원하는 생성물을 E/Z 이성질체의 혼합물 (2:3; 57.0 g)로서 얻었다. 이러한 조 물질을 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다.

[0360]

절차 C: (E)-*tert*-부틸 3-플루오로-4-하이드록시부트-2-에닐카바메이트 및 (Z)-*tert*-부틸 3-플루오로-4-하이드록시부트-2-에닐카바메이트의 제조



[0361]

[0362]

THF (150 mL) 중 미정제 E/Z-에틸 4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-2-플루오로부트-2-에노에이트 (18.0 g, 72.8 mmol)의 교반 용액에 0 °C에서 N₂ 하에서 디이소부틸수소화알루미늄 (톨루엔 중 1 M, 182 mL, 182 mmol)을 45분에 걸쳐 적가했다. 완전한 첨가 후, 혼합물을 0 °C에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 분별 깔때기로 전달하고 염수 (100 g) 및 aq. NaOH (2 M; 200 mL)의 교반 혼합물에 적가했다. 첨가 다음에 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 켄칭된 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (100 mL x 2)로 추출하고 조합된 유기물을 염수 (100 mL)로 세정했다. MgSO₄ 상에서 건조시킨 후 유기물을 진공에서 농축시켜서 미정제 알코올을 E/Z 이성질체의 혼합물로서 얻었다. 이러한 혼합물을 n-헥산 중 25% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카겔 (135 g) 상에서 정제하여 (Z)-*tert*-부틸 3-플루오로-4-하이드록시부트-2-에닐카바메이트 (6.20 g, 30%, 3개의 단계에 걸쳐) 및 (E)-*tert*-부틸 3-플루오로-4-하이드록시부트-2-에닐카바메이트 (1.85 g, 8.9%, 3개의 단계에 걸쳐)을 얻었다. (E)-*tert*-부틸 3-플루오로-4-하이드록시부트-2-에닐카바메이트: ¹H-NMR (200 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1.43 (9H, s), 3.72 (2H, dd, J 7.5, 5.4 Hz), 4.25 (2H, d, J 21.5 Hz), 4.85 (1H, br. s), 5.18 (1H, dt, J 19.2, 8.5 Hz). (Z)-

tert-부틸 3-플루오로-4-하이드록시부트-2-에닐카바메이트: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, s), 3.84 (2H, dd, J 6.2, 6.2 Hz), 4.13 (2H, d, J 13.9 Hz), 4.68 (1H, br. s), 5.03 (1H, dt, J 36.0, 7.1 Hz).

[0363]

절차 D: (*Z*)-*tert*-부틸 4-브로모-3-플루오로부트-2-에닐카바메이트의 제조



[0365] 아세톤 (100 mL) 중 (*Z*)-*tert*-부틸 3-플루오로-4-하이드록시부트-2-에닐카바메이트 (6.20 g, 30.2 mmol) 및 트리에틸아민 (6.32 mL, 45.3 mmol)의 교반 용액에 0 °C에서 메탄설포닐 염화물 (2.81 mL, 36.3 mmol)을 적가했다. 완전한 침가 후 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반했다. 이 시간 후, 리튬 브로마이드 (13.1 g, 0.15 mol)을 나누어서 침가하고 수득한 혼탁액을 추가 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하여 모든 고체를 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 물 (50 mL) 및 CH_2Cl_2 (50 mL) 사이에서 분할시키고 수성층을 CH_2Cl_2 (50 mL x 2)로 추가 추출했다. 조합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을, n-헥산 이어서 n-헥산 중 25% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카겔 (100 g) 상에서 정제하여 (*Z*)-*tert*-부틸 4-브로모-3-플루오로부트-2-에닐카바메이트 (7.00 g, 86%)을 무색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, s), 3.85 (2H, dd, J 6.2, 6.2 Hz), 3.93 (2H, d, J 19.5 Hz), 4.66 (1H, br. s), 5.16 (1H, dt, J 34.0, 6.5 Hz).

[0366]

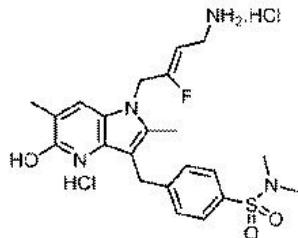
실시예 2

[0367]

하기 화합물을 절차 E, F, G, H, I, J 및 K에 따라 제조했다.

[0368]

(*Z*)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-5-하이드록시-2,6-디메틸-1*H*-페롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 19)



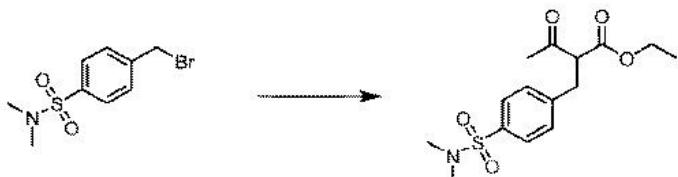
[0369]

절차 E: 4-(브로모메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드의 제조



[0371]

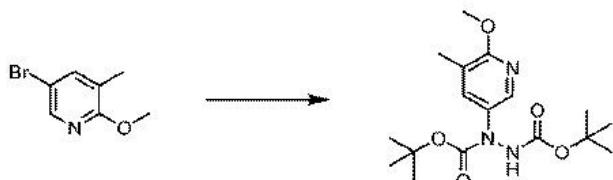
[0372] CH_2Cl_2 (40 mL) 중 4-(브로모메틸)벤zen설포닐 염화물 (5.00 g, 18.6 mmol)의 교반 용액에 0 °C에서 디메틸아민 (5.80 mL, 46.4 mmol)을 적가했다. 침가 다음에 수득한 혼합물을 이 온도에서 45분 동안 교반한 후, aq. HCl (1 M, 100 mL) 및 CH_2Cl_2 (50 mL) 사이에서 분할했다. 유기층을 aq. HCl (1 M, 100 mL) 및 물 (50 mL)로 추가 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 4-(브로모메틸)-*N,N*-디메틸벤zen설폰아미드 (2.20 g, 43%)를 황백색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CD_3OD) δ ppm: 2.74 (6H, s), 4.52 (2H, s), 7.58 (2H, d, J 8.4 Hz), 7.77 (2H, d, J 8.3 Hz).

[0373] 절차 F: 에틸 2-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-3-옥소부타노에이트의 제조

[0374]

[0375] DMF (2.5 mL) 중 에틸 3-옥소부타노에이트 (0.41 mL, 3.24 mmol)의 교반 용액에 탄산세슘 (0.59 g, 180 mmol)을 첨가하고 수득한 혼탁액을 rt에서 5분 동안 교반했다. 이것에 4-(브로모메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드 (0.50 g, 1.80 mmol)을 첨가하고 교반을 2시간 동안 계속했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 물 (20 mL) 사이에서 분할시켰다. 유기층을 물, 염수로 추가 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 미정제 갈색 검을 얻었다. 조 물질을 헥산 중 20% 이어서 헥산 중 40% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 표제 화합물을 에틸 2-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-3-옥소부타노에이트 (200 mg, 33%)을 맑은 오일로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.42 – 4.03 (m, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.35 – 3.13 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.38 – 1.08 (m, 3H).

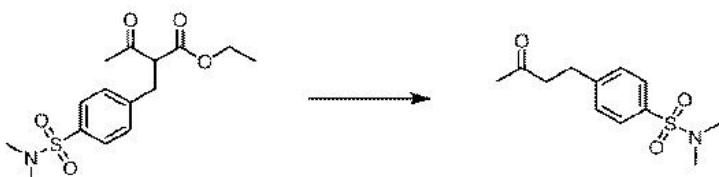
[0376]

[0376] 절차 G: *Di-tert*-부틸 1-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)하이드라진-1,2-디카복실레이트의 제조

[0377]

[0378] THF (8 mL) 중 5-브로모-2-메톡시-3-메틸피리딘 (606 mg, 3.00 mmol)의 교반 용액에 -40 °C에서 질소 하에서 *n*-부틸리튬 (헥산 중 2 M; 1.65 mL, 3.30 mmol)을 적가하고, 드라이아이스 배쓰가 -50 °C 내지 -40 °C에 있도록 했다. 완전한 첨가 후, 반응 혼합물을 이 온도에서 10분 동안 교반한 후, THF (8 mL) 중 *tert*-부틸 (*NE*)-*tert*-부톡시카보닐이미노카바메이트 (760 mg, 3.30 mmol)의 용액을 다시 적가하고, 온도를 -50 °C 내지 -40 °C에서 유지했다. 교반을 30분 동안 -40 °C 미만에서 계속하고, 그 다음 반응 혼합물을 rt로 가온되도록 했다. 반응을 빙수 상에서 켄칭하고 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 그 다음 진공에서 제거하여 조 생성물을 얻었다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트, 이어서 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 *Di-tert*-부틸 1-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)하이드라진-1,2-디카복실레이트 (700 mg, 56%)를 황색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.00 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.48 (s, 18H).

[0379]

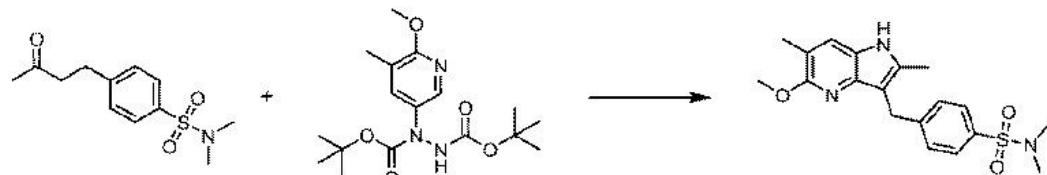
[0379] 절차 H: *N,N*-디메틸-4-(3-옥소부틸)벤젠설폰아미드의 제조

[0380]

[0381] DMSO (4 mL) 및 물 (1 mL) 중 에틸 2-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-3-옥소부타노에이트 (200 mg, 0.61 mmol)의 교반 용액을 환류에서 6시간 동안 가열했다. TLC는, 이 시간 후, 개시 물질의 완전한 소비를 나타내었다. 반응 혼합물을의 혼합물에 부었고 염수 (30 mL), 물 (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (30 mL)로 세정했다. 유기층을 염수로 추가 세정하고 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 원유를 얻었다. 조 물질을, *n*-헥산 중 30%, 그 다음 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 정상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 *N,N*-디메틸-4-(3-옥소부틸)벤젠설폰아미드 (89.0 mg, 57%)를 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 – 7.38 (m, 5H), 4.42 – 4.03 (m, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.35 – 3.13 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.38 – 1.08 (m, 3H).

(d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.19 (s, 3H).

[0382] 절차 I: 4-((5-메톡시-2,6-디메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드의 제조

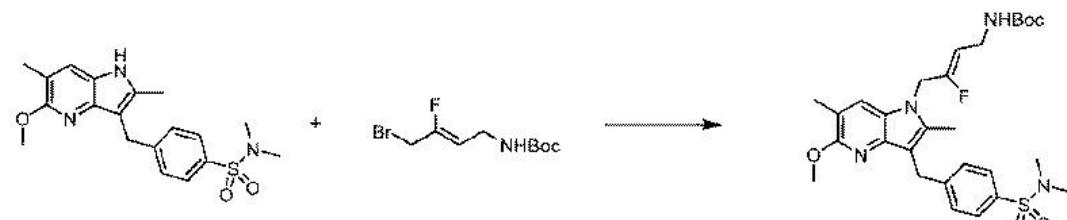


[0383]

[0384] 4% 황산 (2.00 mL) 중 *di*-*tert*-부틸 1-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)하이드라진-1,2-디카복실레이트 (153 mg, 0.43 mmol) 및 *N,N*-디메틸-4-(3-옥소부틸)벤젠설폰아미드 (85.0 mg, 0.33 mmol)의 혼탁액을 완만한 환류에서 3시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 rt로 냉각시켰다. 포화된 수성 NaHCO₃ (15 mL)을 첨가하고 생성물을 에틸아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조물질을, n-헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 4-((5-메톡시-2,6-디메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드 (56.0 mg, 41%)을 황색 포ーム으로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.68 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

[0385]

절차 J: *tert*-부틸 (Z)-(4-(3-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-5-메톡시-2,6-디메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트의 제조

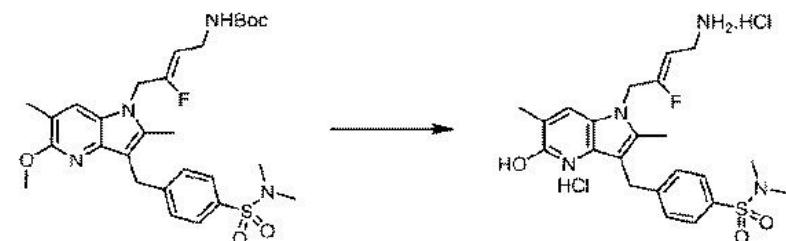


[0386]

[0387] DMF (1.00 mL) 중 수산화칼륨 (15.8 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에 rt에서 4-((5-메톡시-2,6-디메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드 (56.0 mg, 0.15 mmol)을 먼저 첨가하고 그 다음 *tert*-부틸 (Z)-(4-브로모-3-플루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트 (40.2 mg, 0.15 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 반응을 물 (20 mL)의 첨가로 켄칭했다. 이것을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 포화 aq. NH₄Cl (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세정했다. 그 다음 이것을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조물질을, Reveleris를 통해 정제하여 *tert*-부틸 (Z)-(4-(3-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-5-메톡시-2,6-디메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트 (41 mg, 49%)을 황색 겸으로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.81 – 4.40 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

[0388]

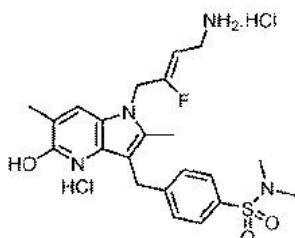
절차 K: (Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2,6-디메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0389]

[0390] 디클로로메탄 (2.00 mL) 중 *tert*-부틸 (*Z*)-(4-(3-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-5-메톡시-2,6-디메틸-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트 (41 mg, 0.07 mmol)의 교반 용액에 질소 하에서 0 °C에서 (빙욕) 봉소 트리브로마이드 (219 μ L, 0.22 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 0 °C에서 10분 동안 교반하고, 그 다음 이것을 rt까지 가온시키고 추가 1시간 동안 교반했다. 반응을 얼음 (2 g) 의 첨가로 켄칭하고, 교반을 10분 동안 계속했다. 그 다음 이것을 희석하고, 포화 aq. NaHCO_3 (20 mL)로 염기성화하고 30분 동안 rt에서 교반했다. 황백색 고체는 이러한 기간 동안 침전되었다. 고체를 여과로 단리하고, 건조시켜 조 생성물을 얻었다. 조 물질을, 역상 칼럼으로 정제하여 (*Z*)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2,6-디메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설퐤아미드 하이드로클로라이드 (32 mg, 73%)을 황색 겹으로서 얻었다.

[0391] (*Z*)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-5-하이드록시-2,6-디메틸-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설퐤아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 19)



[0392]

[0393] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.31 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.19 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 5.14 (dt, J = 35.1, 7.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.65 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

[0394] 실시예 3

[0395] 하기 화합물을 절차 및 E, L, M, N, O, P, J 및 Q에 따라 제조했다.

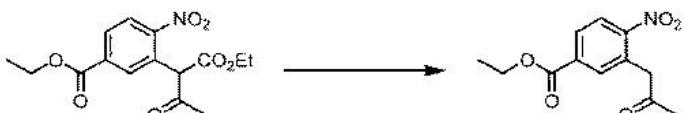
[0396] 절차 L: 에틸 3-(1-에톡시카보닐-2-옥소-프로필)-4-니트로-벤조에이트의 제조



[0397]

[0398] DMF (25 mL) 중 에틸 3-플루오로-4-니트로-벤조에이트 (5.30 g, 24.9 mmol) 및 에틸 아세토아세테이트 (3.80 mL, 29.9 mmol)의 교반 혼합물을 rt에서 탄산칼륨 (6.87 g, 49.8 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하고 그 다음 aq. HCl (1 M, 40 mL)에 부었다. 혼합물을 물 (200 mL)로 추가 희석하고 EtOAc (100 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 포화된 NH_4Cl 용액 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 에틸 3-(1-에톡시카보닐-2-옥소-프로필)-4-니트로-벤조에이트 (8.70 g, 97%)를 황색 오일로서 얻었다. ^1H -NMR (300 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1.13 (3H, t, J 6.9 Hz), 1.44 (3H, t, J 7.2 Hz), 1.90 (3H, s), 2.29 (1H, s), 4.17 - 4.31 (2H, m), 4.44 (2H, q, J 6.9 Hz), 7.99 (1H, d, J 1.8 Hz), 8.02 (1H, d, J 8.5 Hz), 8.12 (1H, d, J 8.5 Hz), 13.07 (1H, s).

[0399] 절차 M: 에틸 3-아세토닐-4-니트로-벤조에이트의 제조



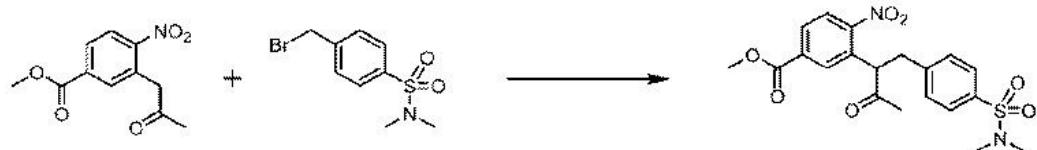
[0400]

[0401] DMSO (70 mL) 중 에틸 3-(1-에톡시카보닐-2-옥소-프로필)-4-니트로-벤조에이트 (8.70 g, 24.2 mmol) 및 물 (7 mL)의 교반 혼합물을 155 °C에서 2시간 동안 가열했다. 그 다음 혼합물을 rt로 냉각시키고, 물 (250 mL)로 희석하고 EtOAc (200 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진

공에서 농축시켰다. 이렇게 수득된 조 잔류물을, *n*-헥산 중 25%, 그 다음 40% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카겔 (100 g) 상에서 정제하여, 에틸 3-아세토닐-4-니트로-벤조에이트 (5.03 g, 83%)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1.43 (3H, t, *J* 7.2 Hz), 2.35 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.45 (2H, q, *J* 7.2 Hz), 7.96 (1H, d, *J* 1.2 Hz), 8.10-8.18 (2H, m).

[0402]

절차 N: 메틸 3-(1-(4-(*N,N*-디메틸설플파모일)페닐)-3-옥소부탄-2-일)-4-니트로벤조에이트의 제조.



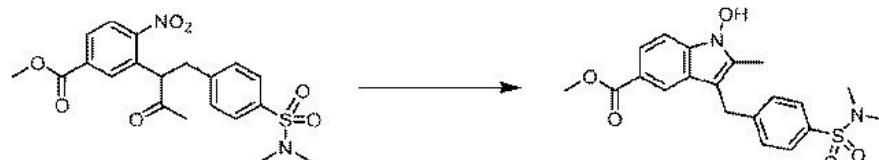
[0403]

[0404]

DMSO (3.5 mL) 중 메틸 3-아세토닐-4-니트로-벤조에이트 (300 mg, 1.26 mmol)의 교반 용액에 냉수조에서, 나트륨 메톡사이드 (68 mg, 1.26 mmol)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반되도록 했다. DMSO (1.5 mL) 중 4-(브로모메틸)-*N,N*-디메틸-벤젠설플온아미드 (422 mg, 1.52 mmol)의 용액을 그 다음 도입하고 반응을 rt로 가온시키고 1.5시간 동안 교반했다. 포화된 암모늄 염화물 용액 (10 mL)을 그 다음 첨가하여 반응을 켄칭하고 유기층을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 추가 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 이렇게 수득된 조 잔류물을 *n*-헥산 중 30-40% 에틸 아세테이트의 구배로 용출하는 실리카겔 (40 g) 상에서 정제하여, 메틸 3-(1-(4-(*N,N*-디메틸설플파모일)페닐)-3-옥소부탄-2-일)-4-니트로벤조에이트 (197 mg, 31%)을 황색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) δ ppm: 2.15 (3H, s), 2.70 (6H, s), 3.03 (1H, dd, *J* 13.7, 8.0 Hz), 3.54 (1H, dd, *J* 13.7, 6.8 Hz), 4.00 (3H, s), 4.59 (1H, dd, *J* 7.8, 7.0 Hz), 7.17 (2H, d, *J* 8.3 Hz), 7.62 (2H, d, *J* 8.3 Hz), 7.81 (1H, d, *J* 8.4 Hz), 8.06 (1H, d, *J* 1.6 Hz), 8.10 (1H, dd, *J* 8.4, 1.8 Hz).

[0405]

절차 O: 메틸 3-(4-(*N,N*-디메틸설플파모일)벤질)-1-하이드록시-2-메틸-1*H*-인돌-5-카복실레이트의 제조



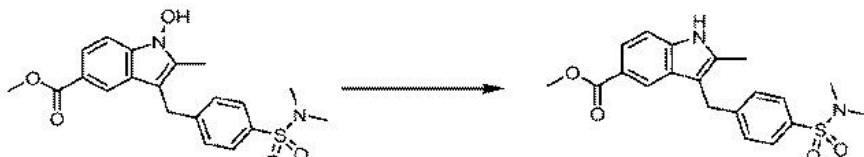
[0406]

[0407]

THF (2 mL) 및 포화된 암모늄 염화물 용액 (2mL) 중 메틸 3-(1-(4-(*N,N*-디메틸설플파모일)페닐)-3-옥소부탄-2-일)-4-니트로벤조에이트 (197 mg, 0.45 mmol)의 교반 용액에 아연 분말 (296 mg, 4.53 mmol)을 부분씩 첨가했다. 그 다음 반응을 rt에서 2시간 동안 교반한 후, 포화된 수성 중탄산나트륨을 첨가했다. 수득한 혼탁액을 10분 동안 격렬하게 교반하고, 여과하고 여과물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출했다. 조합된 유기층을 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 추가 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 이렇게 수득된 미정제 황색 오일을 메틸 3-(4-(*N,N*-디메틸설플파모일)벤질)-2-메틸-1*H*-인돌-5-카복실레이트의 제조에서 즉시 사용했다.

