



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년10월29일
(11) 등록번호 10-1195351
(24) 등록일자 2012년10월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 261/18 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7001087
(22) 출원일자(국제) 2005년06월17일
심사청구일자 2010년06월17일
(85) 번역문제출일자 2007년01월16일
(65) 공개번호 10-2007-0046068
(43) 공개일자 2007년05월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/021524
(87) 국제공개번호 WO 2006/009869
국제공개일자 2006년01월26일
(30) 우선권주장
60/580,616 2004년06월17일 미국(US)
60/659,301 2005년03월07일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US6747050 A
W02003015788 A1

(73) 특허권자
인피니티 디스커버리, 인코포레이티드
미국 메사추세츠 캄브리지 메모리얼 드라이브 780
(우:02139)
(72) 발명자
카스트로, 알프레도, 씨.
미국 01890 매사추세츠주 윈체스터 와일드우드 스트리트 43
뎡, 웨이
미국 02420 매사추세츠주 렉싱턴 윌리엄스 로드 44
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 94 항

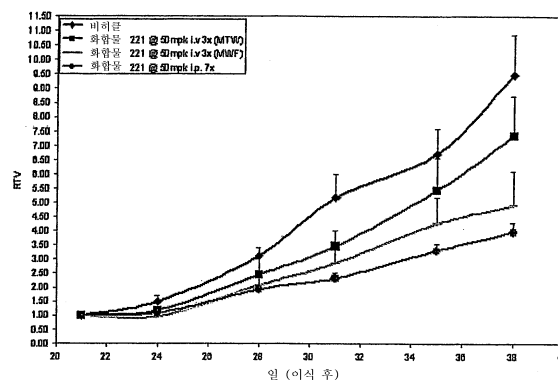
심사관 : 손영희

(54) 발명의 명칭 B C L 단백질과 결합 파트너와의 상호작용을 억제하는화합물 및 방법

(57) 요약

본 발명의 한 국면은 Bcl 단백질에 결합하여 Bcl 기능을 억제하는 이속사줄리딘 유도체에 관한 것이다. 본 발명의 다른 국면은 본 발명의 이속사줄리딘 유도체를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 암과 같은 과다증식과 연관된 장애를 치료하고 조절하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

데퓨, 크리스토퍼, 엠.

미국 01720 매사추세츠주 액톤 메인 스트리트 103

폴리, 마이클, 에이.

미국 02467 매사추세츠주 체스트넛 힐 쇼 로드 94

프리츠, 크리스찬, 씨.

미국 01760 매사추세츠주 나틱 브로드 애비뉴 14

조지스 에반젤리노스, 아시미나, 티.

미국 01810 매사추세츠주 앤도버 릴리안 테라스 7

그로간, 마이클, 제이.

미국 02476 매사추세츠주 알링턴 아카데미 스트리트 36

하피즈, 나피자

미국 02132 매사추세츠주 웨스트 록스버리 워렌 스트리트 134

홀슨, 에드워드, 비.

미국 02461 매사추세츠주 뉴턴 하이랜즈 포레스트 스트리트 66

홉킨스, 브라이언, 티.

미국 02446 매사추세츠주 브록클린 #341 비콘 스트리트 1454

코니, 니, 오.

미국 02144 매사추세츠주 소머빌 #2 오차드 스트리트 110

류, 타오

미국 01721 매사추세츠주 애슬랜드 웨르본 씨클 15

만, 데이비드, 에이.

미국 01907 매사추세츠주 스왓프스콧 폴러 애비뉴 7

마르카우렐, 리사, 에이.

미국 02474 매사추세츠주 알링턴 씨머 스트리트 482

스나이더, 다니엘, 에이.

미국 02139 매사추세츠주 캄브리지 #5 윈저 스트리트 109

언더우드, 데니스, 제이.

미국 02130 매사추세츠주 자마이카 폴레인 존 에이. 앤드류스트리트 28

와일리, 앤드류, 에이.