[0408]

절차 P: 메틸 3-(4-(*N,N*-디메틸설플파모일)벤질)-2-메틸-1*H*-인돌-5-카복실레이트의 제조



[0409]

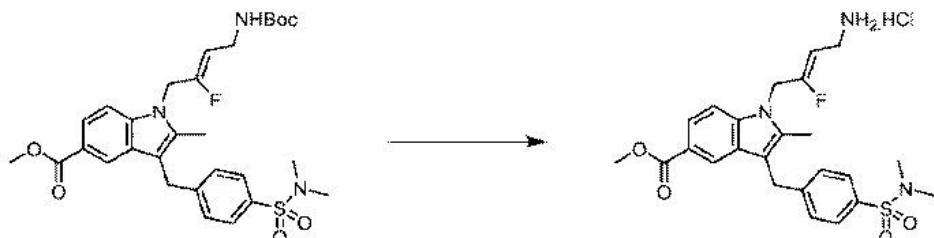
[0410]

MeOH (2 mL) 중 미정제 메틸 3-(4-(*N,N*-디메틸설플파모일)벤질)-1-하이드록시-2-메틸-1*H*-인돌-5-카복실레이트 (169 mg, 0.42 mmol) 및 트리에틸아민 (135 μ L, 0.97 mmol)의 교반 용액에 rt에서 2-브로모아세토페논 (84 mg, 0.42 mmol)을 한번에 첨가했다. 수득한 용액을 rt에서 3시간 동안 교반하고 그 다음 물 (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL) 사이에서 분할시켰다. 유기층을 분리하고 수성상 에틸 아세테이트 (10 mL x 2)로 추가 추출했다.

조합된 유기층을 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 이렇게 수득된 물질을, n -헥산 중 40% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카겔 (12 g) 상에서 정제하여, 순수한 메틸 3-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-2-메틸-1*H*-인돌-5-카복실레이트 (147 mg, 91%)를 황색 오일로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) δ ppm: 2.42 (3H, s), 2.70 (6H, s), 3.91 (3H, s), 4.19 (2H, s), 7.33 (1H, d, *J* 8.8 Hz), 7.36 (2H, d, *J* 8.5 Hz), 7.67 (2H, d, *J* 8.4 Hz), 7.87 (1H, dd, *J* 8.5, 1.6 Hz), 8.06 (1H, br. s), 8.14 (1H, br. s).

[0411]

절차 Q: 메틸 (Z)-1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-2-메틸-1*H*-인돌-5-카복실레이트 하이드로클로라이드의 제조



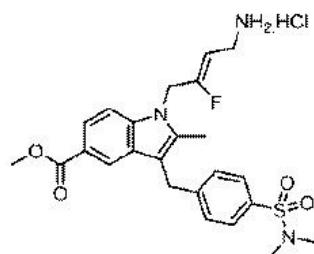
[0412]

[0413]

MeOH (500 μL) 중 메틸 (Z)-1-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-2-메틸-1*H*-인돌-5-카복실레이트 (20.0 mg, 0.03 mmol)의 교반 용액에 rt에서 HCl (디에틸 에테르 중 2 M; 2.00 mL, 4.00 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 에틸 아세테이트 (5.00 mL)을 잔류물에 첨가하면, 고체 침전물이 형성되었다. 혼합물을 바이알로 전달하고, 바이알을 그 다음 원심분리기 (4000 rpm, 4 min)에서 회전시켰다. 상청액을 경사분리하고, 고체 "케이크"을 에틸 아세테이트 (5.0 mL)로 추가 세정했다. 간단한 초음파처리 후, 바이알을 원심분리기로 되돌리고 회전시켰다. 다시 한번, 상청액을 경사분리하여 고체 "케이크"를 남겼다. 이러한 과정을 총 3회 반복했다. 고체 "케이크"을 그 다음 고진공 하에서 건조시켜서 메틸 (Z)-1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-2-메틸-1*H*-인돌-5-카복실레이트 하이드로클로라이드 (15 mg, 84%)을 핑크색 고체로서 수득했다.

[0414]

메틸 (Z)-1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-2-메틸-1*H*-인돌-5-카복실레이트 하이드로클로라이드 (화합물 2)



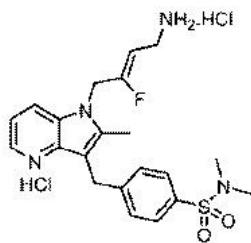
[0415]

[0416]

옅은 핑크색 고체; m.p 195-198 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; 메탄올- d_4) δ ppm: 2.49 (3H, s), 2.66 (6H, s), 3.61 (2H, br. d, *J* 7.4 Hz), 3.88 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.72 - 4.92 (1H, m), 5.10 (2H, d, *J* 8.9 Hz), 7.46 (3H, 분명한 d, *J* 8.6 Hz), 7.68 (2H, d, *J* 8.1 Hz), 7.84 (1H, d, *J* 8.8 Hz), 8.09 (1H, s).

[0417]

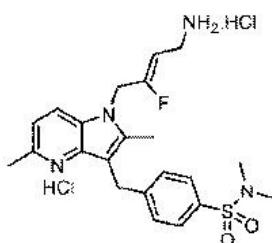
(Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-메틸-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠 설폰아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 8)



[0418]

[0419] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.70 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 3H), 7.71 – 7.59 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.40 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 5.27 (dt, J = 36.2, 7.3 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.53 – 3.40 (m, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.57 (s, 2H).

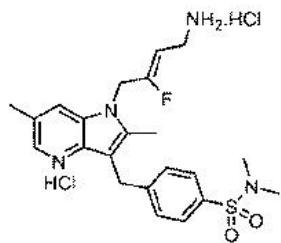
[0420] (Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2,5-디메틸-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 9)



[0421]

[0422] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.35 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 5.33 (dt, J = 35.3, 7.3 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.67 (s, 6H), 2.57 (s, 3H).

[0423] (Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2,6-디메틸-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 11)



[0424]

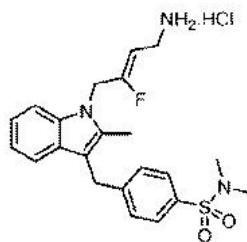
[0425] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.61 – 8.58 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.34 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 5.25 (dt, J = 35.2, 7.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

[0426]

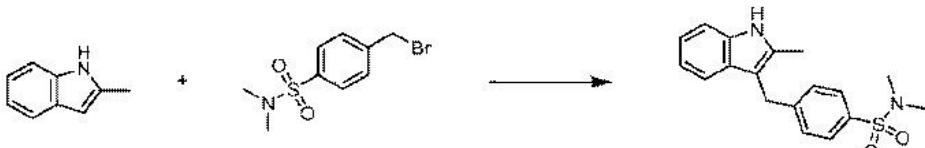
실시예 4

[0427] 하기 화합물을 절차 및 E, R, J 및 Q에 따라 제조했다.

[0428] (Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-메틸-1H-인돌-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드 하이드로클로라이드 (화합물 26)



[0429]

[0430] 절차 R: *N,N*-디메틸-4-((2-메틸-1*H*-인돌-3-일)메틸)벤젠설휘아미드의 제조

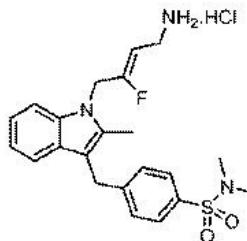
[0431]

[0432]

2-메틸-1*H*-인돌 (525 mg, 4.00 mmol) 및 4-(브로모메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설휘아미드 (1.41 g, 4.80 mmol)가 충전된 등근바닥 플라스크에 DMF (6.00 mL)을 첨가했다. 그 다음 용해된 혼합물을 2개의 마이크로웨이브 바이알로 동등하게 분할했다. 각각의 바이알을 전자렌지 반응기에서 25분 동안 20W로 120 °C로 가열했다. 냉각 후, 2개의 반응 혼합물을 조합하고 물 (25 mL)에 부었다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 그 시간 동안 갈색 겉이 형성되었다. 조 물질을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출했다. 유기층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 그 다음 진공에서 농축시켜 갈색 타르를 얻었다. 메탄올 (10 mL)을 첨가하고 혼합물을 45분 동안 rt에서 교반하여 밝은 갈색 침전물을 고체를 여과로 단리하고, 건조시켜 *N,N*-디메틸-4-((2-메틸-1*H*-인돌-3-일)메틸)벤젠설휘아미드 (543 mg, 37%)을 회색/갈색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 4H), 7.21 – 6.98 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.42 (s, 3H).

[0433]

(*Z*)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠-설휘아미드 하이드로클로라이드 (화합물 26)



[0434]

[0435]

¹H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm: 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 4.70 (dt, *J* = 34.1, 7.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.63 – 3.56 (m, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.46 (s, 3H).

[0436]

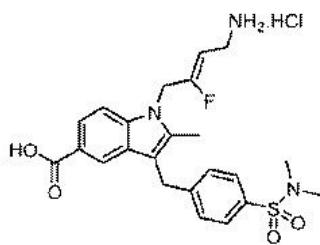
실시예 5

[0437]

하기 화합물을 절차 E, L, M, N, P, Q, J, S, 및 T에 따라 제조했다.

[0438]

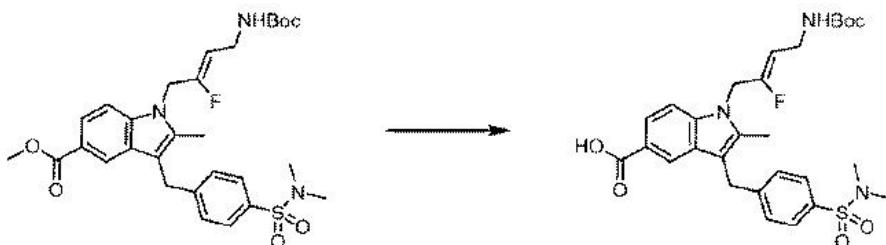
(*Z*)-1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(*N,N*-디메틸설휘아미드)벤질)-2-메틸-1*H*-인돌-5-카복실산 하이드로클로라이드 (화합물 1)



[0439]

[0440]

절차 S: ((Z)-1-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-디메틸설플파모일)벤질)-2-메틸-1H-인돌-5-카복실산의 제조



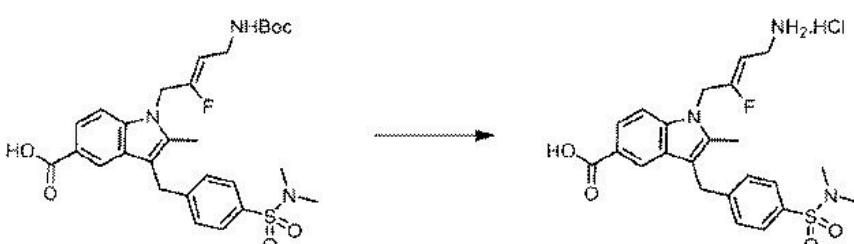
[0441]

[0442]

50 mL 등근바닥 플라스크에, 메틸 (Z)-1-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-디메틸설플파모일)벤질)-2-메틸-1H-인돌-5-카복실레이트 (20.0 mg, 0.034 mmol), 이어서 메탄올 (2.0 mL), THF (2.0 mL) 및 10% 수성 KOH (2.0 mL)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. TLC는 이 시간 후, 단지 ~30%의 전환율을 나타내었다. 그 다음 반응 혼합물을 60 °C로 가열하고 교반을 추가 6시간 동안 계속했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물에 물 (5 mL)을 첨가했다. 그 다음 그것을 pH=5까지 2 M HCl 의 첨가로 산성화했다. 생성물을 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출했다. 조합된 유기물을 Na2SO4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 (Z)-1-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-디메틸설플파모일)벤질)-2-메틸-1H-인돌-5-카복실산 (19 mg, 97%)을 황색 고체로서 얻었다. 조 물질을 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 4.97 - 4.39 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

[0443]

절차 T: ((Z)-1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-디메틸설플파모일)벤질)-2-메틸-1H-인돌-5-카복실산 하이드로클로라이드 (화합물 1)의 제조



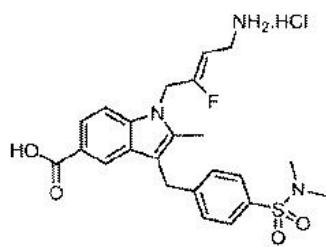
[0444]

[0445]

디클로로메탄 (1.0 mL) 중 (Z)-1-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-디메틸설플파모일)벤질)-2-메틸-1H-인돌-5-카복실산 (19.0 mg, 0.03 mmol)의 교반 용액에 HCl (디에틸에테르 중 2 M; 2.00 mL, 4.00 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 5시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜서 핑크색 고체를 얻었다. 고체를 에틸 아세테이트 (2 x 5 mL)로 세정하고 고진공 하에서 건조시키고 (Z)-1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-디메틸설플파모일)벤질)-2-메틸-1H-인돌-5-카복실산 하이드로클로라이드 (14.0 mg, 83%)을 핑크색 고체로서 얻었다.

[0446]

(Z)-1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-디메틸설플파모일)벤질)-2-메틸-1H-인돌-5-카복실산 하이드로클로라이드 (화합물 1)



[0447]

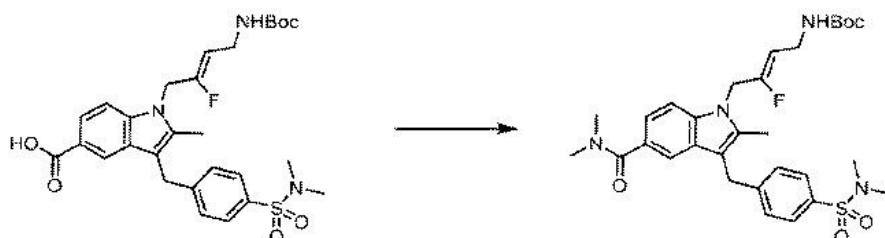
[0448] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 3H), 5.08 (s, 1H), 4.80 (dt, J = 35.2, 7.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.61 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.50 (s, 3H).

[0449]

실시예 6

[0450] 하기 화합물을 절차 E, L, M, N, O, P, J, S, U 및 Q에 따라 제조했다.

[0451] 절차 U: *tert*-부틸 (Z)-4-(5-(디메틸카바모일)-3-(4-(N,N-디메틸설플파모일)벤질)-2-메틸-1*H*-인돌-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트의 제조

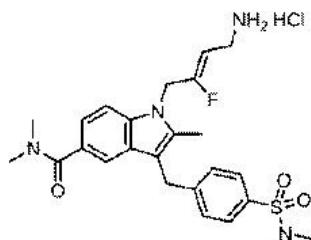


[0452]

[0453] DMF (1.00 mL) 중 N,N-디메틸아민 하이드로클로라이드 (8.74 mg, 0.11 mmol)의 교반 혼합물을 rt에서, 트리에틸아민 (50 μ L, 0.36 mmol)을 첨가했다. 10분 동안 교반한 후, (Z)-1-(4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-디메틸설플파모일)벤질)-2-메틸-1*H*-인돌-5-카복실산 (40 mg, 0.072 mmol), 이어서 HATU (33 mg, 0.09 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 물 (15 mL)을 첨가하고 생성물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 aq. HCl (1 M, 15 mL), 포화된 aq. NH_4Cl (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 순차적으로 세정했다. Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 유기물을 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 헥산 중 66% 에틸 아세테이트, 이어서 100% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 (Z)-4-(5-(디메틸카바모일)-3-(4-(N,N-디메틸설플파모일)벤질)-2-메틸-1*H*-인돌-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트 (40.0 mg, 0.07 mmol, 95%)를 황색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.97 – 4.45 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.04 (s, 6H), 2.69 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

[0454]

(Z)-1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(N,N-디메틸설플파모일)벤질)-N,N,2-트리메틸-1*H*-인돌-5-카복사미드 하이드로클로라이드 (화합물 3)

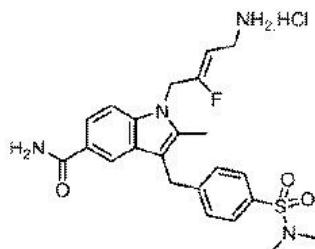


[0455]

[0456] 열은 핑크색 고체; m.p 130–133 °C; ^1H -NMR (300 MHz; 메탄올- d_4) δ ppm: 2.50 (3H, s), 2.65 (6H, s), 2.98 (3H, br. s), 3.09 (3H, br. s), 3.61 (2H, br. d, J 7.1 Hz), 4.24 (2H, s), 4.82 (1H, dt, J 33.8, 7.5

Hz), 5.08 (2H, d, *J* 9.1 Hz), 7.23 (1H, dd, *J* 8.3, 1.3 Hz), 7.46 (4H, 분명한 d, *J* 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, *J* 8.3 Hz).

[0457] (*Z*)-1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-2-메틸-1*H*-인돌-5-카복사미드 하이드로클로라이드 (화합물 4)



[0458]

[0459] 백색 고체; m.p 163-165 °C; ^1H -NMR (300 MHz; 메탄올-*d*₄) δ ppm: 2.48 (3H, s), 2.65 (6H, s), 3.61 (2H, br. d, *J* 7.4 Hz), 4.27 (2H, s), 4.79 (1H, dt, *J* 30.0, 7.6 Hz), 5.09 (2H, d, *J* 8.9 Hz), 7.47 (1H, d, *J* 8.8 Hz), 7.48 (2H, d, *J* 8.4 Hz), 7.67 (2H, d, *J* 8.4 Hz), 7.73 (1H, dd, *J* 8.6, 1.8 Hz), 8.05 (1H, d, *J* 1.4 Hz).

[0460]

실시예 7

[0461]

하기 화합물을 절차 V, W, L, M, N, O, P, J, 및 Q에 따라 제조했다.

[0462]

절차 V: (4-(메틸설포닐)페닐)메탄올의 제조



[0463]

[0464] 디클로로메탄 중 (4-(메틸티오)페닐)메탄올 (5.00 g, 32.4 mmol)의 교반 용액에 0 °C에서 3-클로로벤젠카보페옥소산 (23.6 g, 105 mmol)을 부분씩 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 10% aq. K₂CO₃ (300 mL)에 부었고 교반을 rt에서 10분 동안 계속했다. 수성층을 디클로로메탄 (100 mL x 3), 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기물을 10% aq. Na₂S₂O₅ (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조 물질을, 헥산 중 50% 에틸 아세테이트 이어서 50% 에틸 아세테이트/5% MeOH로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 (4-(메틸설포닐)페닐)메탄올 (2.00 g, 33%)를 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.07 (s, 3H).

[0465]

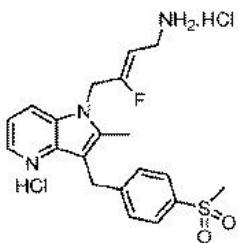
절차 W: 1-(브로모메틸)-4-(메틸설포닐)벤젠의 제조



[0466]

[0467] 아세톤 (25 mL) 중 (4-(메틸설포닐)페닐)메탄올 (2.00 g, 10.7 mmol) 및 트리에틸아민 (2.24 mL, 16.1 mmol)의 교반 용액에 0 °C에서 메탄설포닐 염화물 (1.00 mL, 12.9 mmol)을 적가했다. 수득한 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물에 리튬 브로마이드 (4.66 g, 53.7 mmol)을 0 °C에서, 세 부분으로 첨가했다. 수득한 혼합물을 이 온도에서 5분 동안 교반하고 그 다음 1.5시간 동안 rt로 가온했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공에서 농축시켰다. 물 (50 mL)로 희석한 후, 생성물을 디클로로메탄 (50 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 1-(브로모메틸)-4-(메틸설포닐)벤젠 (2.80 g, 100%)를 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.08 (s, 3H).

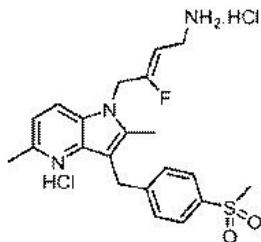
[0468] (Z)-3-플루오로-4-(2-메틸-3-(4-(메틸설포닐)벤질)-1H-페롤로[3,2-b]파리딘-1-일)부트-2-엔-1-아민 디하이드로클로라이드 (화합물 10)



[0469]

[0470] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.40 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 5.28 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 6.7, 4.3 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).

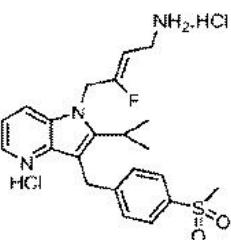
[0471] (Z)-4-(2,5-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)벤질)-1H-페롤로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 디하이드로클로라이드 (화합물 12)



[0472]

[0473] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.34 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 5.32 (dt, J = 35.1, 7.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

[0474] (Z)-3-플루오로-4-(2-이소프로필-3-(4-(메틸설포닐)벤질)-1H-페롤로[3,2-b]파리딘-1-일)부트-2-엔-1-아민 디하이드로클로라이드 (화합물 33)



[0475]

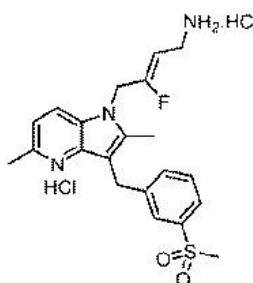
[0476] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.90 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.49 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 5.33 (d, J = 34.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.74 - 3.53 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

[0477]

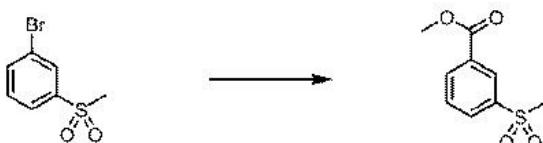
실시예 8

[0478] 하기 화합물을 절차 X, Y, W, L, M, N, O, P, J, 및 Q에 따라 제조했다.

[0479] (Z)-4-(2,5-디메틸-3-(3-(메틸설포닐)벤질)-1H-페롤로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 디하이드로클로라이드 (화합물 17)



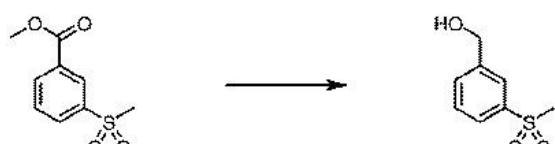
[0480]

[0481] 절차 X: 메틸 3-(메틸설포닐)벤조에이트의 제조

[0482]

메탄올 (4 mL) 및 DMF (8 mL) 중 1-브로모-3-(메틸설포닐)벤젠 (1.00 g, 4.25 mmol) 및 트리에틸아민 (1.19 mL, 8.51 mmol)의 교반 용액을, 5분 동안 N₂ 가스의 스크립트를 통과시켜 탈기했다. 디아세톡시팔라듐 (95.5 mg, 0.43 mmol) 및 디페닐포스파닐프로필-(디페닐)포스판 (175 mg, 0.43 mmol)을 그 다음 첨가했다. 일산화탄소 가스로 수득한 혼합물을 5분 동안 거품을 일으키고 그 다음 혼합물을 90 °C에서 CO 분위기 하에서 밤새 가열했다. rt로 냉각한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL) 및 물 (80 mL) 사이에서 분할시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트 (30 mL x 2)로 추가 추출했다. 조합된 유기물을 sat aq. NH₄Cl, 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조 물질을, 중 25% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 헥산 메틸 3-(메틸설포닐)벤조에이트 (950 mg, 100%)을 얻은 황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.63 (dd, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.17 (ddd, *J* = 7.8, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.11 (s, 3H).

[0484]

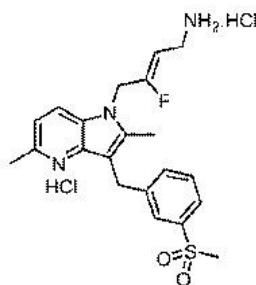
[0484] 절차 Y: (3-(메틸설포닐)페닐)메탄올의 제조

[0485]

에탄올 (20 mL) 및 THF (10mL) 중 메틸 3-(메틸설포닐)벤조에이트 (950 mg, 4.43 mmol)의 교반 용액에 -10 °C에서 염화칼슘 (492 mg, 4.43 mmol), 이어서 나트륨 보로하이드라이드 (336 mg, 8.87 mmol)을 첨가했다. 그 다음 수득한 혼합물을 rt에서 30분 동안 교반했다. Tlc는, 이 시간 후, 초저 전환을 나타내었다. 추가 양의 NaBH₄ (336 mg, 8.87 mmol)을 첨가하고 혼합물을 rt에서 추가 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 aq. NaHCO₃ (30 mL)에 부었다. 생성물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 5)로 추출하고 조합된 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 (3-(메틸설포닐)페닐)메탄올 (800 mg, 82%)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.98 (s, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.08 (s, 3H).

[0487]

(*Z*)-3-((1-(4-아미노-2-풀루오로부트-2-엔-1-일)-2,5-디메틸-1*H*-페를로[3,2-b]페리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸 벤젠설폰아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 17)



[0488]

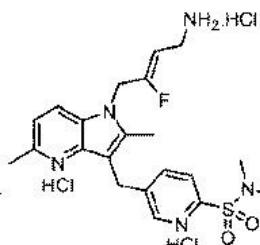
[0489] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 5.21 (dt, J = 34.2, 7.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.66 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

[0490]

실시예 9

[0491] 하기 화합물을 절차 Y, W, L, M, N, O, P, J, 및 Q에 따라 제조했다.

[0492] (Z)-5-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2,5-디메틸-1 H -파를로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)- N,N -디메틸파리딘-2-설폰아미드 트리하이드로클로라이드 (화합물 16)



[0493]

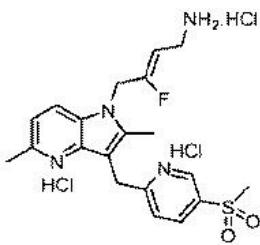
[0494] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.59, (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 5.32 (dt, J = 34.5, 7.3 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.66 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

[0495]

실시예 10

[0496] 하기 화합물을 절차 Z, Y, W, L, M, N, O, P, J, 및 Q에 따라 제조했다.

[0497] (Z)-4-(2,5-디메틸-3-((5-(메틸설포닐)파리딘-2-일)메틸)-1 H -파를로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 트리하이드로클로라이드 (화합물 14)



[0498]

[0499] 절차 Z: 메틸 5-(N,N -디메틸설포모일)파콜리네이트의 제조



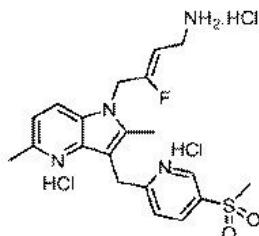
[0500]

[0501] 디클로로메탄 (10mL) 및 메탄올 (5mL) 중 5-(N,N -디메틸설포모일)파콜린산 (230 mg, 1.00 mmol)의 교반 용액

에 0 °C에서 디아조메틸(트리메틸)-실란 (0.75 mL, 1.50 mmol)을 적가했다. 수득한 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜서 메틸 5-(*N,N*-디메틸설파모일)파콜리네이트 (235 mg, 96%)을 펑크색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.11 (s, 1H), 8.39 – 8.14 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.80 (s, 6H).

[0502]

(*Z*)-4-(2,5-디메틸-3-((5-(메틸설포닐)파리딘-2-일)메틸)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 트리하이드로클로라이드 (화합물 14)



[0503]

[0504]

^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.98 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 5.28 (dt, J = 35.4, 7.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

[0505]

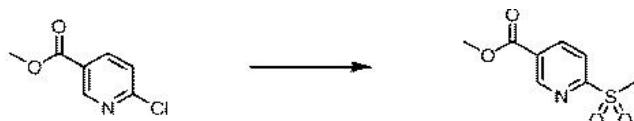
실시예 11

[0506]

하기 화합물을 절차 AA, Y, W, L, M, N, O, P, J, 및 Q에 따라 제조했다.

[0507]

절차 AA: 메틸 6-(메틸설포닐)니코티네이트의 제조



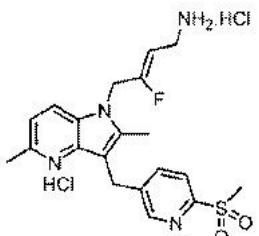
[0508]

[0509]

DMSO (10 mL) 중 메틸 6-클로로니코티네이트 (2.00 g, 11.7 mmol)의 교반 용액에, 나트륨 메탄설피네이트 (1.78 g, 17.5 mmol)을 rt에서 한번에 첨가했다. 수득한 혼합물을 1시간 동안 100 °C로 가열시켰다. 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 그 다음 물 (100 mL)로 희석했다. 생성물을 그 다음 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하고 조합된 유기물을 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세정했다. Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 용매를 진공에서 제거하여 메틸 6-(메틸설포닐)니코티네이트 (2.20 g, 88%)를 황백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.31 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.30 (s, 3H).

[0510]

(*Z*)-4-(2,5-디메틸-3-((6-(메틸설포닐)파리딘-3-일)메틸)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 트리하이드로클로라이드 (화합물 13)

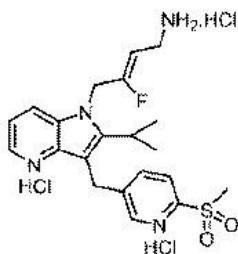


[0511]

[0512]

^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.63 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 5.31 (dt, J = 35.2, 7.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.66 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

[0513] (Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-5-플루오로-2-메틸-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드 트리하이드로클로라이드 (화합물 22)



[0514]

[0515] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.3, 5.8 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 5.30 (dt, J = 34.3, 7.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.68 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.43 (d, J = 7.1 Hz, 6H).

[0516]

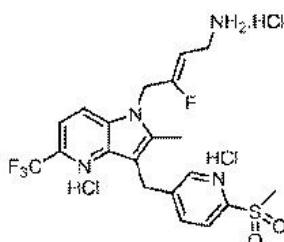
실시예 12

[0517]

하기 화합물을 절차 AA, V, W, L, M, N, O, P, J, 및 Q에 따라 제조했다.

[0518]

(Z)-3-플루오로-4-(2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)파리딘-3-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)-1H-파롤로[3,2-b]파리딘-1-일)부트-2-에-1-아-미 트리하이드로클로라이드 (화학물 31)



[0519]

[0520] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.79 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 2H), 7.94 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 5.06 (dt, $J = 36.0, 7.2$ Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.44 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

[0521]

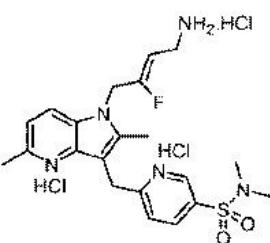
실시예 13

[0522]

하기 화합물을 절차 E, AB, AC, V, W, L, M, N, O, P, J, 및 Q에 따라 제조했다.

[0523]

(Z)-6-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2,5-디메틸-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸페리딘-3-설품아미드 트리하이드로클로라이드 (화합물 15)



[0524]

[0525] 절차 AB: 나트륨 5-(디메틸설파모일)파리딘-2-카복실레이트의 제조

[0526]

[0527] 1,4-디옥산 중 6-시아노-*N,N*-디메틸파리딘-3-설폰아미드 (1.00 g, 4.73 mmol)의 교반 용액에 rt에서 수성 수산화나트륨 (6 N, 4.00 mL, 24.0 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 가열 환류하고, 격렬한 교반을 밤새 계속했다. rt로 냉각한 후, 백색 아주 큰 고체를 여과로 수집하고, 필터 케이크를 디에틸 에테르로 세정했다. 고체를 그 다음 고진공 하에서 건조시키고 나트륨 5-(디메틸설파모일)파리딘-2-카복실레이트 (1.25 g, 100%)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, 중수소 옥사이드) δ ppm: 8.89 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 2.71 (s, 6H).

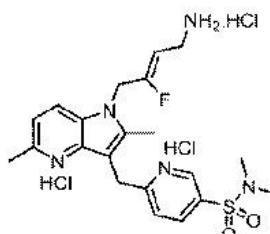
[0528] 절차 AC: 에틸 5-(*N,N*-디메틸설파모일)파콜리네이트의 제조

[0529]

[0530] 에탄올 (20 mL) 중 나트륨 5-(디메틸설파모일)파리딘-2-카복실레이트 (1.00 g, 3.96 mmol)의 교반 용액에 rt에서 농축 황산 (0.1 mL)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 환류에서 2시간 동안 가열했다. rt로 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 \sim 1/2 용적을 얻었다. 수득한 잔류물을 물 (40 mL) 및 에틸 아세테이트 (40 mL) 사이에서 분할시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (30 mL x 2)로 추가 추출했다. 조합된 유기물을 포화 aq. NaHCO₃ (40 mL), 포화 aq. NaCl (40 mL)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 그 다음 진공에서 농축시켜서 에틸 5-(*N,N*-디메틸설파모일)파콜리네이트 (880 mg, 86%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0531]

(*Z*)-6-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2,5-디메틸-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸파리딘-3-설폰아미드 트리하이드로클로라이드 (화합물 15)



[0532]

[0533] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm: 8.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 5.30 (dt, *J* = 35.2, 7.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 2.64 (s, 3H).

[0534]

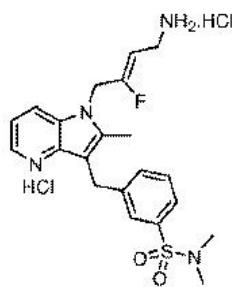
실시예 14

[0535]

하기 화합물을 절차 E, AD, W, L, M, N, O, P, J, 및 Q에 따라 제조했다.

[0536]

(*Z*)-3-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2,5-디메틸-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 18)



[0537]

[0538] 절차 AD: 3-(하이드록시메틸)-N,N-디메틸벤젠설�onium아미드의 제조

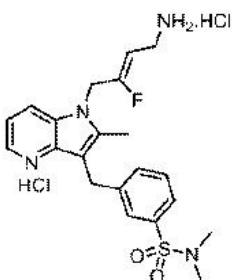
[0539]

[0540]

에탄올 (18 mL) 중 메틸 3-(*N,N*-디메틸설피모일)벤조에이트 (910 mg, 3.74 mmol)의 교반 용액에 0 °C에서 리튬 보로하이드라이드 (172 mg, 7.48 mmol)을 첨가했다. 수득한 흐린 용액을 rt에서 밤새 교반했다. 용매를 진공에서 제거하고, 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL)에 용해시켰다. 유기층을 물, 염수로 세정하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 진공에서 용매를 제거하여 3-(하이드록시메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설�onium아미드 (560 mg, 70%)를 황색 필름으로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.80 (dt, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.72 (dt, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.74 (s, 6H), 1.94 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H).

[0541]

(*Z*)-3-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2,5-디메틸-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-3-일)-메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설�onium아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 18)



[0542]

[0543]

¹H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 7.66 (dt, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 3H), 5.41 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 5.32 (dt, *J* = 35.2, 7.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.70 – 3.62 (m, 2H), 2.65 (s, 9H).

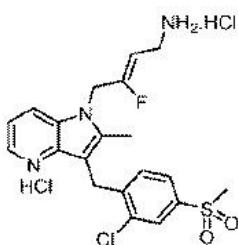
[0544]

실시예 15

[0545] 하기 화합물을 절차 L, M, N, O, P, J, 및 Q에 따라 제조했다.

[0546]

(*Z*)-4-(3-(2-클로로-4-(메틸설피닐)벤질)-2-메틸-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 디하이드로클로라이드 (화합물 20)



[0547]

[0548] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 6.0, 1.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 5.36 (dt, J = 34.2, 7.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.67 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

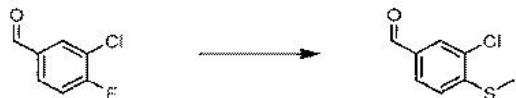
[0549]

실시예 16

[0550] 하기 화합물을 절차 AE, AF, AG, AH, L, M, N, O, P, J 및 Q에 따라 제조했다.

[0551]

절차 AE: 3-클로로-4-(메틸티오)벤즈알데하이드의 제조



[0552]

[0553] DMF (120 mL) 중 3-클로로-4-플루오로벤즈알데하이드 (24.0 g, 0.15 mol, 1.0 eq)의 용액에 나트륨 메탄티올레이트 (79.4 g, 0.23 mol, 1.5 eq)을 -5 °C에서 첨가했다. 혼합물을 r.t.에서 밤새 교반했다. 혼합물을 물에 부었고 EtOAc로 추출했다. 유기층을 물, 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc, 20:1) 실리카겔로 정제하여 3-클로로-4-(메틸티오)벤즈알데하이드 (10.3 g, 36%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0554]

절차 AF: (3-클로로-4-(메틸티오)페닐)메탄올의 제조

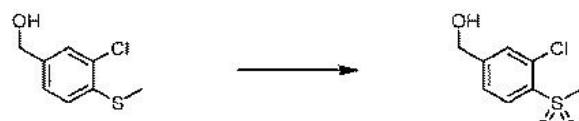


[0555]

[0556] THF/H₂O (120 mL/ 18 mL) 중 3-클로로-4-(메틸티오)벤즈알데하이드 (10.0 g, 0.05 mol, 1.0 eq)의 용액에 NaBH_4 (8.2 g, 0.22 mol, 4.4 eq)을 r.t.에서 한번에 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 반응을 1 N HCl 으로 켄칭하고 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기층을 물로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 (3-클로로-4-(메틸티오)페닐)메탄올 (9.70 g, 96%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0557]

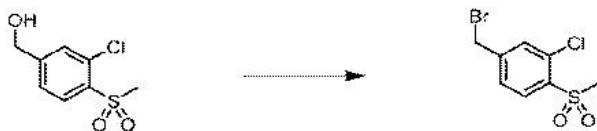
절차 AG: (3-클로로-4-(메틸설포닐)페닐)메탄올의 제조



[0558]

[0559] MeOH/H₂O (100 mL/500 mL) 중 (3-클로로-4-(메틸티오)페닐)메탄올 (14.2 g, 0.08 mol, 1.0 eq)의 혼합물에 OxoneTM (76.0 g, 0.45 mol, 6.0 eq)을 r.t.에서 한번에 첨가했다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 물을 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기층을 물, 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 (3-클로로-4-(메틸설포닐)페닐)메탄올 (14.9 g, 90%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0560] 절차 AH: 4-(브로모메틸)-2-클로로-1-(메틸설포닐)벤젠의 제조

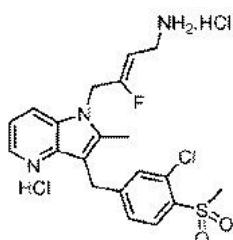


[0561]

[0562] 디옥산 (70 mL) 중 (3-클로로-4-(메틸설포닐)페닐)메탄올 (7.0 g, 0.03 mol, 1.0 eq)의 용액에 PBr_3 (6.30 g, 0.02 mol)을 rt에서 적가했다. 첨가 후, 혼합물을 100 °C에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 r.t.로 냉각시키고 반응을 빙수로 켄칭했다. 혼합물을 $EtOAc$ 로 추출하고 조합된 유기층을 물, 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 4-(브로모메틸)-2-클로로-1-(메틸설포닐)벤젠 (8.70 g, 97%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0563]

(Z)-4-(3-(3-클로로-4-(메틸설포닐)벤질)-2-메틸-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 디하이드로클로라이드 (화합물 35)



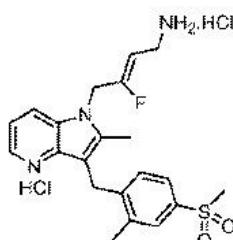
[0564]

[0565]

1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 5.9, 1.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 5.35 (dt, J = 35.2, 7.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.66 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

[0566]

(Z)-3-플루오로-4-(2-메틸-3-(2-메틸-4-(메틸설포닐)벤질)-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-1-일)부트-2-엔-1-아민 디하이드로클로라이드 (화합물 34)



[0567]

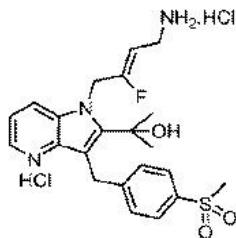
[0568]

1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 5.37 (dt, J = 35.6, 7.4 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

[0569]

실시예 17

[0570] 하기 화합물을 절차 V, W, AI, AJ, AK, AL, J, AM 및 Q에 따라 제조했다.



[0571]

[0572] (Z)-2-(1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(메틸설포닐)벤질)-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-2-일)프로판-2-올 디하이드로클로라이드 (화합물 25)



[0573]

[0574] 절차 AI: 트리부틸(4-(메틸설포닐)벤질)스탄난의 제조

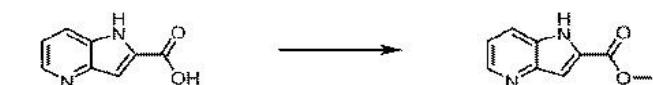
[0575]

톨루엔 (30 mL) 중 4-(브로모메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설퐤아미드 (2.23 g, 8.00 mmol) 및 헥사-*n*-부틸디틴 (4.45 mL, 8.80 mmol)의 교반 용액을, 5분 동안 아르곤 가스를 통과시켜 rt에서 탈기했다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (462 mg, 0.40 mmol)을 그 다음 첨가하고 혼합물을 환류에서 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하고 조물질을 실리카겔 상에 직접 흡착시켰다. 정제를, 실리카겔 상에서 수행하여 *N,N*-디메틸-4-((트리부틸스탄닐)메틸)벤젠설퐤아미드 (1.81 g, 46%)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 1.50 – 1.37 (m, 6H), 1.34 – 1.19 (m, 6H), 0.94 – 0.80 (m, 9H).

[0576]

절차 AJ: 메틸 1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-2-카복실레이트의 제조

[0577]



[0578]

디아조메틸(트리메틸)실란 (헥산 중 2 M, 2.25 mL, 4.50 mmol)을 DMF (4.5 mL) 중 1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-2-카복실산 (486 mg, 3.00 mmol)의 혼탁액에 적가했다. 완전한 첨가 후, 빙욕을 제거하고 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 수득한 혼탁액을 rt에서 15분 동안 교반했다. 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 오븐에서 60 °C에서 1시간 동안 건조시켜 메틸 1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-2-카복실레이트 (315 mg, 60%)을 엷은 황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.08 (s, 1H), 8.60 (dd, *J* = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (dt, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

[0579]

절차 AK: 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 3-브로모-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-1,2-디카복실레이트의 제조

[0580]

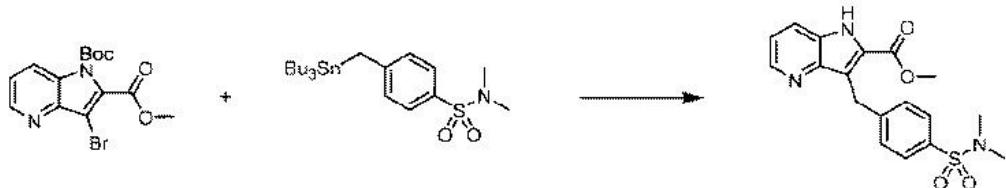


[0581]

1-브로모페롤리딘-2,5-디온 (NBS; 334 mg, 1.88 mmol)을 DMF (2.0 mL) 중 메틸 1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-2-카복실레이트 (315 mg, 1.79 mmol)의 혼탁액에 한번 첨가했다. A 맑은 엷은 황색 용액을 수득된. 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반했다. T1c는 이 시간 후, 개시 물질의 부재를 나타내었다. 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (859 mg, 3.93 mmol), 이어서 4-(디메틸아미노)페리딘 (229 mg, 1.88 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 30분 동안 교반했다. 그 후, T1c는 개시 물질의 부재를 나타내었다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석했다. 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고 오븐에서 60 °C에서 2시간 동안 건조시켜 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 3-브로모-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-1,2-디카복실레이트 (600 mg, 94%)을 엷은 황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 8.69 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.65 (s, 9H).

[0582] 절차 AL: 메틸 3-(4-(메틸설포닐)벤질)-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-2-카복실레이트의 제조



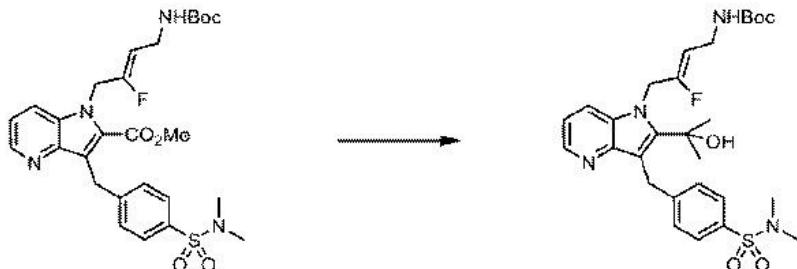
[0583]

[0584]

DMF (2.5 mL) 중 *N,N*-디메틸-4-((트리부틸스탄닐)메틸)벤젠설폰아미드 (439 mg, 0.90 mmol) 및 1-(*tert*-부틸)2-메틸 3-브로모-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-1,2-디카복실레이트 (200 mg, 0.56 mmol)의 교반 혼합물을, 10분 동안 아르곤으로 페지하여 탈기했다. 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (65.1 mg, 0.06 mmol)을 그 다음 첨가하고, 혼합물을 100 °C에서 8시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트 (25 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 그 다음 진공에서 농축시켰다. 조물질을, 실리카겔 상에서 정제하여 메틸 3-(4-(메틸설포모일)벤질)-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-2-카복실레이트 (175 mg, 83%)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.49 (dd, *J* = 4.4, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.55 (s, 6H).