미국 02446 매사추세츠주 브록클린 세인트 폴 스트리트 32

유, 린-첸

미국 02170 매사추세츠주 윌라스톤 #1 파예트 스트리트 322

장, 린펑

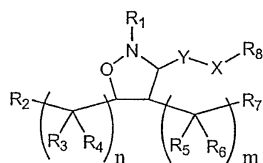
미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 힐 스트리트 3

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 1의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물:

<화학식 1>



상기 식에서,

Y는 -C(O)-, -C(S)- 또는 -C(=NR₁₀)-이고;

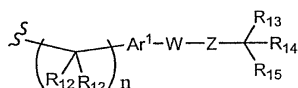
X는 -N(R₁₁)-이고, 여기서 R₁₁은 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴 또는 (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬을 나타내고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

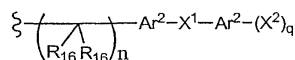
n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타내고;

R₁은 (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬이거나, 또는 화학식 1a 또는 1b를 가지고

<화학식 1a>



<화학식 1b>



[상기 식에서,

R₁₂는 각각의 경우 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)헤테로아릴 또는 (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬을 나타내고;

Ar¹은 모노시클릭 또는 비시클릭 (C₆-C₁₄)아릴이거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 모노시클릭 또는 비시클릭 (C₅-C₁₄)헤테로아릴이고;

W는 결합이거나, 또는 2가의 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐 또는 (C₂-C₆)알키닐 쇠이고;

Z는 결합, -(C(R₁₂)₂)_n- 또는 -X'(C(R₁₂)₂)_n-이고;

R₁₃ 및 R₁₄는 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴, (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬 또는 -A¹-A²-A³이거나, 또는 함께 취해진 R₁₃ 및 R₁₄는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (C₅-C₁₄)고리를 형성하거나, 또는 R₁₅와 함께 취해진 R₁₃ 및 R₁₄는 (C₃-C₁₀)시클로알케닐 고리, (C₅-C₇)방향족 고리 또는 (C₅-C₇)헤테로방향족 고리를 형성하고;

R₁₅는 할라이드, 히드록실, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)아릴옥시, (C₁-C₆)아실옥시, -N(R₁₀)₂, (C₁-C₆)아실

아미노, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, 니트로, (C₁-C₆)아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 니트릴, -COR₁₀, -CO₂R₁₀, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -OC(O)N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)SO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(X')N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)(C(R₉)₂)_n-A¹-A²-A³, -(C(R₉)₂)_n-할로젠 또는 -CH₂O-(C₃-C₁₀)헤테로시클릴이거나, 또는 R₁₃ 및 R₁₄와 함께 취해진 R₁₅는 (C₃-C₁₀)시클로알케닐 고리, (C₅-C₇)방향족 고리 또는 (C₅-C₇)헤테로방향족 고리를 형성하고, 여기서 R₁₉는 각각의 경우 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴, (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬 또는 -A¹-A²-A³을 나타내고;

R₁₆은 각각의 경우 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, 할라이드, 히드록실, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)아릴옥시, (C₁-C₆)아실옥시, 아미노, (C₁-C₆)알킬아미노, (C₅-C₇)아릴아미노, (C₁-C₆)아실아미노, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬아미노, 니트로, (C₁-C₆)아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 니트릴, -COR₁₀, -CO₂R₁₀, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -OC(O)N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)SO₂R₁₀ 또는 -N(R₁₀)C(X')N(R₁₀)₂를 나타내고;

Ar²는 각각의 경우 독립적으로 모노시클릭 또는 비시클릭 (C₆-C₁₄)아릴을 나타내거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 모노시클릭 또는 비시클릭 (C₅-C₁₄)헤테로아릴을 나타내고;

X¹은 결합, O, S, S(O), S(O)₂, S(O)₃, 아미노, (C₁-C₆)알킬아미노 이중라디칼, (C₁-C₆)알콕실 이중라디칼, (C₁-C₆)알킬 이중라디칼, (C₂-C₆)알케닐 이중라디칼, (C₂-C₆)알키닐 이중라디칼, 아미노, 카르보닐, -N(R₁₀)CO₂-, -OC(O)N(R₁₀)- 또는 -N(R₁₀)C(X')N(R₁₀)-을 나타내고;

X²는 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 히드록실, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)아릴옥시, (C₁-C₆)아실옥시, 아미노, (C₁-C₆)알킬아미노, (C₅-C₇)아릴아미노, (C₁-C₆)아실아미노, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬아미노, 니트로, (C₁-C₆)아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 니트릴, -COR₁₀, -CO₂R₁₀, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -OC(O)N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)SO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(X')N(R₁₀)₂ 또는 -CH₂O-(C₃-C₁₀)헤테로시클릴을 나타내고;

X'는 각각의 경우 독립적으로 O, N(R₁₀) 또는 S를 나타내고;