[0585]

절차 AM: *tert*-부틸 (Z)-(3-플루오로-4-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)-3-(4-(메틸설포닐)벤질)-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-1-일)부트-2-엔-1-일)카바메이트의 제조



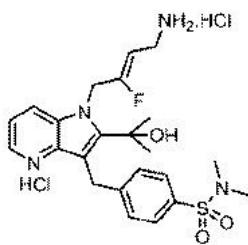
[0586]

[0587]

THF (4 mL) 중 메틸 3-(4-(메틸설포모일)벤질)-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-2-카복실레이트 (145 mg, 0.26 mmol)의 교반 용액에 rt에서 메틸마그네슘 브로마이드 (THF 중 3 M, 2.50 mL, 7.50 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 30분 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 포화 aq. NH₄Cl에 부었다. 생성물을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기물을 포화 aq. NH₄Cl로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조물질을, 역상 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (Z)-(3-(4-(*N,N*-디메틸설포모일)벤질)-2-(2-하이드록시프로판-2-일)-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트 (75.0 mg, 52%)을 포옴으로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.46 (dd, *J* = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.42 (dt, *J* = 36.2, 6.9 Hz, 1H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 2.65 (s, 6H), 1.60 (s, 6H), 1.39 (s, 9H).

[0588]

(*Z*)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-(2-하이드록시프로판-2-일)-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 25)



[0589]

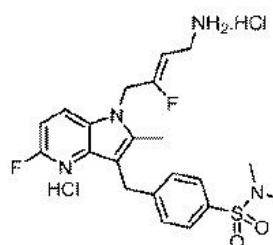
[0590] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.7, 5.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.84 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 5.05 (dt, J = 34.3, 7.1 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.66 (dd, J = 6.9, 2.9 Hz, 2H), 2.66 (s, 6H), 1.68 (s, 6H).

[0591]

실시예 18

[0592] 하기 화합물을 절차 및 E, AN, AO, AP, J 및 Q에 따라 제조했다.

[0593] (*Z*)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-5-플루오로-2-메틸-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설퐤아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 23)



[0594]

[0595] 절차 AN: 5-플루오로-2-메틸-3-(메틸티오)-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘의 제조



[0596]

[0597] 디클로로메탄 (40 mL) 중 6-플루오로페리딘-3-아민 (2.50 g, 22.0 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄 (5 mL) 중 *t*-BuOC1 (2.50 mL)의 용액을 -65 °C에서 첨가했다. 그 다음 수득한 혼합물을 0.5시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (5 mL) 중 1-메틸티오프로파논 (2.3 mL)의 용액을 첨가했다. 교반을 -65 °C에서 2시간 동안 계속했다. 트리에틸아민 (3.2 mL)을 그 다음 첨가하고, 수득한 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 물 (15 mL)을 첨가하고 교반을 0.5시간 동안 계속했다. 이렇게 형성된 고체를 여과하고 디클로로메탄으로 세정했다. 여과물을 분별 할 때기로 전달하고, 유기층을 분리하고 그 다음 농축했다. 고체의 제2 수화물을 여과하고, 이전의 고체와 조합시키고 고진공 하에서 건조시키고 5-플루오로-2-메틸-3-(메틸티오)-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘 (1.8 g, 수율: 42%)를 황백색 고체로서 얻었다. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm: 8.41 (bs, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 6.72-6.68 (m, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.35 (s, 3H).

[0598] 절차 AO: 5-플루오로-2-메틸-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘의 제조

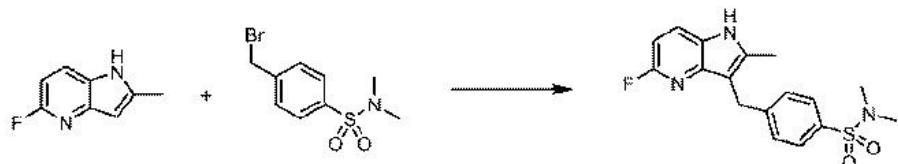


[0599]

[0600] 에탄올/아세트산 (9:1, 1.0 L) 중 5-플루오로-2-메틸-3-(메틸티오)-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘 (1.80 g, 9.20 mmol)의 혼합물에 라니 Ni (25.0 g)을 rt에서 나누어서 첨가했다. 그 다음 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 물 (150 mL)을 첨가하고, 고체를 주의하여 여과 제거하고 물로 세정했다. 여과물을 포화된 수성 Na_2CO_3 용액으로 pH=8로 조정하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다.

조 물질을, 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5:1)로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-플루오로-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]파리딘 (1.20 g, 87%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm: 8.84 (bs, 1H), 7.65–7.60 (m, 1H), 6.66–6.63 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 2.49 (s, 3H).

[0601] 절차 AP: 4-((5-플루오로-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드의 제조



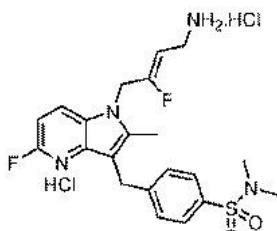
[0602]

[0603]

5-플루오로-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]파리딘 (0.50 g, 3.30 mmol) 및 4-(브로모메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드 (1.10 g, 4.00 mmol)을 10 mL 밀봉가능 튜브에서 물 (2.5 mL)에 혼탁시켰다. 혼합물을 150 °C에서 전자레인지에서 가열했다. rt로 냉각한 후, 반응 혼합물을 포화 aq. Na_2CO_3 로 염기성화했다. 그 다음 수성상을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을, prep-TLC로 정제하여 4-((5-플루오로-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤zen설폰아미드 (130 mg, 11%)를 백색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm: 8.18 (s, 1H), 7.64–7.59 (m, 3H), 7.42–7.39 (m, 2H), 6.70–6.66 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.37 (s, 3H).

[0604]

(*Z*)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-5-플루오로-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤zen설폰아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 23)



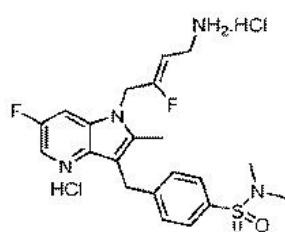
[0605]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.09 (s, 3H), 8.08 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 5.06 (dt, J = 35.4, 7.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.44 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.46 (s, 3H).

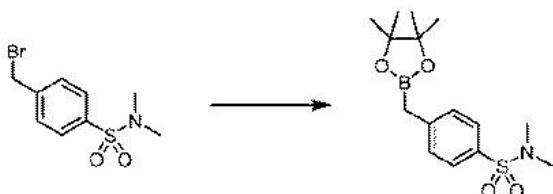
[0607] 실시예 19

[0608] 하기 화합물을 절차 및 E, AQ, AN, AO, AR, J 및 Q에 따라 제조했다.

[0609] (*Z*)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-6-플루오로-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤zen설폰아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 24)



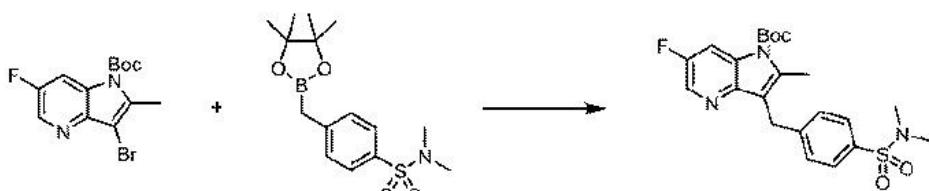
[0610]

[0611] 절차 AQ: *N,N*-디메틸-4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)메틸)벤젠설폰아미드의 제조

[0612]

[0613] THF (400 mL) 중 $(PinB)_2$ (49.0 g, 0.19 mol), $Fe(acac)_3$ (1.90 g, 5.50 mmol) 및 TMEDA (0.83 mL)의 교반 용액에 0 °C에서 에틸마그네슘브로마이드 (1 M, 200 mL)을 적가했다. 반응 혼합물을 0.5시간 동안 어느 시점에서 교반하고, 4-(브로모메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드의 용액을 THF (50 mL) 중 (15.4 g, 0.06 mol)에서 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 포화 aq. NH_4Cl 으로 켄칭하고, 생성물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출했다. 에틸 아세테이트/헥산 (1:15) 이어서 에틸 아세테이트/헥산 (1:7)로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 *N,N*-디메틸-4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)메틸)벤젠설폰아미드 (5.30 g, 30%)를 백색 고체로서 얻었다. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 7.65-7.62 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.37 (s, 2H), 1.23 (s, 12H).

[0614]

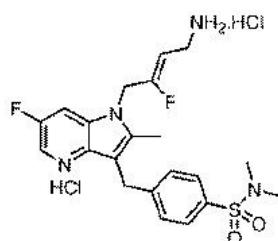
절차 AR: *tert*-부틸 3-(4-(*N,N*-디메틸설플파모일)벤질)-6-플루오로-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]파리딘-1-카복실레이트의 제조

[0615]

[0616] 톨루엔 (2 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-6-플루오로-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]파리딘-1-카복실레이트 (33.0 mg, 0.18 mmol) 및 *N,N*-디메틸-4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)메틸)벤젠설폰아미드 (114 mg, 0.35 mmol)의 교반 용액에 물 (0.2 mL) 중 K_3PO_4 (85.0 mg, 0.40 mmol)의 용액 이어서 $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 3분 동안 N_2 로 퍼지하고, 그 다음 가열된 at 65 °C에서 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 유기상을 물, 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 증발시켜 미정제 *tert*-부틸 3-(4-(*N,N*-디메틸설플파모일)벤질)-6-플루오로-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]파리딘-1-카복실레이트를 얻었고, 이것을 추가 정제없이 다음 단계에서 직접 사용했다. 반응을 20회 반복하여 get 110 mg의 *tert*-부틸 3-(4-(*N,N*-디메틸설플파모일)벤질)-6-플루오로-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]파리딘-1-카복실레이트를 얻었다.

[0617]

(*Z*)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-6-플루오로-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 24)



[0618]

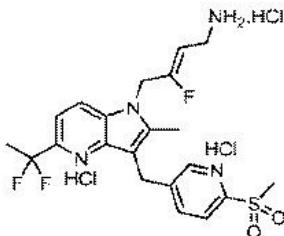
[0619] 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8.50 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 3H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.21 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 5.15 (dt, J = 35.2, 7.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.45 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.50 (s, 3H).

[0620]

실시예 20

[0621] 하기 화합물을 절차 AA, Y, W, AS, AT, AU, AV, AP, AW, AX, AY, J 및 Q에 따라 제조했다.

[0622] (*Z*)-4-(5-(1,1-디플루오로에틸)-2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)파리딘-3-일)메틸)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 트리하이드로클로라이드 (화합물 30)



[0623]

[0624] 절차 AS: 5-클로로-2-메틸-3-(메틸티오)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘의 제조



[0625]

[0626] 디클로로메탄 (110 mL) 중 6-클로로파리딘-3-아민 (5.00 g, 46.0 mmol)의 용액에 -78 °C에서 디클로로메탄 (40 mL) 중 t-BuOCl (92 mmol, 10.4 mL)의 용액을 첨가했다. 반응을 30분 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (40 mL) 중 메틸티오아세톤 (46.0 mmol, 4.80 g)을 첨가했다. 90분 후, 디클로로메탄 (450 mL) 중 NEt₃ (46.0 mmol, 7.10 mL)의 용액을 첨가하고 반응을 주위 온도로 가온시켰다. 반응을 물의 첨가로 켄칭하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (CH₂Cl₂: MeOH=20:1)상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-클로로-2-메틸-3-(메틸티오)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘 (7.1 g, 72%)을 얻었다.

[0627]

절차 AT: 2-메틸-3-(메틸티오)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-5-카보니트릴의 제조

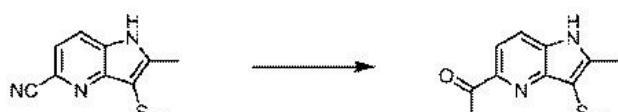


[0628]

[0629] 5-클로로-2-메틸-3-(메틸티오)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘 (1.00 g, 4.70 mmol), Zn(CN)₂ (0.84 g, 7.10 mmol), Pd(PPh₃)₄ (543 mg, 0.47 mmol) 및 NMP (10 mL)의 교반 혼합물을 100 °C에서 1시간 동안 MW 하에서 가열했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하고, 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 2-메틸-3-(메틸티오)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-5-카보니트릴 (0.70 g)을 얻었고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 직접 사용했다.

[0630]

절차 AU: 1-(2-메틸-3-(메틸티오)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-5-일)에탄-1-온의 제조



[0631]

[0632] 건조 THF (50 mL) 중 2-메틸-3-(메틸티오)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-5-카보니트릴 (2.8 g, 13.8 mmol)의 교반 용액에 질소 하에서 메틸마그네슘 브로마이드 (디에틸에테르 중 3 M, 13.8 mL, 41.4 mmol)을 0 °C에서 적가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 수성 NH₄Cl에 부었고, 교반을 30분 동안 계속 했다. 수성상을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하고, 조합된 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을, 실리카겔 에틸 아세테이트/헥산 (5:1) 상에서 정제하여 1-(2-메틸-3-(메틸티오)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-5-일)에탄-1-온 (2.10 g, 69%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0633] 절차 AV: 1-(2-메틸-1*H*-페롤로[3,2-*b*]페리딘-5-일)에탄-1-올의 제조

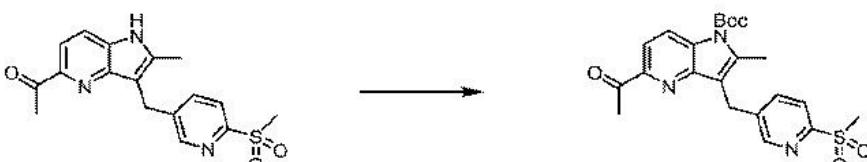
[0634]

[0635] 에탄올 (60 mL) 및 AcOH (15 mL) 중 1-(2-메틸-3-(메틸티오)-1*H*-페롤로[3,2-*b*]페리딘-5-일)에탄-1-온 (2.80 g, 0.01 mol)의 혼합물을 rt에서 라니 Ni (30 g)을 나누어서 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 물 (100 mL)을 첨가하고, 수득한 고체를 여과하고 물로 세정했다. 여과물을 Na_2CO_3 용액으로 pH 8로 조정하고, 그 다음 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올에 용해시키고, NaBH_4 (0.20 g, 5.20 mmol)을 첨가했다. 그 다음 수득한 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 반응을 aq. 2 M HCl로 켄칭하고, pH를, Na_2CO_3 로 8로 조정했다. 진공에서 농축한 후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출했다. 그 다음 조합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조 물질을, 디클로로메탄/MeOH (20:1)로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 1-(2-메틸-1*H*-페롤로[3,2-*b*]페리딘-5-일)에탄-1-올 (0.80 g, 33%)을 밝은 황색 고체로서 얻었다, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 직접 사용했다.

[0636] 절차 AW: 1-(2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)페리딘-3-일)메틸)-1*H*-페롤로[3,2-*b*]페리딘-5-일)에탄-1-온의 제조

[0637]

[0638] 1-(2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)페리딘-3-일)메틸)-1*H*-페롤로[3,2-*b*]페리딘-5-일)에탄-1-온 (0.4 g, 1.15 mmol), 디클로로메탄 (10 mL), MeCN (10 mL) 및 활성화된 MnO_2 (1.00 g)의 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 고체를 여과 제거하고, 여과물을 증발시켜 1-(2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)페리딘-3-일)메틸)-1*H*-페롤로[3,2-*b*]페리딘-5-일)에탄-1-온 (0.30 g, 75%)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. 이러한 물질을 다음 단계에서 추가 정제없이 직접 사용했다.

[0639] 절차 AX: *tert*-부틸 5-아세틸-2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)페리딘-3-일)메틸)-1*H*-페롤로[3,2-*b*]페리딘-1-카복실레이트의 제조

[0640]

[0641] 디클로로메탄 (10 mL) 중 1-(2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)페리딘-3-일)메틸)-1*H*-페롤로[3,2-*b*]페리딘-5-일)에탄-1-온 (0.3 g, 0.87 mmol), Et_3N (0.18 g, 1.75 mmol) 및 Boc_2O (0.29 g, 1.31 mmol)의 교반 용액에 DMAP (20 mg)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할시키고, 유기층을 물로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을, prep-TLC로 정제하여 *tert*-부틸 5-아세틸-2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)페리딘-3-일)메틸)-1*H*-페롤로[3,2-*b*]페리딘-1-카복실레이트 (0.15 g, 39%)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm: 8.77 (s, 1H), 8.36-8.33 (m, 1H), 8.00-7.88 (m, 3H), 6.50-6.48 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

[0642]

절차 AY: *tert*-부틸 3-브로모-5-(1,1-디플루오로에틸)-2-메틸-1*H*-인돌-1-카복실레이트의 제조

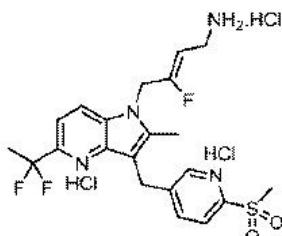
[0643]

[0644]

tert-부틸 5-아세틸-2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)파리딘-3-일)메틸)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-1-카복실레이트 (0.15 g, 0.34 mmol) 및 DAST (15 mL)의 혼합물을 at 50 °C에서 밤새 교반했다. 혼합물을 rt로 냉각시키고, 얼음/NaHCO₃ 포화물로 켄칭하여 pH >8를 만들었다. 조 생성물을 디클로로메탄 (2 x 50 mL)로 추출했다. 그 다음 조합된 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (1 mL)에 용해시키고, 그 다음 HCl (에틸 아세테이트 중 3 M; 10 mL)을 첨가했다. 그 다음 수득한 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 진공에서 농축한 후, pH를 Na₂CO₃로 >8로 조정했다. 조 물질을 그 다음 prep-TLC 상에서 정제하여 5-(1,1-디플루오로에틸)-2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)파리딘-3-일)메틸)-1-파롤로[3,2-b]파리딘 (0.15 g, 수율 65%)를 황백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.66–11.64 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.05–8.02 (s, 1H), 7.93–7.91 (s, 1H), 7.76–7.74 (m, 1H), 7.36–7.34 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.10–2.01 (m, 3H).

[0645]

(*Z*)-4-(5-(1,1-디플루오로에틸)-2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)파리딘-3-일)메틸)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 트리하이드로클로라이드 (화합물 30)



[0646]

[0647]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.82 (dd, *J* = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 5.01 (dt, *J* = 36.2, 7.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.07 (t, *J* = 18.9 Hz, 3H).

[0648]

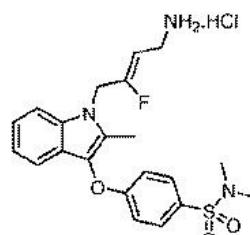
실시예 21

[0649]

하기 화합물을 절차 AZ, AAA, AAB, AAC, J 및 Q에 따라 제조했다.

[0650]

(*Z*)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)옥시)-*N,N*-디메틸벤젠-설폰아미드 하이드로클로라이드 (화합물 21)



[0651]

[0652]

절차 AZ: 4-(클로로설포닐)페닐 아세테이트의 제조



[0653]

[0654]

아세트산 무수물 (33.9 g, 332 mmol) 및 트리에틸아민 (59.4 mL, 426 mmol)의 교반 혼합물에 나트륨 4-하이드록시벤젠설포네이트 이수화물 (22.0 g, 94.8 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 잔여 물을 톨루엔과 함께 공비혼합으로 제거했다. 뜨거운 에틸 아세테이트 (250 mL)을 첨가하고, 고체를 뜨거운 용액으로부터 여과하고 건조시켰다. 순수한 티오닐 염화물 (66.0 mL, 900 mmol) 중 이렇게 수득된 고체의 교반 용액에 DMF (4.40 mL, 56.9 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류에서 2시간 동안 교반했다. rt로 냉각한 후, 반응 혼합물을 조심스럽게 얼음/물 (~250 mL)에 부었고 생성물을 디클로로메탄 (80 mL x 2)로 추출했다. 조합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물 4-(클로로설포닐)페닐 아세테이트 (14.8 g, 66%)를 황백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

[0655]

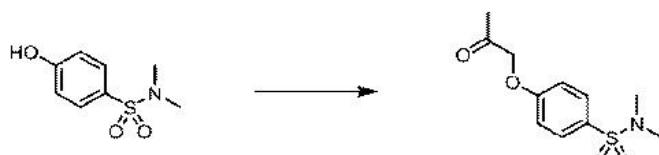
절차 AAA: 4-하이드록시- N,N -디메틸벤젠설폰아미드의 제조

[0656]

[0657]

디클로로메탄 (20 mL) 중 디메틸아민 하이드로클로라이드 (2.08 g, 25.6 mmol)의 교반 용액에 0 °C에서 트리에틸아민 (4.75 mL, 34.1 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반했다. 이것에 피리딘 (4.14 mL, 51.1 mmol)이어서 디클로로메탄 (4 mL) 중 4-(클로로설포닐)페닐 아세테이트 (2.00 g, 8.52 mmol)의 용액을 적가했다. 반응 혼합물을 rt로 가온되도록 하고, 교반을 밤새 계속했다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (25 mL)에 용해시켰다. 유기물을 aq. HCl (2 M, 25 mL), 물 (25 mL) 및 그 다음 염수 (25 mL)로 세정했다. Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물 4-하이드록시- N,N -디메틸벤zen설폰아미드 (1.57 g, 92%)를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.70 (s, 6H).

[0658]

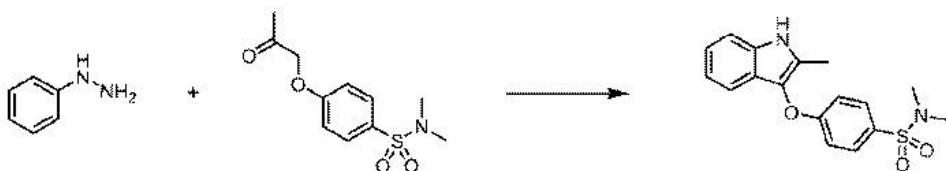
절차 AAB: N,N -디메틸-4-(2-옥소프로포시)벤젠설폰아미드의 제조

[0659]

[0660]

DMF (2.5 mL) 중 1-클로로프로판-2-온 (0.24 mL, 3.01 mmol), 4-하이드록시- N,N -디메틸-벤zen설폰아미드 (550 mg, 2.74 mmol) 및 탄산칼륨 (567 mg, 4.10 mmol)의 용액을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하고 생성물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 물 (20 mL x 2)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜서 N,N-디메틸-4-(2-옥소프로포시)벤zen설폰아미드 (520 mg, 74%)을 적색 오일로서 얻었고, 이는 정치시 고형화되었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.70 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 2.32 (d, J = 2.0 Hz, 3H).

[0661]

절차 AAC: *N,N*-디메틸-4-((2-메틸-1*H*-인돌-3-일)옥시)벤젠설폰아미드의 제조

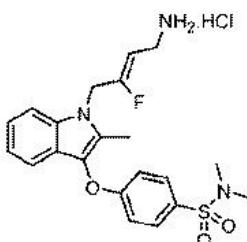
[0662]

[0663]

아세트산 (0.1 mL)을 에탄올 (10 mL) 중 *N,N*-디메틸-4-(2-옥소프로포시)벤젠설폰아미드 (514 mg, 2.00 mmol) 및 페닐하이드라진 (216 mg, 2.00 mmol)의 혼합물을 rt에서 첨가했다. 수득한 혼합물을 환류에서 6시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을, 갈색, 점성 잔류물이 수득되었을 때 진공 하에서 농축했다. 이러한 잔류물에 4% 수성 황산 (5.00 mL, 2.00 mmol)을 첨가했다. 그 다음 혼합물을 환류에서 2시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 생성물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고 실리카겔 상에 흡착시켰다. 조 물질을, Reveleris 크로마토그래피 시스템으로 정제하여 표제 화합물 *N,N*-디메틸-4-((2-메틸-1*H*-인돌-3-일)옥시)벤젠설폰아미드 (84.0 mg, 11%)을 갈색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.80 (s, 1H), 6.94 – 7.39 (m, 6H), 7.70 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.36 (d, J = 2.1 Hz, 3H).

[0664]

(*Z*)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)옥시)-*N,N*-디메틸벤젠-설폰아미드 하이드로클로라이드 (화합물 21)



[0665]

^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.05 (ddd, J = 8.0, 6.9, 0.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 2H), 4.80 – 4.73 (m, 2H), 4.82 (dt, J = 34.9, 7.3 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.36 (s, 3H).

[0667]

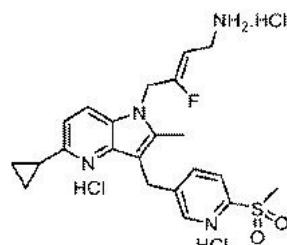
실시예 22

[0668]

하기 화합물을 절차, AAD, AAE, AO, AAF, AAG, AAH, AAI, AAJ, AAK, J 및 Q에 따라 제조했다.

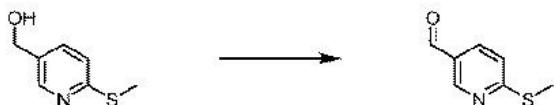
[0669]

(*Z*)-4-(5-사이클로프로필-2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)파리딘-3-일)메틸)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 트리하이드로클로라이드 (화합물 27)



[0670]

[0671] 절차 AAD: 6-(메틸티오)니코틴알데하이드의 제조



[0672] 절차 AAE: 5-클로로-2-메틸-3-(메틸티오)-1H-페롤로[3,2-b]페리딘의 제조

CHCl₃ (10 mL) 중 (6-(메틸티오)페리딘-3-일)메탄올 (310 mg, 2.00 mmol) 및 망간 디옥사이드 (1.39 g, 16.0 mmol)의 혼탁액을 rt에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 Celite™를 통해 여과하고, 여과된을 진공에서 농축시켜서 표제 화합물 6-(메틸티오)니코틴알데하이드 (309 mg, 100%)을 황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10.01 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.85 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.32 (dt, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H).

[0673] 절차 AAE: 5-클로로-2-메틸-3-(메틸티오)-1H-페롤로[3,2-b]페리딘의 제조

[0674] 절차 AAF: *tert*-부틸 5-클로로-2-메틸-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-1-카복실레이트의 제조

CH₂Cl₂ (150 mL) 중 6-클로로페리딘-3-아민 (6.72 g, 62.0 mmol)의 용액에 -78 °C에서 CH₂Cl₂ (50 mL) 중 *t*-BuOCl (124 mmol, 14 mL)의 용액을 첨가했다. 반응을 30분 동안 교반한 후, CH₂Cl₂ (50 mL) 중 메틸티오아세톤 (62.0 mmol, 6.47 g)을 첨가했다. 90분 후, CH₂Cl₂ (50 mL) 중 NEt₃ (62.0 mmol, 9.60 mL)의 용액을 첨가하고 반응을 주위 온도로 가온시켰다. 반응을 물의 첨가로 켄칭하고 수성층을 CH₂Cl₂로 추출했다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂/MeOH (20:1)로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 5-클로로-2-메틸-3-(메틸티오)-1H-페롤로[3,2-b]페리딘 (9.50 g, 72%)을 얻었다.

[0675] 절차 AAF: *tert*-부틸 5-클로로-2-메틸-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-1-카복실레이트의 제조[0676] 절차 AAG: *tert*-부틸 5-클로로-2-메틸-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-1-카복실레이트의 제조

DMF (1.5 mL) 중 5-클로로-2-메틸-1H-페롤로[3,2-b]페리딘 (250 mg, 1.50 mmol)의 교반 용액에 rt에서 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (655 mg, 3.00 mmol) 이어서 4-(디메틸아미노)페리딘 (183 mg, 1.50 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)로 희석했다. 수득한 고체를 여과하고, 물 (3 mL x 2)로 세정했다. 이렇게 수득된 고체를 디클로로메탄 (50 mL)에 용해시키고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 *tert*-부틸 5-클로로-2-메틸-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-1-카복실레이트 (380 mg, 95%)을 황갈색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.28 (dd, *J* = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.48 (dq, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.70 (s, 9H).

[0677] 절차 AAG: *tert*-부틸 5-사이클로프로필-2-메틸-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-1-카복실레이트의 제조[0678] 절차 AAG: *tert*-부틸 5-사이클로프로필-2-메틸-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-1-카복실레이트의 제조

톨루엔 (mL) 중 *tert*-부틸 5-클로로-2-메틸-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-1-카복실레이트 (150 mg, 0.56 mmol), 사이클로프로필붕산 (96.6 mg, 1.12 mmol), 제3 인산칼륨 (389 mg, 1.69 mmol) 및 트리사이클로헥실포스판 (31.5 mg, 0.11 mmol)가 충전된 마이크로웨이브 용기를 10분 동안 거품발생 질소으로 탈기했다. 이것에 디아세톡시팔라듐 (12.6 mg, 0.06 mmol)을 첨가하고 용기를 밀봉했다. 반응 용기를 그 다음 120 °C에서 2시간 동안 가열했다. rt로 냉각한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 그 다음 Celite™를 통해 여과

했다. 여과물을 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 정제를, 헥산 중 10-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용출하는 40 g RediSep 카트리지를 사용하여 수행하여 표제 화합물 *tert*-부틸 5-사이클로프로필-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실레이트 (81.0 mg, 53%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0683] 절차 AAH: 5-사이클로프로필-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘의 제조

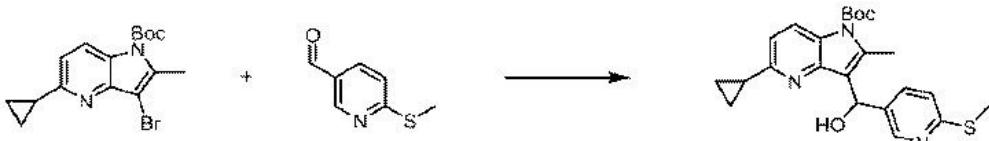


[0684]

디클로로메탄 (2 mL) 중 *tert*-부틸 5-사이클로프로필-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실레이트 (183 mg, 0.67 mmol)의 교반 용액에 rt에서 트리플루오로아세트산 (2.00 mL, 0.67 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 3시간 동안 교반하고, 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화 aq. NaHCO_3 , 물, 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물 5-사이클로프로필-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘 (115 mg, 99%)를 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10.88 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 2H), 1.11 - 1.02 (m, 2H).

[0685]

[0686] 절차 AAI: *tert*-부틸 5-사이클로프로필-3-(하이드록시(6-(메틸티오)피리딘-3-일)메틸)-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실레이트의 제조



[0687]

THF (3 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-5-사이클로프로필-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실레이트 (154 mg, 0.44 mmol)의 교반 용액에 -78 °C에서 질소 하에서 *tert*-부틸리튬 (0.57 mL, 0.96 mmol)을 적가했다. 2분 동안 교반한 후, THF (1 mL) 중 6-(메틸티오)니코틴알데하이드 (73.9 mg, 0.48 mmol)의 용액을 첨가했다. 교반을 -78 °C에서 30분 동안 계속하고, 그 다음 rt로 가온시켰다. 반응 혼합물을 물 (1 mL) 및 포화 aq. NH_4Cl (1 mL)로 희석하고, 그 다음에틸 아세테이트 (20 mL) 및 물 (10 mL)의 혼합물에 부었다. 유기층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 정제를, 헥산 중 10 - 40% 에틸 아세테이트의 구배로 용출하는 12 g RediSep 카트리지를 사용하여 수행하여 *tert*-부틸 5-사이클로프로필-3-(하이드록시(6-(메틸티오)피리딘-3-일)메틸)-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실레이트 (84.0 mg, 38%)을 무색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.44 (dt, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.3, 2.4, 0.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.05 - 0.97 (m, 2H).

[0688]

[0689] 절차 AAJ: 5-사이클로프로필-2-메틸-3-((6-(메틸티오)피리딘-3-일)메틸)-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘의 제조



[0690]

디클로로메탄 (2 mL) 중 *tert*-부틸 5-사이클로프로필-3-(하이드록시(6-(메틸티오)피리딘-3-일)메틸)-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실레이트 (84.0 mg, 0.17 mmol)의 교반 용액에 질소 하에서 rt에서 트리플루오로아세트산 (0.13 mL, 1.68 mmol) 이어서 트리에틸실란 (0.08 mL, 0.50 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 4시간 동안 교반했다. 모든 휘발성물질을 진공에서 제거하여 미정제 5-사이클로프로필-2-메틸-3-((6-(메틸티오)피리딘-3-일)메틸)-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘 (60 mg)을 얻었다. 이러한 물질을 정제 없이 다음 단계로 진행시

겼다.

[0692] 절차 AAK: 5-사이클로프로필-2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)파리딘-3-일)메틸)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘의 제조

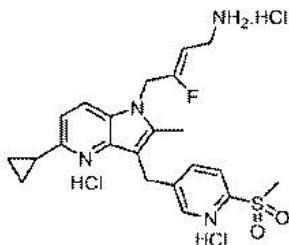


[0693]

[0694] THF:MeOH (1:1, 4 mL) 중 5-사이클로프로필-2-메틸-3-((6-(메틸티오)파리딘-3-일)메틸)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘 (61.0 mg, 0.17 mmol)의 교반 용액에 물 (4 mL) 중 Oxone™ (412 mg, 0.67 mmol)의 용액을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 20분 동안 반응을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할시키고, 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 정제를, 헥산 중 20 - 70% 에틸 아세테이트의 구배로 용출하는 12 g RediSep 카트리지를 사용하여 수행하여 표제 화합물 5-사이클로프로필-2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)파리딘-3-일)메틸)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘 (31.0 mg, 54%)을 무색 포ーム으로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

[0695]

(*Z*)-4-(5-사이클로프로필-2-메틸-3-((6-(메틸설포닐)파리딘-3-일)메틸)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 트리하이드로클로라이드 (화합물 27)



[0696]

[0697] ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm: 8.64 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.30 (dt, *J* = 34.5, 7.4 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.49 (tt, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.22 - 1.13 (m, 2H).

[0698]

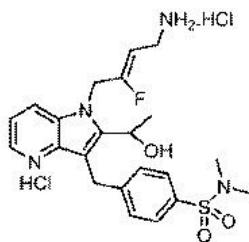
실시예 23

[0699]

하기 화합물을 절차 E, AI, AJ, AK, AL, AAL, AAM, J, AAN 및 Q에 따라 제조했다.

[0700]

(*Z*)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-(1-하이드록시에틸)-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설퐁아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 29)



[0701]

[0702]

절차 AAL: 4-((2-(하이드록시메틸)-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드의 제조

[0703]

[0704]

THF (10 mL) 중 메틸 3-(4-(N,N-디메틸설파모일)벤질)-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-2-카복실레이트 (165mg, 0.4418mmol)의 교반 용액에 rt에서 디이소부틸알루미늄 수소화물 (CH_2Cl_2 중 1 M, 2.21 mL, 2.21 mmol)을 적가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 aq. NH_4Cl (25 mL)로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 4-((2-(하이드록시메틸)-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드 (138 mg, 90%)를 횡백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.82 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.64 (s, 6H).

[0705]

절차 AAM: 4-((2-포르밀-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드의 제조

[0706]

[0707]

디클로로메탄 중 4-((2-(하이드록시메틸)-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드 (138 mg, 0.40 mmol)의 교반 용액에 rt에서 데스-마틴 폐리오디난 (237 mg, 0.56 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 이소프로판올 (0.5 mL)을 그 다음 첨가하여 미반응된 데스-마틴 폐리오디난을 켄칭했다. 미정제 반응 혼합물을 실리카겔 상에 직접 흡착시키고 Reveleris 자동화 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하여 4-((2-포르밀-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드 (138 mg, 100%)를 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 12.08 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 4.3, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 4H), 7.36 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.56 (s, 6H).

[0708]

절차 AAN: tert-부틸 (Z)-4-(3-(4-(N,N-디메틸설파모일)벤질)-2-(1-하이드록시에틸)-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트의 제조

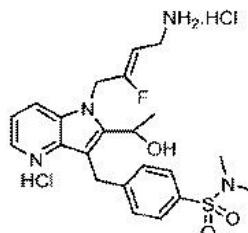
[0709]

[0710]

THF (2 mL) 중 tert-부틸 (Z)-4-(3-(4-(N,N-디메틸설파모일)벤질)-2-포르밀-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트 (57.0 mg, 0.11 mmol)의 교반 용액에 rt에서 메틸마그네슘 브로마이드 (0.32 mL, 0.97 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 반응을 포화 aq. NH_4Cl (0.5 mL)의 첨가로 켄칭하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조물질을, 역상 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (Z)-4-(3-(4-(N,N-디메틸설파모일)벤질)-2-(1-하이드록시에틸)-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트 (30.0 mg,

51%)를 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.43 (dd, $J = 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1H), 5.31 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 17.3, 7.4$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 17.2, 8.4$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.58 (dt, $J = 36.1, 6.9$ Hz, 2H), 4.37 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 3.73 (q, $J = 6.7, 6.0$ Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

[0711] (Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-(1-하이드록시에틸)-1 H -페롤로[3,2-b]페리딘-3-일)메틸)- N,N -디메틸벤젠설폰아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 29)



[0712]

[0713] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.4, 5.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.69 (dd, $J = 17.1, 10.8$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 17.3, 12.5$ Hz, 1H), 5.45 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.23 (dt, $J = 34.5, 7.4$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.66 (s, 6H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

[0714]

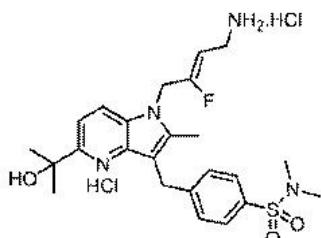
실시예 24

[0715]

하기 화합물을 절차 E, AI, AAO, AK, AL, AAP, J 및 Q에 따라 제조했다.

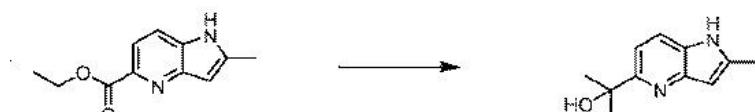
[0716]

(Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸-1 H -페롤로[3,2-b]페리딘-3-일)메틸)- N,N -디메틸벤zen설폰아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 28)



[0717]

절차 AAO: 2-(2-메틸-1 H -페롤로[3,2-b]페리딘-5-일)프로판-2-올의 제조



[0719]

[0720] THF (20 mL) 중 에틸 2-메틸-1 H -페롤로[3,2-b]페리딘-5-카복실레이트 (1.23 g, 6.00 mmol)의 교반 용액에 rt에서 메틸마그네슘 브로마이드 (THF 중 3 M, 10.0 mL, 30.0 mmol)을 5분에 걸쳐 첨가했다. 혼합물을 rt에서 30분 동안 교반했다. 추가의 메틸마그네슘 브로마이드 (THF 중 3 M, 6.00 mL, 18.0 mmol)을 첨가하고 교반을 30분 동안 rt에서 계속하고, 그 다음 환류에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 aq. NH_4Cl (45 mL)의 첨가로 켄칭했다. 생성물을 에틸 아세테이트 (40 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조물질을, Revelaris 크로마토그래피 시스템을 이용하여 실리카겔 상에서 정제하여 2-(2-메틸-1 H -페롤로[3,2-b]페리딘-5-일)프로판-2-올 (730 mg, 64%)을 얻은 황색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.99 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.42 (dq, $J = 2.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 2.53 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.59 (d, $J = 2.2$ Hz, 6H).

[0721] 절차 AAP: 4-((5-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드의 제조

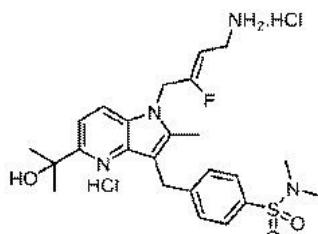


[0722]

[0723] THF (2 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중 *tert*-부틸 3-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]파리딘-1-카복실레이트 (67.0 mg, 0.11 mmol)의 교반 혼합물에 rt에서 수성 KOH (10% w/w, 2.00 mL)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 환류에서 8시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜서 유기 용매를 제거하고, 그 다음 물 (25 mL)로 희석했다. 생성물을 에틸 아세테이트 (25 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 미정제 4-((5-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드 (49 mg)을 얻었다. 이러한 물질을 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.03 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 1.57 (s, 6H).

[0724]

(*Z*)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-b]파리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 28)



[0725]

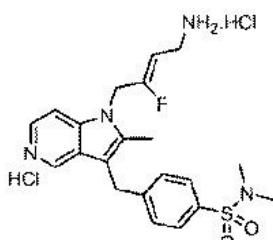
[0726] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.38 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 5.25 – 5.40 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.66 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 1.69 (s, 6H).

[0727]

실시예 25

[0728] 하기 화합물을 절차 AAQ, AAR, AAS, AAT, AAU 및 AAV에 따라 제조했다.

[0729] (*Z*)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-메틸-1*H*-피롤로[3,2-c]파리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 32)



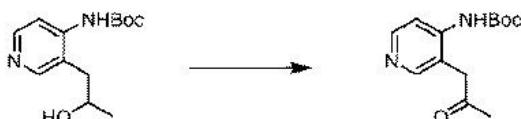
[0730]

[0731] 절차 AAQ: *tert*-부틸 (3-(2-하이드록시프로필)페리딘-4-일)카바메이트의 제조

[0732]

THF (250 mL) 중 *tert*-부틸 페리딘-4-일카바메이트 (12.9 g, 66 mmol)의 용액에 *t*-BuLi (1.6 M, 100 mL, 160 mmol) 이어서 프로필렌 옥사이드 (11.2 mL, 160 mmol)을 -78 °C에서 적가했다. 혼합물을 rt로 가온되도록 하고, 교반을 밤새 계속했다. 반응 혼합물을 aq. NH₄Cl, 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 켄칭하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을, 석유 에테르/에틸 아세테이트 5/1 내지 2/1로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 (3-(2-하이드록시프로필)페리딘-4-일)카바메이트 (10.0 g, 60% 수율)을 약간 황색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8.91 (bs, 1H), 8.28-8.27 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.27-1.22 (m, 3H).

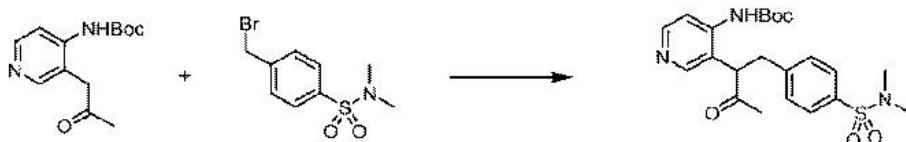
[0734]

절차 AAR: *tert*-부틸 (3-(2-옥소프로필)페리딘-4-일)카바메이트의 제조

[0735]

디클로로메탄 (25 mL) 중 *tert*-부틸 (3-(2-하이드록시프로필)페리딘-4-일)카바메이트 (3.00 g, 11.8 mmol)의 용액에 PCC (2.00 g, 9.30 mmol)을 첨가하고, 수득한 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. pH를 aq. Na₂CO₃로 9로 조정하고, 생성물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을, 5/1 그 다음 2/1의 석유 에테르/에틸 아세테이트로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 (3-(2-하이드록시프로필)페리딘-4-일)카바메이트 (2.00 g, 66% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8.42-8.407 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

[0737]

절차 AAS: *tert*-부틸 (3-(1-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)페닐)-3-옥소부탄-2-일)페리딘-4-일)카바메이트의 제조

[0738]

THF (25 mL) 중 *tert*-부틸 (3-(2-옥소프로필)페리딘-4-일)카바메이트 (820 mg, 3.30 mmol)의 용액에 0 °C에서 *t*-BuONa (314 mg, 3.30 mmol) 및 TBAB (105 mg, 0.33 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 4-(브로모메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드 (950 mg, 3.40 mmol)을 첨가했다. 그 다음 반응 혼합물을 rt로 가온시키고 교반을 3시간 동안 계속했다. 혼합물을 물로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 *tert*-부틸 (3-(1-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)페닐)-3-옥소부탄-2-일)페리딘-4-일)카바메이트 (800 mg, 60% 수율)을 얻었고, 이것을 추가 정제없이 다음 단계에서 직접 사용했다.