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타내고;

q는 1, 2, 3, 4 또는 5임];

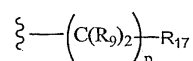
R₂ 및 R₇은 독립적으로 H, 히드록실, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕실, 아미노, (C₁-C₆)알킬아미노 또는 (C₁-C₆)아실아미노이거나, 또는 함께 취해진 R₂ 및 R₇은 -OC(O)O- 연쇄 또는 -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)- 연쇄를 형성하고;

R₃ 및 R₆은 각각의 경우 독립적으로 H, 히드록실 또는 (C₁-C₆)알킬을 각각 나타내고;

R₄ 및 R₅는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 (C₁-C₆)알킬을 각각 나타내고;

R₈은 H, 분지형 또는 비-분지형 (C₁-C₆)알킬 또는 (C₂-C₆)알케닐, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬, (C₇-C₁₀)비시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬기로 치환된 (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬이거나, 또는 화학식 1c를 가지고

<화학식 1c>



[상기 식에서,

p는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

R₁₇은 (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)시클로알케닐, (C₃-C₁₀)헤테로시클릴, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)헤테로아릴, -OR₁₈, -SR₁₈, -N(R₁₈)₂, -N(R₁₀)CO₂-(C₁-C₆)알킬, -CO₂R₁₀, -C(O)N(R₁₀)(C₅-C₇)아릴, 또는 폴리시클릭 (C₈-C₁₄) 고리이고; 여기서, R₁₈은 각각의 경우 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)아실, -A¹-A²-A³ 또는 -CR₉=CR₉(C(R₉)₂)_nCR₉=C(R₉)₂임];

R₉는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

R₁₀은 각각의 경우 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴 또는 (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬을 나타내고;

A¹ 및 A³는 각각의 경우 독립적으로 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)헤테로아릴, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬 또는 (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬을 각각 나타내고;

A²는 각각의 경우 독립적으로 O, N(R₁₀), S 또는 결합을 나타내며;

화학식 1로 나타내어지는 화합물의 임의의 입체중심에서의 입체화학 배열은 R, S, 또는 이들 배열의 혼합이다.

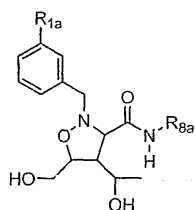
청구항 2

제1항에 있어서, Y가 -C(O)-이고, R₂ 및 R₇이 히드록실이고, R₆이 메틸, 에틸 또는 프로필이고, R₃, R₄ 및 R₅가 H인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 1d를 갖는 것인 화합물:

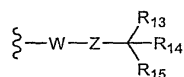
<화학식 1d>



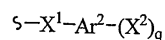
상기 식에서,

R_{1a}는 화학식 1e 또는 1f를 가지고

<화학식 1e>



<화학식 1f>



[상기 식에서,

W는 결합이거나, 또는 2개의 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐 또는 (C₂-C₆)알키닐 사이고;

Z는 결합, -(C(R₁₂)₂)_n- 또는 -O(C(R₁₂)₂)_n-이고;

R₁₃ 및 R₁₄는 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬, (C₅-C₇)아

릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴, (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬 또는 -A¹-A²-A³이거나, 또는 함께 취해진 R₁₃ 및 R₁₄는 (C₅-C₁₄) 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성하거나, 또는 R₁₅와 함께 취해진 R₁₃ 및 R₁₄는 (C₃-C₁₀)시클로알케닐 고리, (C₅-C₇)방향족 고리 또는 (C₅-C₇)헤테로방향족 고리를 형성하고;

R₁₅는 할라이드, 히드록실, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)아릴옥시, (C₁-C₆)아실옥시, -N(R₁₀)₂, (C₁-C₆)아실아미노, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, 니트로, (C₁-C₆)아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 니트릴, -COR₁₀, -CO₂R₁₀, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -OC(O)N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)SO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)(C(R₉)₂)_n-A¹-A²-A³, -(C(R₉)₂)_n-할로젠 또는 -CH₂O-(C₃-C₁₀)헤테로시클릭이거나, 또는 R₁₃ 및 R₁₄와 함께 취해진 R₁₅는 (C₃-C₁₀)시클로알케닐 고리, (C₅-C₇)방향족 고리 또는 (C₅-C₇)헤테로방향족 고리를 형성하고;