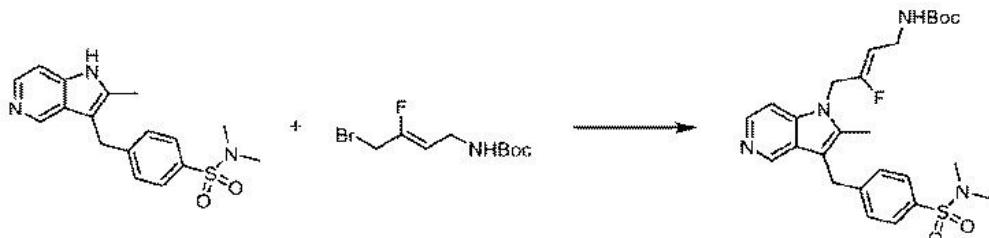
[0740]

절차 AAT: *N,N*-디메틸-4-((2-메틸-1*H*-페롤로[3,2-*c*]페리딘-3-일)메틸)벤젠설폰아미드의 제조

[0741]

[0742] HCl/디옥산 (20 mL, 4 M, 80 mmol) 중 *tert*-부틸 (3-(1-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)페닐)-3-옥소부탄-2-일)페리딘-4-일)카바메이트 (800 mg, 1.78 mmol)의 용액을 rt에서 4시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고 조 물질을 prep-HPLC로 정제하여 *N,N*-디메틸-4-((2-메틸-1*H*-페롤로[3,2-c]페리딘-3-일)메틸)벤젠설폰아미드 (320 mg, 54% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 11.30 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.05-8.03 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.54 (s, 6H), 2.38 (s, 3H).

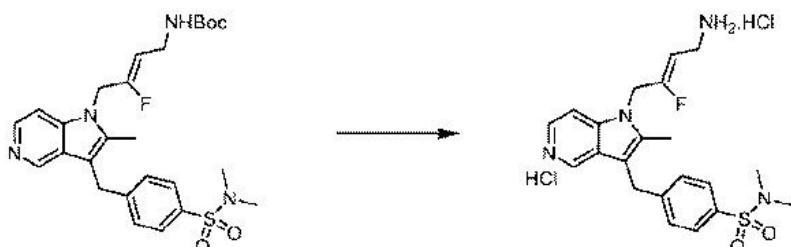
[0743] 절차 AAU: *tert*-부틸 (Z)-(4-(3-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-2-메틸-1*H*-페롤로[3,2-c]페리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트의 제조



[0744]

[0745] DMF (10 mL) 중 *N,N*-디메틸-4-((2-메틸-1*H*-페롤로[3,2-c]페리딘-3-일)메틸)벤젠-설폰아미드 (320 mg, 0.97 mmol)의 교반 용액에 0 °C에서 NaH (60%, 42.0 mg, 1.16 mmol)을 부분씩 첨가했다. 수득한 혼합물을 30분 동안 교반한 후, *tert*-부틸 (Z)-(4-브로모-3-플루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트 (260 mg, 0.97 mmol)을 첨가했다. 교반을 그 다음 rt에서 3시간 동안 계속했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (1 L), 및 물 사이에서 분할시켰다. 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 그 다음 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 *tert*-부틸 (Z)-(4-(3-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-2-메틸-1*H*-페롤로[3,2-c]페리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트 (150 mg, 30%)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8.62 (s, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 4.81-4.57 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

[0746] 절차 AAV: (Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-메틸-1*H*-페롤로[3,2-c]페리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 32)의 제조



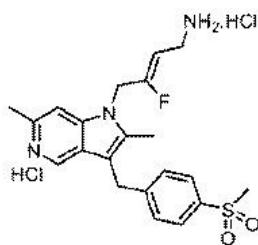
[0747]

[0748] 디옥산 (10 mL)에 용해된 *tert*-부틸 (Z)-(4-(3-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-2-메틸-1*H*-페롤로[3,2-c]페리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트 (150 mg, 0.43 mmol)의 용액에 HCl (4M, 10 mL, 디옥산에 용해됨)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 증발시키고, 조 물질을 prep-HPLC로 정제하여 (Z)-4-((1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-메틸-1*H*-페롤로[3,2-c]페리딘-3-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠-설폰아미드 하이드로클로라이드 (120 mg, 90%)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 9.19 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.27-8.19 (m, 4H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H), 5.42-5.27 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.47-3.46 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 9H).

[0749] 실시예 26

[0750] 하기 화합물을 절차 AAW, AAX, AAY, AAZ, AAAA, AAAB, AAAC, AAAD, AAU 및 AAV에 따라 제조했다.

[0751] (Z)-4-(2,6-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)벤질)-1*H*-페롤로[3,2-c]페리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 디하이드로클로라이드 (화합물 36)



[0752]

절차 AAW: 5-브로모-2-메틸피리딘 1-옥사이드의 제조

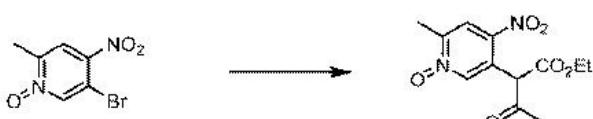
[0754]

디클로로메탄 (50 mL) 중 5-브로모-2-메틸피리딘 (5.0 g, 29.6 mmol)의 용액에 *m*CPBA (7.50 g, 43.6 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 12시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을, 2/1 그 다음 1/2의 석유 에테르/에틸 아세테이트로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 5-브로모-2-메틸피리딘 1-옥사이드 (5.10 g, 93% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 8.41 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).

절차 AAX: 5-브로모-2-메틸-4-나트로피리딘 1-옥사이드의 제조

[0757]

농축 황산 (8.90 mL, 0.18 mol) 중 5-브로모-2-메틸피리딘 1-옥사이드 (5.10 g, 27.1 mmol)의 용액에 0 °C에서 발연 질산 (6.80 mL, 0.14 mol)을 첨가했다. 그 다음 수득한 혼합물을 at 90 °C에서 5시간 동안 교반했다. rt로 냉각한 후, 반응 혼합물을 얼음/물에 부었고, 수득한 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켜 5-브로모-2-메틸-4-나트로피리딘 1-옥사이드 (4.10 g, 65%)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm: 8.52 (s, 1H), 2.50 (s, 3H).

절차 AAY: 5-(1-에톡시-1,3-디옥소부탄-2-일)-2-메틸-4-나트로피리딘 1-옥사이드의 제조

[0760]

DMSO (70 mL) 중 5-브로모-2-메틸-4-나트로피리딘 1-옥사이드 (7.15 g, 29.5 mmol), K_2CO_3 (6.1 g, 44.3 mmol) 및 에틸 3-옥소부타노에이트 (5.76 g, 44.3 mmol)의 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 물로 세정했다. 유기층을 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 5/1 그 다음 2/1의 석유 에테르/에틸 아세테이트로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 5-(1-에톡시-1,3-디옥소부탄-2-일)-2-메틸-4-나트로피리딘 1-옥사이드 (6.60 g, 80%)를 황색 오일로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm: 13.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.20-3.98 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.10-1.05 (m, 3H).

절차 AAZ: 3-(에톡시카보닐)-1-하이드록시-2,6-디메틸-1*H*-피롤로[3,2-c]피리딘 5-옥사이드의 제조

[0763]

[0764] 에탄올 (150 mL) 중 5-(1-에톡시-1,3-디옥소부탄-2-일)-2-메틸-4-니트로파리딘 1-옥사이드 (7.60 g, 26.9 mmol)의 교반 용액에 rt에서 Pd/C (10 w%, 0.40 g)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 4시간 동안 1 atm의 H₂ 하에서 교반했다. 촉매를 여과하고, 여과물을 진공에서 농축시켰다. 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트에서 분쇄하여 3-(에톡시카보닐)-1-하이드록시-2,6-디메틸-1H-파리를로[3,2-c]파리딘 5-옥사이드 (6.70 g)을 황색 고체로서 얻었다. 조 물질을 다음 단계에서 추가 정제없이 직접 사용했다.

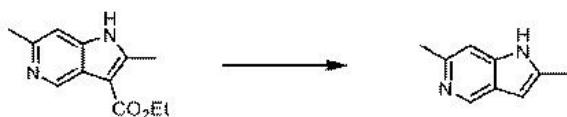
[0765] 절차 AAAA: 에틸 2,6-디메틸-1H-파리를로[3,2-c]파리딘-3-카복실레이트의 제조



[0766]

[0767] DCE (30 mL) 중 3-(에톡시카보닐)-1-하이드록시-2,6-디메틸-1H-파리를로[3,2-c]파리딘 5-옥사이드 (4.60 g, 18.2 mmol)의 교반 혼탁액에 PCl₃ (10 mL)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 at 55 °C에서 6시간 동안 교반했다. DCE 및 PCl₃을 그 다음 진공에서 제거했다. 수득한 잔류물을 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (30 mL)로 세정했다. 수성층을 다음 단계에서 직접 사용했다.

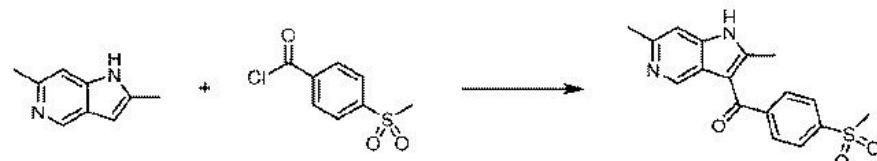
[0768] 절차 AAAB: 2,6-디메틸-1H-파리를로[3,2-c]파리딘의 제조



[0769]

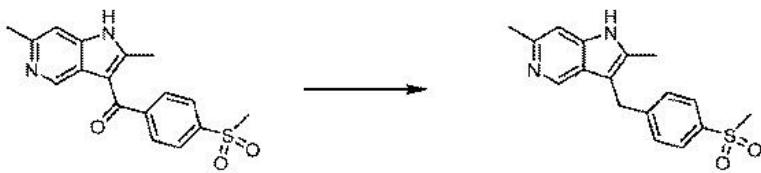
[0770] 절차 AAAAB에서 수득한 수성층에 농축 황산 (6 mL)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 at 120 °C에서 8시간 동안 교반했다. rt로 냉각한 후, 반응 혼합물의 pH를 20% w/w 수성 NaOH 의 첨가로 6으로 조정했다. 그 다음 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 세정하고, Na₂CO₃을 수성층에 첨가하여 pH를 8로 조정했다. 물을 그 다음 증발시키고 수득한 잔류물을 MeOH/디클로로메탄 (1:3)로 분쇄했다. 여과물을 증발시켜 2,6-디메틸-1H-파리를로[3,2-c]파리딘 (2.00 g, 74%, 3 단계에 걸쳐)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄): δ ppm: 8.60 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

[0771] 절차 AAAC: (2,6-디메틸-1H-파리를로[3,2-c]파리딘-3-일)(4-(메틸설포닐)-페닐)메탄온의 제조



[0772]

[0773] DCE (50 mL) 중 2,6-디메틸-1H-파리를로[3,2-c]파리딘 (0.50 g, 3.40 mmol)의 혼탁액에 AlCl₃ (2.30 g, 17.0 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 0.5시간 동안 교반한 후, 4-(메틸설포닐)벤조일 염화물 (2.50 g, 10.0 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 at 80 °C에서 2일 동안 교반했다. rt로 냉각한 후, 반응 혼합물을 염음/물으로 켄칭하고 그 다음 디클로로메탄으로 세정했다. 수성층의 pH를 포화 aq. Na₂CO₃ 의 첨가로 8로 조정했다. 수득한 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 그 다음 진공 하에서 건조시켜 (2,6-디메틸-1H-파리를로[3,2-c]파리딘-3-일)(4-(메틸설포닐)페닐)메탄온 (0.70 g, 63% 수율)를 황백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8.63 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 2.74 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

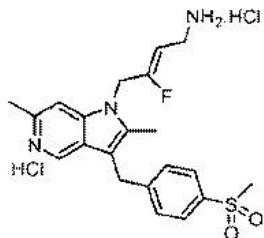
[0774] 절차 AAAD: 2,6-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)벤질)-1*H*-페롤로[3,2-c]페리딘의 제조

[0775]

메탄올 (20 mL) 중 (2,6-디메틸-1*H*-페롤로[3,2-c]페리딘-3-일)(4-(메틸설포닐)페닐)메탄온 (0.70 g, 2.1 mmol)의 용액에 rt에서 NaBH_4 (0.19 g, 5.00 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 메탄올 용매를 제거하고, TFA (20 mL)을 첨가했다. 교반을 그 다음 60 °C에서 1시간 동안 계속했다. TFA를 진공에서 증발시키고, 잔류물을 물 및 포화 aq. NaHCO_3 로 세정하고, 그 다음 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 (1:2)로 분쇄했다. 수득한 고체를 여과하고 건조시켜 2,6-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)벤질)-1*H*-페롤로[3,2-c]페리딘 (0.60 g, 89% 수율)을 황백색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 11.56 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

[0777]

(*Z*)-4-(2,6-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)벤질)-1*H*-페롤로[3,2-c]페리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 디하이드로클로라이드 (화합물 36)



[0778]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 9.05 (s, 1H), 8.36 (bs, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.37 (bs, 3H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 2H), 5.36-5.24 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

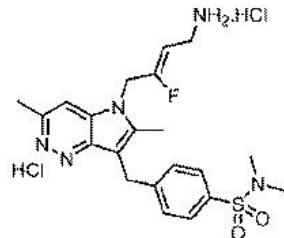
[0780]

실시예 27

하기 화합물을 AAAE, AAX, AAY, AAZ, AAAA, AAAB, AAAF, AAAD, AAU 및 AAV에 따라 제조했다.

[0782]

(*Z*)-4-((5-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3,6-디메틸-5*H*-페롤로[3,2-c]페리다진-7-일)메틸)-*N,N*-디메틸벤젠설퐤아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 37)



[0783]

절차 AAAE: 3-클로로-6-메틸페리다진 1-옥사이드의 제조

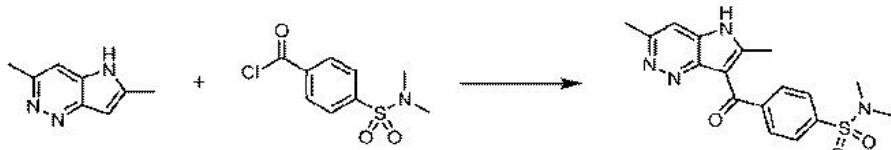


[0785]

AcOH (80 mL) 중 3-클로로-6-메틸페리다진 (15.4 g, 0.12 mol)의 교반 용액에 H_2O_2 (60 mL)을 rt에서 나누어서 첨가했다. 수득한 혼합물을 at 70 °C에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 20 w% aq. $\text{Na}_2\text{S0}_3$ 및 디클로로메탄

(100 mL) 사이에서 분할시키고, 수성층을 디클로로메탄 (100 mL x 2)로 추가 추출했다. 조합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 3-클로로-6-메틸파리다진 1-옥사이드 (11.5 g, 66% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm: 7.55-7.52 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).

[0787] 절차 AAAF: 4-(3,6-디메틸-5H-파롤로[3,2-c]파리다진-7-카보닐)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드의 제조



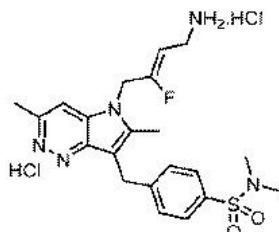
[0788]

[0789]

DCE (50 mL) 중 3,6-디메틸-5H-파롤로[3,2-c]파리다진 (0.5 g, 3.4 mmol)의 혼탁액에 rt에서 AlCl_3 (2.26 g, 17 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 0.5시간 동안 교반했다. 반응 용기에 그 다음 4-(N,N-디메틸설포모일)벤조일 염화물 (2.5 g, 10 mmol)을 첨가했다. 교반을 그 다음 80 °C에서 2일 동안 계속했다. rt로 냉각한 후, 반응 혼합물을 얼음/물으로 켄칭하고 그 다음 디클로로메탄으로 세정했다. 수성층의 pH를 포화 aq. Na_2CO_3 의 첨가로 8로 조정했다. 수득한 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 그 다음 진공 하에서 건조시켜 4-(3,6-디메틸-5H-파롤로[3,2-c]파리다진-7-카보닐)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드 (0.60 g, 65% 수율)를 황백색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 12.99-12.96 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 2.75-2.60 (m, 12H).

[0790]

(Z)-4-((5-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3,6-디메틸-5H-파롤로[3,2-c]파리다진-7-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 37)



[0791]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 8.52 (s, 1H), 8.36 (bs, 3H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 5.49-5.36 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 3.46-3.45 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.57 (s, 6H).

[0793]

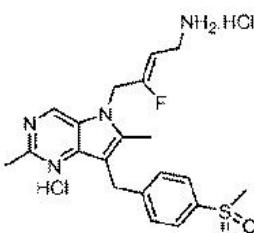
실시예 28

[0794]

하기 화합물을 절차 AAAG, AAAH, AAAI, AAAC, AAAJ, AAAD, AAU 및 AAV에 따라 제조했다.

[0795]

(Z)-4-(2,6-디메틸-7-(4-(메틸설포닐)벤질)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-5-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 디하이드로클로라이드 (화합물 38)



[0796]

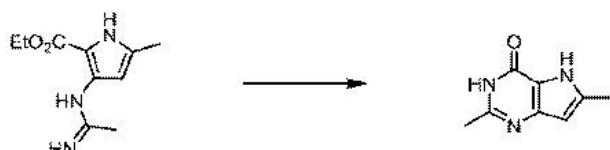
[0797]

절차 AAAG: 에틸 3-아세트이미드아미도-5-메틸-1H-피롤-2-카복실레이트의 제조

[0798]

[0799] 아세토니트릴 (25 mL) 중 에틸 3-아미노-5-메틸-1H-피롤-2-카복실레이트 (2.50 g, 14.8 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 10 mL)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 50 °C에서 밤새 교반했다. rt로 냉각한 후, MTBE (100 mL)을 첨가하고, 수득한 고체를 여과하고, MTBE/아세토니트릴 (5:1)로 세정하고 진공 하에서 건조시켜 에틸 3-아세트이미드아미도-5-메틸-1H-피롤-2-카복실레이트 (4.00 g)을 HCl 염으로서 얻었다. 이러한 물질을 다음 단계에서 추가 정제없이 직접 사용했다.

[0800]

절차 AAAH: 2,6-디메틸-3,5-디하이드로-4H-피롤로[3,2-d]파리미딘-4-온의 제조

[0801]

[0802] 수성 NaOH (6 M, 12 mL) 중 에틸 3-아세트이미드아미도-5-메틸-1H-피롤-2-카복실레이트 (4.00 g, 14.8 mmol)의 혼탁액을 90 °C에서 4시간 동안 교반했다. rt로 냉각한 후, pH를 수성 HCl (4 M)로 7로 조정했다. 수득한 고체를 여과하고, 물 (10 mL)로 세정하고 진공 하에서 건조시켜 2,6-디메틸-3,5-디하이드로-4H-피롤로[3,2-d]파리미딘-4-온 (2.00 g, 83%)를 황백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 11.65–11.61 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 2.26–2.23 (m, 6H).

[0803]

절차 AAAI: 4-클로로-2,6-디메틸-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘의 제조

[0804]

[0805] 1,4-디옥산 (30 mL) 중 2,6-디메틸-3,5-디하이드로-4H-피롤로[3,2-d]파리미딘-4-온 (2.00 g, 12.3 mmol)의 혼탁액에 POCl₃ (10 mL)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 85 °C에서 밤새 교반했다. rt로 냉각한 후, 혼합물을 증발 건조되고, 엘음/물을 첨가했다. 수성 혼합물을 포화 aq. Na₂CO₃의 첨가로 pH 8로 염기성화했다. 수득한 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 에틸 아세테이트/석유 에테르로 분쇄했다. 진공 하에서 건조하여 4-클로로-2,6-디메틸-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘 (1.80 g, 81% 수율)를 황백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 12.04 (bs, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

[0806]

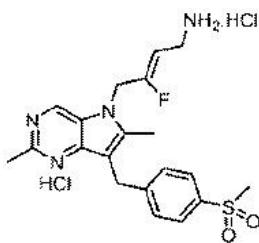
절차 AAAJ: (2,6-디메틸-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘-7-일)(4-(메틸설포닐)페닐)메탄온의 제조

[0807]

[0808] 메탄올 (20 mL) 중 (4-클로로-2,6-디메틸-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘-7-일)(4-(메틸설포닐)페닐)메탄온 (1.00 g, 4.70 mmol)의 교반 혼합물에 Pd/C (10 w%, 0.30 g). 수득한 혼탁액을 1 atm의 H₂ 하에서 rt에서 3시간 동안 교반했다. 촉매를 여과 제거하고 여과물을 다음 단계에서 추가 정제없이 직접 사용했다.

[0809]

(Z)-4-(2,6-디메틸-7-(4-(메틸설포닐)벤질)-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘-5-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 디하이드로클로라이드 (화합물 38)



[0810]

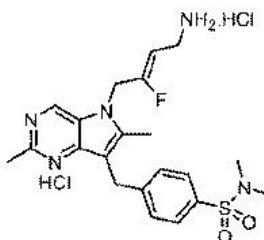
[0811] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm: 9.45 (s, 1H), 8.16 (bs, 3H), 7.83–7.81 (m, 2H), 7.53–7.51 (m, 2H), 5.44–5.29 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 3.44–3.40 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).

[0812]

실시예 29

[0813] 하기 화합물을 절차 AAAG, AAAH, AAAI, AAAF, AAAJ, AAAD, AAU 및 AAV에 따라 제조했다.

[0814] (Z)-4-((5-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2,6-디메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리딘-7-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드 디하이드로클로라이드 (화합물 39)



[0815]

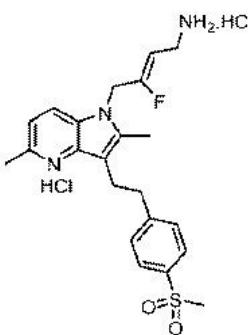
[0816] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm: 9.52 (s, 1H), 8.28 (bs, 3H), 7.66–7.64 (m, 2H), 7.52–7.50 (m, 2H), 5.48–5.318 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 3.46–3.43 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.58 (s, 6H).

[0817]

실시예 30

[0818] 하기 화합물을 절차 AAAK, AAAL, AAAM, AAAN, AAAO, AAAP, AAAQ, AAAR, 및 AAAS에 따라 제조했다.

[0819] (Z)-4-(2,5-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)펜에틸)-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 디하이드로클로라이드 (화합물 40)



[0820]

[0821] 절차 AAAK: 6-메틸-2-(프로프-1-인-1-일)페리딘-3-아민의 제조



[0822]

[0823] 질소의 불활성 분위기로 탈기되고 유지된 500 mL 3-구 등근바닥 플라스크에 2-브로모-6-메틸페리딘-3-아민 (25.0 g, 134 mmol), 아세토니트릴 (100 mL), 트리에틸아민 (100 mL), 구리 (I) 아이오다이드 (1.30 g, 6.83 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{Cl}_2$ (1.40 g, 1.99 mmol)을 배치했다. 수득한 용액을 3시간 동안 at 80 °C에서 프로핀 가스의

계속된 거품발생과 함께 교반했다. 고체를 여과하고, 여과물을 진공 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:3)로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 6-메틸-2-(프로프-1-인-1-일)파리딘-3-아민 (18.0 g, 92%)을 황색 고체로서 얻었다. (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.16 (brs, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

[0824] 절차 AAAL: 2,5-디메틸-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘의 제조



[0825]

[0826] 500 mL 등근바닥 플라스크에 DMF (300 mL) 중 6-메틸-2-(프로프-1-인-1-일)파리딘-3-아민 (18.0 g, 123 mmol)의 용액을 배치했다. 이것에 KO^tBu (28.0 g, 250 mmol)을 0 °C에서 나누어서 첨가했다. 수득한 용액을 그 다음 rt에서 3시간 동안 교반했다. 그 다음 반응을 물/얼음 (1.0 L)의 첨가로 켄칭했다. 수득한 용액을 에틸 아세테이트 (200 mL x 6)로 추출하고, 조합물을 염수 (1.0 L x 2)로 세정했다. 유기물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축하여 2,5-디메틸-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘 (16.0 g, 89%)을 황색 고체로서 얻었다. (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.96 (brs, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

[0827]

절차 AAAM: 2,5-디메틸-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-3-카브알데하이드의 제조



[0828]

[0829] 2.0 L 3-구 등근바닥 플라스크에 클로로포름/EtOH (90/240 mL) 중 2,5-디메틸-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘 (15.0 g, 103 mmol)의 용액을 배치했다. 이것에 물 (180 mL) 중 수산화칼륨 (150 g, 2.67 mol)의 용액을 첨가했다. 수득한 용액을 2시간 동안 at 80 °C에서 교반했다. 물 (180 mL) 중 추가 양의 수산화칼륨 (150 g, 2.67 mol)을 첨가하고, 교반을 80 °C에서 2시간 동안 계속했다. rt로 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축했다. 수득한 용액을 에틸 아세테이트 (200 mL x 3)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (300 mL)로 세정했다. 유기물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:1)로 용출하는 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 2,5-디메틸-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-3-카브알데하이드 (10.0 g, 56%)을 황색 고체로서 얻었다. (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.15 (brs, 1H), 10.31 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

[0830]

절차 AAAN: tert-부틸 3-포르밀-2,5-디메틸-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-1-카복실레이트의 제조



[0831]

[0832] 500 mL 등근바닥 플라스크에 디클로로메탄 (100 mL), 트리에틸아민 (9.50 mL, 68.2 mmol) 중 2,5-디메틸-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-3-카브알데하이드 (10.0 g, 57.4 mmol)의 용액을 배치했다. 이것에 이어서 (Boc)₂O (15.0 g, 68.7 mmol)을 몇 개의 배치로, 0 °C에서 첨가했다. 수득한 용액을 그 다음 실온에서 2시간 동안 교반했다. 수득한 혼합물을 진공 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:3)로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 *tert*-부틸 3-포르밀-2,5-디메틸-1*H*-파롤로[3,2-b]파리딘-1-카복실레이트 (12.0 g, 76%)를 황백색 고체로서 얻었다. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10.69 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.72 (s, 9H).

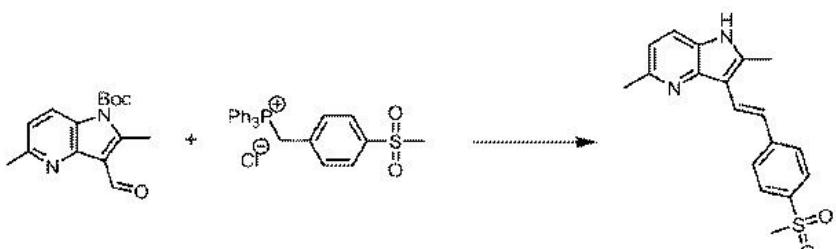
[0833] 절차 AAAO: (4-(메틸설포닐)벤질)트리페닐포스포늄 염화물의 제조



[0834]

[0835] 질소의 불활성 분위기로 탈기되고 유지된 250 mL 등근바닥 플라스크에 톨루엔 (100 mL) 중 1-(클로로메틸)-4-(메틸설포닐)벤젠 (5.00 g, 24.4 mmol)의 용액을 배치했다. 트리페닐포스핀 (6.40 g, 24.4 mmol)을 첨가하고, 수득한 용액을 100 °C에서, 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 물/빙욕으로 냉각하고, 수득한 고체를 여과로 수집했다. 건조 후, (4-(메틸설포닐)벤질)트리페닐포스포늄 염화물 (6.20 g, 54%)을 황백색 고체로서 얻었다. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.85 – 7.73 (m, 9H), 7.63 – 7.50 (m, 8H), 7.49–7.47 (m, 2H), 6.03 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H).

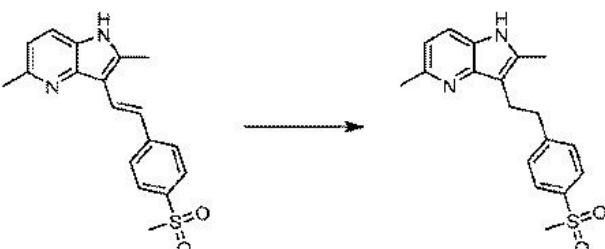
[0836] 절차 AAAP: (E)-2,5-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)스티릴)-1H-페롤로[3,2-b]페리딘의 제조



[0837]

[0838] 50 mL 등근바닥 플라스크에 배치된 *tert*-부틸 3-포르밀-2,5-디메틸-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-1-카복실레이트 (5.20 g, 19.0 mmol), (4-(메틸설포닐)벤질)트리페닐포스포늄 염화물 (3.06 g, 6.55 mmol), 메탄올 (30 mL) 및 $^t\text{BuOK}$ (1.88 g, 16.8 mmol)을 배치했다. 수득한 용액을 50 °C에서 30분 동안 교반하고, 그 다음 rt로 냉각시켰다. 고체를 여과로 수집하고, 필터 케이크를 차가운 MeOH (5 mL)로 세정했다. 건조 후, (E)-2,5-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)스티릴)-1H-페롤로[3,2-b]페리딘 (1.50 g, 24%)을 황색 고체로서 얻었다. (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.28 (brs, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.94 – 6.89 (m, 2H), 6.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

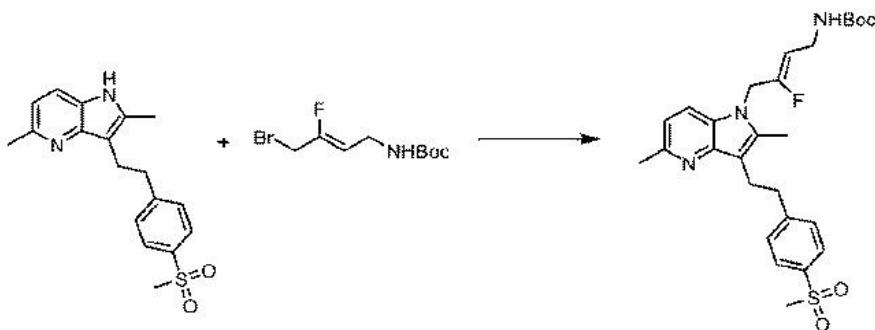
[0839] 절차 AAAQ: 2,5-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)펜에틸)-1H-페롤로[3,2-b]페리딘의 제조



[0840]

[0841] 100 mL 등근바닥 플라스크에 메탄올/THF (6/6 mL) 중 (E)-2,5-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)스티릴)-1H-페롤로[3,2-b]페리딘 (1.00 g, 3.06 mmol)의 용액 이어서 탄소상 팔라듐 (10% w/w; 326 mg)을 배치했다. 수득한 용액을 rt에서 1시간 동안 수소 분위기 (밸룬) 하에서 교반했다. 고체를 여과하고 여과물을 진공 하에서 농축하여 2,5-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)펜에틸)-1H-페롤로[3,2-b]페리딘 (660 mg, 66%)을 황색 고체로서 얻었다. (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10.72 (brs, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 3H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.07 – 2.94 (m, 4H), 2.12 (s, 3H).

[0842] 절차 AAAR: *tert*-부틸 (Z)-(4-(2,5-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)펜에틸)-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-1-일)-3-풀루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트의 제조

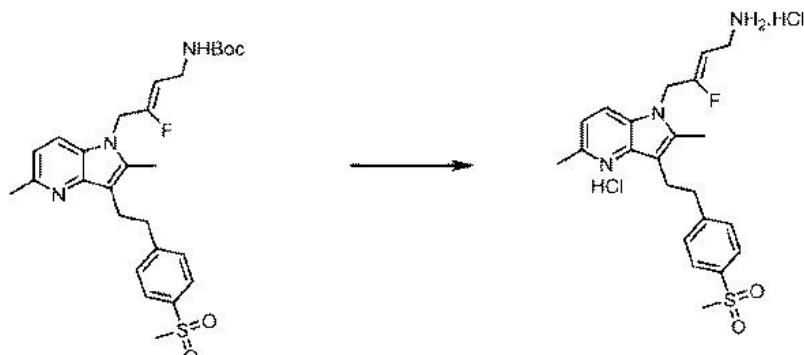


[0843]

50 mL 등근바닥 플라스크에 2,5-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-파리딘 (660 mg, 2.01 mmol), DMF (4 mL) 및 수산화칼륨 (150 mg, 2.67 mmol)을 배치했다. 수득한 용액을 실온에서 5분 동안 교반했다. *tert*-부틸 (*Z*)-(4-브로모-3-플루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트 (591 mg, 2.20 mmol)을 첨가하고 수득한 용액을 에서 추가 5시간 동안 교반했다. 그 다음 반응을 물 (5 mL)의 첨가로 켄칭했다. 수득한 용액을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하고, 조합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 그 다음 진공 하에서 농축했다. 조 생성물을 플래시-Prep-HPLC (실리카겔; 이동상: 10분 내에 물 (0.1%FA)/ CH_3CN =80%로 증가되는 물 (0.1% FA)/ CH_3CN =20%; 검출기, UV 254 nm)로 정제하여 *tert*-부틸 (*Z*)-(4-(2,5-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트 (500 mg, 48%)을 황색 고체로서 얻었다. (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 12.71 (brs, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 – 7.71 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.96 – 6.93 (m, 1H), 4.93 – 4.72 (m, 3H), 3.53 (brs, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.01 (s, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

[0845]

절차 AAAS: (*Z*)-4-(2,5-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 디하이드로클로로라이드 (화합물 40)의 제조



[0846]

50 mL 등근바닥 플라스크에 *tert*-부틸 (*Z*)-(4-(2,5-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-일)카바메이트 (350 mg, 0.68 mmol), 메탄올 (10 mL), 염화수소 (디옥산 중 2 M 용액; 4 mL)을 배치했다. 수득한 용액을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하고, 수득한 용액을 디에틸 에테르 (20 mL)로 회석했다. 고체를 여과로 수집하고 필터 케이크를 디에틸 에테르로 세정했다. 고체를 그 다음 공기 건조시켜 (*Z*)-4-(2,5-디메틸-3-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 디하이드로클로로라이드 (218 mg, 71%)을 회색 고체로서 얻었다. (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.57 – 8.54 (m, 1H), 7.81 – 7.78 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 3H), 5.29 – 5.11 (m, 3H), 3.50 – 3.44 (m, 2H), 3.22 – 3.16 (m, 5H), 2.97 – 2.81 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

[0848]

실시예 31

하기 화합물을 하기 절차에 따라 제조했다: AAAT, L, M, AAAU, AAAV, AAAW, J 및 Q에 따라 제조했다.

[0850] 절차 AAAT: 3-플루오로-*N,N*-디메틸-4-나트로벤젠설폰아미드의 제조

[0851]

[0852] 디클로로메탄 중 디메틸아민 하이드로클로라이드 (340 mg, 4.17 mmol)의 교반 용액에 0 °C에서 트리에틸아민 (1.28 mL, 9.18 mmol)을 첨가했다. 2분 동안 교반한 후, 3-플루오로-4-나트로벤젠설포닐 염화물 (1.00 g, 4.17 mmol)을 한번에 첨가했다. 수득한 혼합물을 0 °C에서 추가 20분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (30 mL) 및 물 (10 mL) 사이에서 분할시키고 유기층을 포화 aq. NaCl로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 3-플루오로-*N,N*-디메틸-4-나트로벤젠설폰아미드 (1.02 g, 98%)을 황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.23 (dd, *J* = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 1.57 (s, 3H).

[0853] 절차 AAAU: *N,N*,2-트리메틸-1*H*-인돌-5-설폰아미드의 제조

[0854]

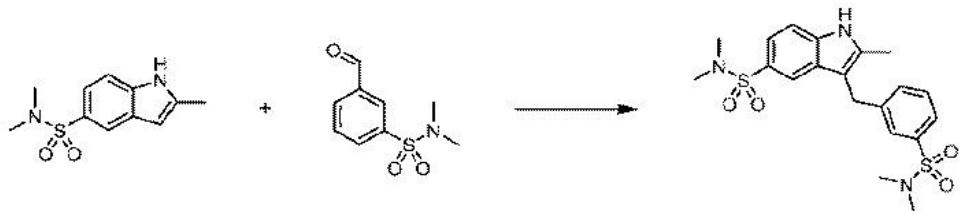
[0855] 메탄올 (20 mL) 중 *N,N*-디메틸-4-나트로-3-(2-옥소프로필)벤젠설폰아미드 (1.16 g, 4.05 mmol) 및 암모늄 포르메이트 (1.79 g, 28.4 mmol)의 교반 용액에 rt에서 물 (1 mL) 중 탄소상 팔라듐 (647 mg, 6.08 mmol)의 슬러리 를 첨가했다. 그 다음 수득한 혼합물을 환류에서 1.5시간 동안 가열했다. rt로 냉각한 후 반응 혼합물 디클로로메탄 (10 mL)로 희석하고 Celite™의 플러그를 통해 여과하고, ring with further 메탄올 (50 mL)로 추가 세정 했다. 진공에서 여과물을 농축한 후, 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물을 첨가했다. 상들을 분리하고 수성상 에틸 아세테이트로 추가 추출했다. 유기물을 조합하고 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜서 미정제 표제 화합물 *N,N*,2-트리메틸-1*H*-인돌-5-설폰아미드 (890 mg, 92%)을 황색 고체로서 얻었다. 조 물질을 추가 정제없이 다음 단계로 진행시켰다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.21 (s, 1H), 8.09 – 7.88 (m, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dt, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.37 (p, *J* = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 2.71 (s, 6H), 2.51 (s, 3H).

[0856] 절차 AAAV: 3-포르밀-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드의 제조

[0857]

[0858] 포름산 (12 mL) 중 3-시아노-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드 (2.00 g, 9.51 mmol)의 혼탁액에 rt에서 라니 니켈 (1.50 g)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 가열 환류하고 교반을 1시간 동안 계속했다. rt로 냉각한 후 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여과물을 물 (50 mL)을 수용하는 분별 깔때기로 전달했다. 유기상을 포화 aq. NaHCO₃ (50 mL x 3)로 세정하고, 포화 aq. NaCl (50 mL), Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 옅은 황색 오일을 얻었고, 이것은 냉동시 고형화되었다. 미정제 3-포르밀-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드 (1.85 g, 82 %) 을 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10.12 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.09 – 8.01 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.78 (s, 8H).

[0859]

절차 AAAW: 3-(3-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-*N,N*,2-트리메틸-1*H*-인돌-5-설폰아미드의 제조

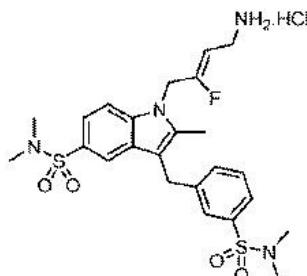
[0860]

[0861]

CH₂Cl₂ (1 mL) 중 *N,N*,2-트리메틸-1*H*-인돌-5-설폰아미드 (100 mg, 0.42 mmol) 및 3-포르밀-*N,N*-디메틸벤젠설폰아미드 (89.5 mg, 0.42 mmol)의 교반 용액에 rt에서 트리에틸실란 (0.20 mL, 1.26 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (0.16 mL, 2.10 mmol)을 첨가했다. 수득한 오렌지색 용액을 rt에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 포화 aq. NaHCO₃ 용액으로 주의하여 중화했다. 혼합물을 분별 깔때기로 전달하고 수성층을 CH₂Cl₂ (20 mL)로 추출했다. 조합된 유기물을 포화 aq. NaCl (20 mL)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트:CH₂Cl₂:헥산 (1:1:3)로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 생성물 3-(3-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-*N,N*,2-트리메틸-1*H*-인돌-5-설폰아미드 (130 mg, 71 %)를 황백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.31 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.64 (s, 6H), 2.62 (s, 6H), 2.46 (s, 3H).

[0862]

(*Z*)-1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(3-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-*N,N*,2-트리메틸-1*H*-인돌-5-설폰아미드 하이드로클로라이드 (화합물 7)



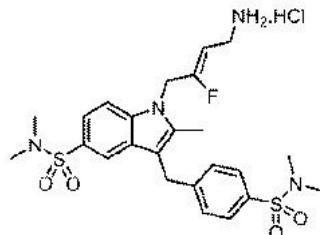
[0863]

[0864]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (s, 3H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 3H), 7.44 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 5.09 (dt, *J* = 35.1, 7.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (s, 6H).

[0865]

(*Z*)-1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-*N,N*,2-트리메틸-1*H*-인돌-5-설폰아미드 하이드로클로라이드 (화합물 6)



[0866]

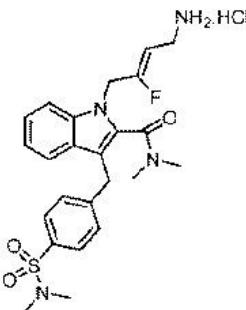
[0867]

¹H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.17 – 4.88 (m, 3H), 4.95 (dt, *J* = 34.4, 7.4 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.65 (s, 6H).

[0868] 실시예 32

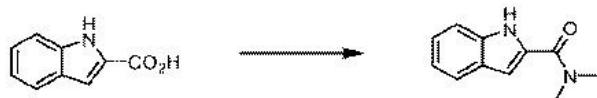
하기 화합물을 하기 절차에 따라 제조했다: AAAX, AAAV, AAAW, J 및 Q에 따라 제조했다.

(*Z*)-1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-*N,N*-디메틸-1*H*-인돌-2-카복사미드 하이드로클로라이드 (화합물 5)



[0871]

절차 AAAX: *N,N*-디메틸-1*H*-인돌-2-카복사미드의 제조

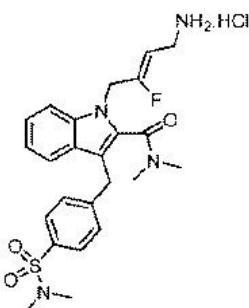


[0873]

DMF (30 mL) 중 디메틸아민 하이드로클로라이드 (0.76 g, 9.31 mmol)의 교반 용액에 rt에서 N_2 하에서 트리에틸아민 (4.32 mL, 31.0 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 10분 동안 교반하고, 어느 시점에 인돌-2-카복실산 (1.00 g, 6.21 mmol)을 첨가하고, 이어서 HATU (2.83 g, 7.45 mmol)을 첨가했다. 수득한 용액을 rt에서 4시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 차가운 (0 °C) 물에 부어서, 황갈색 고체를 침전시켰다. 고체를 여과로 단리하고, 물로 추가 세정하고 밤새 공기 건조시켜 *N,N*-디메틸-1*H*-인돌-2-카복사미드 (1.11 g, 95%)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.45 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.27 (s, 3H).

[0875]

(*Z*)-1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-3-(4-(*N,N*-디메틸설파모일)벤질)-*N,N*-디메틸-1*H*-인돌-2-카복사미드 하이드로클로라이드 (화합물 5)



[0876]

^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.6 Hz, 1H), 5.17 – 4.88 (m, 3H), 4.29 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.65 (s, 6H).

[0878]

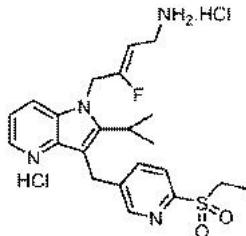
실시예 33

하기 화합물을 절차 AA, Y, W, L, M, N, O, P, J 및 Q에 따라 제조했다.

[0880]

(*Z*)-4-((6-(에틸설포닐)페리딘-3-일)메틸)-2-이소프로필-1*H*-페롤로[3,2-b]페리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔

-1-아민 디하이드로클로라이드 (화합물 43)

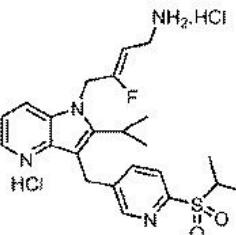


[0881]

[0882] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 5.37 (dd, J = 33.5, 6.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.41 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0883]

(Z)-3-플루오로-4-(2-이소프로필-3-((6-(이소프로필설포닐)파리딘-3-일)메틸)-1H-페롤로[3,2-b]파리딘-1-일)부트-2-엔-1-아민 하이드로클로라이드 (화합물 41)

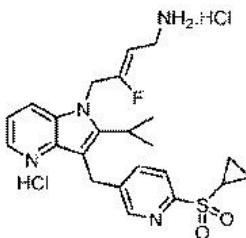


[0884]

[0885] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 3H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 5.26 (dt, J = 36.2, 7.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.68 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.61 – 3.40 (m, 3H), 1.26 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.16 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 7H).

[0886]

(Z)-4-(3-((6-(사이클로프로필설포닐)파리딘-3-일)메틸)-2-아이소프로필-1H-페롤로[3,2-b]파리딘-1-일)-3-플루오로부트-2-엔-1-아민 디하이드로클로라이드 (화합물 44)



[0887]

[0888] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm: 8.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 5.9, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 5.55 – 5.45 (m, 2H), 5.32 (dt, J = 34.3, 7.4 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.74 – 3.56 (m, 3H), 2.86 (tt, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.32 – 1.18 (m, 2H), 1.16 – 1.01 (m, 2H).

[0889]

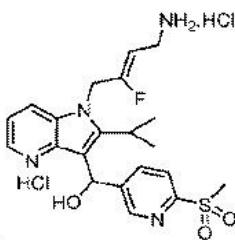
실시예 34

[0890]

하기 화합물을 절차 AAAK, AAAL, AA, Y, AAD, AAAY, J 및 Q에 따라 제조했다.

[0891]

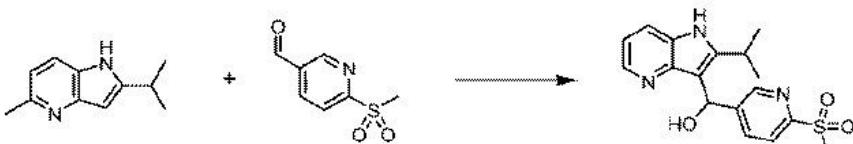
(Z)-(1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-이소프로필-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-3-일)(6-(메틸설포닐)페리딘-3-일)페탄올 디하이드로클로라이드 (화합물 42)



[0892]

[0893]

절차 AAY: (2-이소프로필-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-3-일)(6-(메틸설포닐)페리딘-3-일)메탄올의 제조



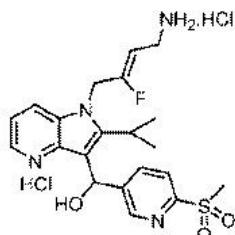
[0894]

[0895]

250-mL 둥근바닥 플라스크에, 무수 THF (30 mL) 중 2-이소프로필-5-메틸-1H-페롤로[3,2-b]페리딘 (1.60 g, 9.99 mmol)의 용액을 배치했다. 이어서 이것에 LiHMDS (12 mL, 12.0 mmol)을, 0 °C에서 교반하면서 적가했다. 혼합물을 10분 동안 교반했다. 이것에 THF (20 mL) 중 6-(메틸설포닐)니코틴알데하이드 (2.30 g, 12.4 mmol)의 용액을, 0 °C에서 교반하면서 적가했다. 수득한 용액을 1시간 동안 0 °C에서 교반했다. 그 다음 반응을 염수 (50 mL)의 첨가로 켄칭했다. 수득한 용액을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하고 유기층을 조합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (10:1)로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 (2-이소프로필-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-3-일)(6-(메틸설포닐)페리딘-3-일)메탄올 (2.80 g, 81%)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm: 11.17 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.29 – 8.22 (m, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.10 – 6.99 (m, 1H), 6.43 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.56 – 3.40 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[0896]

(Z)-(1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔-1-일)-2-이소프로필-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-3-일)(6-(메틸설포닐)페리딘-3-일)메탄올 디하이드로클로라이드 (화합물 42)



[0897]

[0898]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.91 – 8.70 (m, 2H), 8.45 (dd, J = 5.9, 0.9 Hz, 1H), 8.19 – 7.96 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.49 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 5.31 (dt, J = 34.3, 7.4 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 10.6, 7.3 Hz, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.52 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0899]

실시예 35

[0900]

상이한 공급원으로부터 LOX 및 LOXL1-4를 억제시키기 위한 본 발명의 화합물의 능력을 결정하는 방법

[0901]

라이실 옥시다제 (LOX)는 웨티딜 알파-아미노아디프산-멜타-세미알데하이드를 생산하기 위해 엘라스틴내 라이신 잔기 그리고 콜라겐내 웨티딜 라이신 및 하이드록실라이신 잔기를 산화시키는 세포외 구리 의존적 효소이다. 이러한 촉매 반응은 LOX의 활성 부위에 결합하는 β -아미노프로파이오니트릴 (BAPN)에 의해 비가역적으로 억제될 수 있다 (Tang S.S., Trackman P.C. and Kagan H.M., Reaction of aortic lysyl oxidase with beta-aminopropionitrile. *J Biol Chem* 1983; 258: 4331-4338). 5개의 LOX 패밀리 일원이 있다; 이들은 LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 및 LOXL4이다. LOX 및 LOXL 패밀리 일원은 상업적 공급원으로부터 재조합 활성 단백질로서 획득될 수 있거나, 소 대동맥, 힘줄, 꽈지 피부 같은 동물 조직으로부터 추출될 수 있거나; 세포 배양물로부터

제조될 수 있다. 본 발명의 화합물의 억제성 효과는 고-처리량 커플링된 비색계 방법을 사용하여 주어진 LOX-LOXL 제조에 대해 시험되었다 (Holt A. and Palcic M., A peroxidase-coupled continuous absorbance plate-reader assay for flavin monoamine oxidases, copper-containing amine oxidases and related enzymes. *Nat. Protoc.* 2006; 1: 2498-2505). 검정은 어느 한쪽 384 또는 96 웰 포맷을 사용하여 개발되었다. 간단히, 표준 384 웰 플레이트 검정에서 1.2 M 우레아, 50 mM 나트륨 보레이트 완충액 (pH 8.2)내 임의의 동종효소 및 오쏘로그의 25 μ L의 희석액은 (SSAO 및 MAO-B 및 MAO-A, 각각을 억제시키기 위해) 0.5 mM 파르길린 및 1 μ M 모페길린의 존재 하에 각 웰에 첨가되었다. 시험 화합물은 DMSO에 용해되었고, 37° C에서 30분 동안 효소로 인큐베이션후 마이크로몰 또는 나노몰 범위에서 전형적으로, 11 데이터 포인트를 가진 농도 반응 곡선 (CRC)에서 시험되었다. 1.2 M 우레아, 50 mM 나트륨 보레이트 완충액 (pH 8.2)에서 제조된 푸트레신의 2배 K_m 농도 (Sigma Aldrich, 예를 들어 LOX에 대하여 20 mM, 또는 LOXL2 및 LOXL3에 대하여 10 mM), 120 μ M Amplex Red (Sigma Aldrich) 및 1.5 U/mL 흔스래디쉬 페록시다이제 (Sigma Aldrich)를 함유하는 25 μ L의 반응 혼합물은 그 다음 상응하는 웰에 첨가되었다. 상기 용적은 96 웰 플레이트의 경우에서 배가되었다. 형광 (RFU)는 37° 내지 45° C의 온도 범위, 여기 565nm 및 방출 590 (Optima; BMG labtech)에서 30분 동안 매 2.5 분 판독되었다. 각각의 웰에 대하여 동력학의 기울기는 MARS 데이터 분석 소프트웨어 (BMG labtech)을 사용하여 계산되었고 이 값은 IC_{50} 값 (Dotmatics)을 추론하는데 사용되었다. 아민 옥시다제 활성 LOX 및 다른 패밀리 일원을 억제시키기 위한 본 발명 화합물의 능력은 표 2에서 나타난다.

표 2

본 발명의 화합물의 예의 LOX 및 LOXL2 억제 활성

화합물	소 LOX 활성 IC_{50} (나노몰)	인간 LOXL2 활성 IC_{50} (나노몰)
BAPN	>1000	<1000
1	>300	<300
2	>300	<300
3	>300	<300
4	>300	<300
5	>300	<300
6	>300	<300
7	>300	<300
8	>300	<300
9	>300	<300
10	>300	<300
11	>300	<300
12	>300	<300
13	>300	<300
14	>300	<300
15	>300	<300
16	>300	<300
17	>300	<300
18	>300	<300
19	>300	<300
20	>300	<300
21	>300	<300
22	>300	<300
23	>300	<300
24	>300	<300
25	>300	<300
26	>300	<300
27	>300	<300
28	>300	<300
29	>300	<300
30	>300	<300
31	>300	<300
32	>300	<300
33	>300	<300
34	>300	<300
35	>300	<300
36	>300	<300
37	>300	<300
38	>300	<300
39	>300	<300
40	>300	<300
41	>300	<300
42	>300	<300
43	>300	<300
44	>300	<300

[0903] 실시예 36

[0904] 인간 재조합 SSAO/VAP-1을 억제시키기 위한 식 I의 화합물의 능력을 결정하는 방법

인간 재조합 SSAO/VAP-1 아민 옥시다제 활성은 모노아민 옥시다제, 구리-함유 아민 옥시다제 및 관련된 효소에 대하여 기재된 바와 같이 커플링된 비색계 방법을 사용하여 결정되었다 (Holt A. and Palcic M., A peroxidase-coupled continuous absorbance plate-reader assay for flavin monoamine oxidases, copper-containing amine oxidases and related enzymes. *Nat Protoc* 2006; 1: 2498-2505). 간단히, 인간 SSAO/VAP-1의 잔기 34-763에 상응하는, 그리고 마우스 Ig 카파 ($\hat{\Theta}$) 신호 서열, N-말단 플래그 에피토프 태그 및 담배 식각 바이러스 (TEV) 절단 부위를 편입시키는 클로닝된 cDNA 템플레이트는 Geneart AG에 의해 포유동물 발현 벡터 (pLO-CMV)에서 조립되었다. 인간 SSAO/VAP-1 잔기를 함유하는 이러한 벡터는 CHO-K1 당화 돌연변이체 세포주, Lec 8 속에 형질감염되었다. 인간 SSAO/VAP-1을 안정적으로 발현시키는 클론은 대규모로 단리 및 배양되었다. 활성 인간 SSAO/VAP-1은 면역친화성 크로마토그래피를 사용하여 정제 및 회수되었다. 이것은 SSAO/VAP-1 활성용 공급원으로서 사용되었다. 고-처리량 비색계 검정은 어느 한쪽 96 또는 384 웰 포맷을 사용하여 개발되었다. 간단히, 표준 96 웰 플레이트 검정에서 0.1 M 인산나트륨 완충액 (pH 7.4)내 50 μ L의 정제된 인간 SSAO/VAP-1 (0.25 μ g/mL)는 각 웰에 첨가되었다. 시험 화합물은 DMSO에 용해되었고, 37° C에서 30분 동안 인간 SSAO/VAP-1로 인큐ベ이션후 마이크로몰 또는 나노몰 범위에서 전형적으로, 4-11 데이터 포인트를 가진 농도 반응 곡선 (CRC)에서 시험되었다. 30 분 인큐베이션후, 0.1 M 나트륨 인산염 버퍼 (pH 7.4)에서 제조된 600 μ M 벤질아민 (Sigma Aldrich), 120 μ M Amplex Red (Sigma Aldrich) 및 1.5 U/mL 홀스래디쉬 폐록시다아제 (Sigma Aldrich)를 함유하는 50 μ L의 반응 혼합물은 상응하는 웰에 첨가되었다. 형광 단위 (RFU)는 37° C 여기 565nm 및 방출 590 (Optima; BMG labtech)에서 30분 동안 매 2.5 분 편독되었다. 각각의 웰에 대하여 동력학의 기울기는 MARS 데이터 분석 소프트웨어 (BMG labtech)을 사용하여 계산되었고 이 값은 IC_{50} 값 (Dotmatics)을 추론하는데 사용되었다. SSAO/VAP-1을 억제시키기 위한 식 I의 화합물의 능력은 표 3에서 나타난다.

[0906] 실시예 37

[0907] 인간 재조합 MAO-B를 억제시키기 위한 식 I의 화합물의 능력을 결정하는 방법

본 발명의 화합물의 특이성은 시험판내 MAO-B 활성을 억제시키기 위한 그것의 능력 결정에 의해 시험되었다. 재조합 인간 MAO-B (0.06 mg/mL; Sigma Aldrich)는 MAO-B 효소 활성의 공급원으로서 사용되었다. 검정은, 기재 벤질아민이 100 μ M에서 사용되었던 것을 제외하고, 인간 SSAO/VAP-1 (실시예 36)에서와 유사한 식으로 수행되었다. MAO-B를 억제시키기 위한 식 I의 화합물의 능력은 표 3에서 나타난다.

표 3

SSAO/VAP-1 및 MAO-B 와 비교된 LOX 및 LOXL2에 대한 식 I의 화합물의 선택도

화합물	SSAO/VAP-1 활성 IC ₅₀ (마이크로몰)	MAO-B 활성 IC ₅₀ (마이크로몰)
BAPN	>3	>3
1	>3	>3
2	>3	>3
3	>3	>3
4	>3	>3
5	>3	>3
6	>3	>3
7	>3	>3
8	>3	>3
9	>3	>3
10	>3	>3
11	>3	>3
12	>3	>3
13	>3	>3
14	>3	>3
15	>3	>3
16	>3	>3
17	>3	>3
18	>3	>3
19	>3	>3
20	>3	>3
21	>3	>3
22	>3	>3
23	>3	>3
24	>3	>3
25	>3	>3
26	>3	>3
27	>3	>3
28	>3	>3
29	>3	>3
30	>3	>3
31	>3	>3
32	>3	>3
33	>3	>3
34	>3	>3
35	>3	>3
36	>3	>3
37	>3	>3
38	>3	>3
39	>3	>3
40	>3	>3
41	>3	>3
42	>3	>3
43	nt	nt
44	nt	nt

[0909]

LOX 및 LOXL1-4 효소는, SSAO/VAP-1 및 모노아민 옥시다제-B (MAO-B)를 포함하는, 플라빈-의존적 및 구리-의존적 아민 옥시다제의 큰 계열의 구성원이다. 본 발명의 화합물은 SSAO/VAP-1, MAO-B 및 다른 패밀리 일원 아민 옥시다제에 관하여 효소의 LOX 계열의 구성원을 선택적으로 억제시킨다. 선택성의 규모의 예는 표 3에서 보여질 수 있다.

[0911]

실시예 38

[0912]

CCl₄ 유도된 간 섬유증의 억제

[0913]

염증성/섬유성 질환을 치료하기 위한 LOXL2 억제제의 용도의 분석은 CCl₄ 유도된 간 섬유증 모델의 용도를 통해 수행된다. 간 손상은 빈번하게 이어서 간세포의 재생 협력으로 인해 완전한 실질 재생이 된다. CCl₄의 투여로 인한 연속 간 손상은, 간 섬유증 및 결과적으로 간경변증을 야기시키는, 재발성 간세포 피사, 염증, 및 재생 과정에 의해 동반된, 세포외 기질 축적을 유발시킨다 (참고 Natsume, M., 등, Attenuated liver fibrosis and depressed serum albumin levels in carbon tetrachloride-treated IL-6-deficient mice. *J. Leukoc. Biol.*, 1999, 66, 601-608 또한 참고 Yao, Q.Y., et al. Inhibition by curcumin of multiple sites of the

transforming growth factor-beta1 signalling pathway ameliorates the progression of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *BMC Complement Altern Med.* 2012 Sep 16;12(1):156.)

[0914] 랫트는 6 주 동안 주당 3회, 올리브 오일내 0.25 μ L/g의 농도에서 CCl₄로 경구로 투여된다. 화합물 22는 실험적 절차의 기간 또는 CCl₄ 투여후 단지 3 주 내내 그리고 그 다음 전체 연구 내내 0.1-100 mg/Kg 주어진다. 간에서 섬유증의 증가를 보여주는 비히클-처리된 그룹과 비교하여, 화합물 22 투여는 정량화와 간 사이리우스 레드 염색에 의해 실증된 대로 최대 50% 감소를 보여준다 (참고 도 1). 또한, 화합물 22 처리된 마우스는 하이드록시프롤린 분석에 의해 콜라겐의 >30%의 억제와 간 콜라겐에서 통계적으로 유의미한 감소를 초래한다.

[0915] 실시예 39

[0916] 스트렙토조토신 및 고지방 다이어트 유도 간 섬유증

[0917] 고지방/탄수화물 다이어트 유도 간 섬유증은 간 기능이상 및 궁극적으로 간부전에 대하여 가장 흔한 이유이다. NASH는 탄생 2일후 200 μ g 스트렙토조토신 용액의 단일 피하 주사 및 4 주령후 고지방 다이어트로 공급에 의해 슛컷 마우스 (STAM™ 모델)에서 유도된다. STAM제 모델은 인간내 질환을 닮은 NASH 진행을 입증한다: STAM제 마우스는 8 주에서 NASH를 명시하고, 이는 12 주에서 섬유증으로 진행한다 (K. Saito 등 *Characterization of hepatic lipid profiles in a mouse model with nonalcoholic steatohepatitis and subsequent fibrosis Sci Rep.* 2015 Aug 20;5:12466).

[0918] LOXL2 억제제 화합물 22는 스트렙토조토신 적용 8 주후 10-30 mg/kg 용량으로 매일 경구 위관영양법에 의해 투여되었다. 마우스는 NASH가 확립된 후 희생되었고 전혈 샘플은 심장 천자를 통해 얻어졌다. 간 샘플은 수집되었고 차가운 염수로 세정되었다. 간 중량은 측정되었다. 간의 좌 측면, 우 및 미엽은 액체 질소에서 스냅 냉동되었고 -80° C에서 저장되었다. HE 염색을 위하여, 섹션은 부양 용액에서 사전고정된 간 조직의 파라핀 블록에서 컷팅되었고 릴리-메이어 헤마토실린 및 애오신 용액으로 염색되었다. NAFLD 활성 스코어 (NAS)는 클라이너의 기준에 따라 계산되었다 (Kleiner DE. 등, *Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology*, 2005;41:1313). 콜라겐 침착을 시각화하기 위해, 부양 고정된 간 섹션은 피크로-사이리우스 레드 용액을 사용하여 염색되었고 섬유증의 면적은 정량화되었다 (참고 도 2).

[0919] 실시예 40

[0920] IPF의 시험관내 섬유아세포 병소 모델에서 콜라겐 가교 결합 형성의 감소

[0921] 특발성 폐 섬유증 (IPF)를 가진 환자의 폐 조직은 근섬유아세포 및 세포외 기질 (ECM) 일명 '섬유아세포 병소'의 치밀한 수집을 특징으로 한다. 섬유아세포 병소의 신규한 시험관내 모델 (Jones 등, *AJRCCM* 191;2015:A491 2)를 사용하여 라이실 옥시다제 (LOX) 매개된 콜라겐 가교결합의 형성 그리고 비-선택적 LOX 억제제 β -아미노프로피오니트릴 (BAPN) 또한 라이실 옥시다제 유사-2 (LOXL2)-선택적 억제제의 효과는 조사되었다.

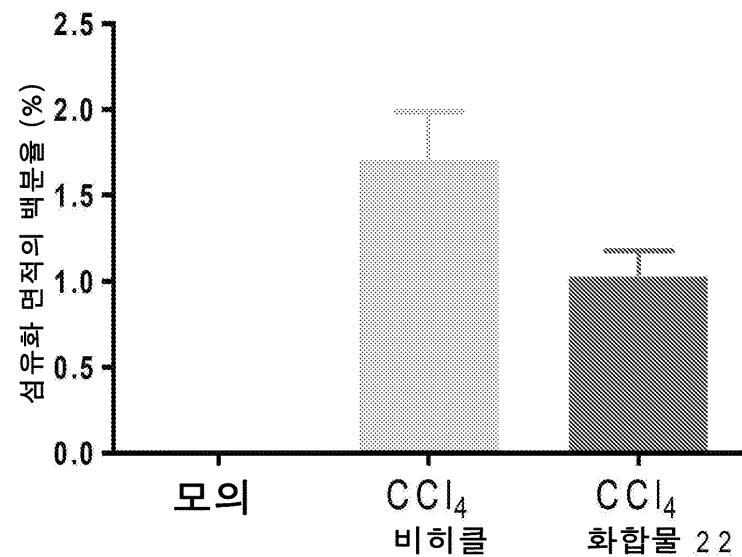
[0922] 1차 섬유아세포의 배양물은 섬유성 폐의 임상 진단 생검에서 밖으로 성장되었고 액체 질소에서 저장되었다. IPF의 확인된 사례로부터 섬유아세포는 후속적으로 팽창되었고 BAPN 또는 LOXL2-선택적 억제제 (화합물 22)의 존재 하에 성숙한 콜라겐 기질 침착용 최적화된 조건 하에 트랜스웰 막 상에 씨딩되었다. 형질전환 성장 인자 β 1 (TGF- β 1)로 자극 이후 생체내 섬유아세포 병소에 기관화에서 조직화학적으로 유사하였던 다중세포 병소가 형성하였다. 병소는 TGF- β 1 및 억제제의 존재 하에 추가 6 주 동안 배양되었다. 배양물은 그 다음 수확되었고 액체 질소에서 스냅 냉동되었다.

[0923] 콜라겐 가교결합 (Robins Biochem Soc Trans 2007; 35(5): 849-852; Saito 등 *Anal. Biochem.* 1997; 253: 26-32; Sims, Avery & Bailey Methods in Molecular Biology 2000; vol 139: 11-26)을 정량화하기 위해, 배양물은 칼륨 보로하이드라이드로 처리되어 감소가능한 미성숙한 가교결합을 안정화시켰고, 16시간 동안 100 °C에 6N HCl에서 가수분해되었다. 총 콜라겐 함량은 하이드록시프롤린 검정에 의해 평가되었다. 미성숙한 가교결합은 LC/MS/MS에 의해 평가되었고 성숙한 피리미디놀린은 가교결합은 ELISA에 의해 평가되었다. 가교결합 데이터는 콜라겐 몰당 가교결합의 몰로서 표현된다.

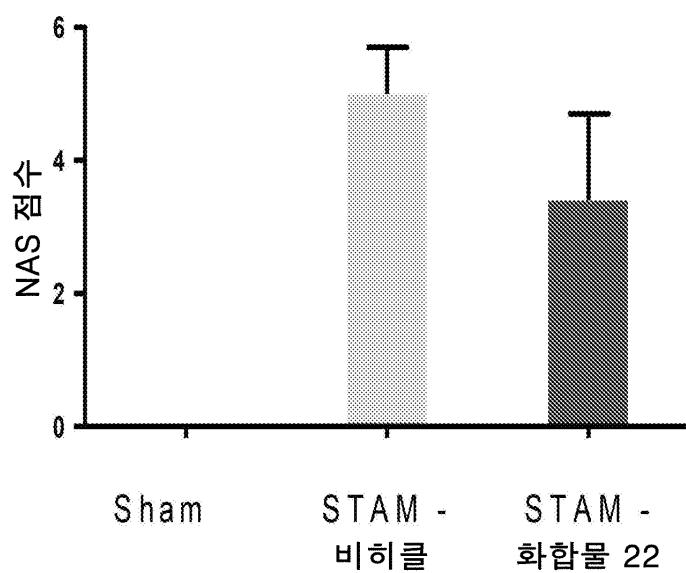
[0924] 성숙한 LOX 계열-매개된 콜라겐 가교결합의 수는 모델의 6 주 지속기간 동안 증가하였다. 양쪽 BAPN 및 LOXL2-선택적 억제제 (화합물 22)는 농도 의존 방식으로 가교결합 형성을 감소시켰다 (참고 도 3).

도면

도면1



도면2



도면3