Ar²는 각각의 경우 독립적으로 모노시클릭 또는 비시클릭 (C₆-C₁₄)아릴을 나타내거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 모노시클릭 또는 비시클릭 (C₅-C₁₄)헤테로아릴을 나타내고;

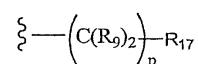
X¹은 결합, O, S, S(O), S(O)₂, S(O)₃, 아미노, (C₁-C₆)알킬아미노 이중라디칼, (C₁-C₆)알콕실 이중라디칼, (C₁-C₆)알킬 이중라디칼, (C₂-C₆)알케닐 이중라디칼, (C₂-C₆)알키닐 이중라디칼, 아미도, 카르보닐, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -OC(O)N(R₁₀)₂ 또는 -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂이고;

X²는 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 히드록실, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)아릴옥시, (C₁-C₆)아실옥시, 아미노, (C₁-C₆)알킬아미노, (C₅-C₇)아릴아미노, (C₁-C₆)아실아미노, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬아미노, 니트로, (C₁-C₆)아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 니트릴, -COR₁₀, -CO₂R₁₀, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -OC(O)N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)SO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂ 또는 -CH₂O-(C₃-C₁₀)헤테로시클릭을 나타내고;

q는 1, 2, 3, 4 또는 5임];

R_{8a}는 H, 분지형 또는 비-분지형 (C₁-C₆)알킬 또는 (C₂-C₆)알케닐, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬, (C₇-C₁₀)비시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬기로 치환된 (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬이거나, 또는 화학식 1g를 가지며;

<화학식 1g>



[상기 식에서,

p는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

R₁₇은 (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)시클로알케닐, (C₃-C₁₀)헤테로시클릭, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)헤테로아릴, -OR₁₈, -SR₁₈, -N(R₁₈)₂, -N(R₁₀)CO₂-(C₁-C₆)알킬, -CO₂R₁₀, -C(O)N(R₁₀)(C₅-C₇)아릴, 또는 폴리시클릭 (C₈-C₁₄) 고리이고; 여기서, R₁₈은 각각의 경우 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)아실, -A¹-A²-A³ 또는 -CR₉=CR₉(C(R₉)₂)_nCR₉=C(R₉)₂임]

R₉는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

R₁₀은 각각의 경우 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴 또는 (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬을 나타낸다.

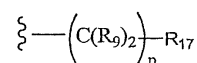
청구항 4

제3항에 있어서, R_{13} 및 R_{14} 가 독립적으로 H, (C_1-C_6) 알킬, (C_5-C_7) 아릴 또는 $-A^1-A^2-A^3$ 이거나, 또는 함께 취해진 R_{13} 및 R_{14} 가 (C_5-C_{14}) 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성하거나, 또는 R_{15} 와 함께 취해진 R_{13} 및 R_{14} 가 (C_3-C_{10}) 시클로알케닐 고리 또는 (C_5-C_7) 헤테로방향족 고리를 형성하고; R_{15} 가 할라이드, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕실, (C_5-C_7) 아릴, (C_5-C_7) 아릴옥시, (C_1-C_6) 아실옥시, $-N(R_{10})_2$, (C_1-C_6) 아실아미노, (C_5-C_7) 아릴 (C_1-C_6) 알킬, $-N(R_{10})SO_2R_{19}$ 또는 $-N(R_{10})C(O)N(R_{19})_2$ 인 화합물.

청구항 5

제3항에 있어서, R_{8a} 가 (C_7-C_{10}) 비시클로알킬, (C_5-C_7) 아릴 (C_1-C_6) 알킬기로 치환된 (C_3-C_{10}) 헤테로시클로알킬이거나, 또는 화학식 1g를 가지는 화합물.

<화학식 1g>



[상기 식에서,

p 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

R_{17} 은 (C_5-C_7) 아릴, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, (C_3-C_{10}) 시클로알케닐, (C_3-C_{10}) 헤테로시클릴, (C_1-C_6) 알콕실, (C_5-C_7) 헤테로아릴, $-OR_{18}$, $-SR_{18}$, $-N(R_{18})_2$, 또는 폴리시클릭 (C_8-C_{14}) 고리이고; 여기서, R_{18} 은 각각의 경우 독립적으로 H, (C_1-C_6) 알킬, (C_5-C_7) 아릴, (C_5-C_7) 아릴 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 아실 또는 $-A^1-A^2-A^3$ 임]

청구항 6

제3항에 있어서, W 가 (C_2-C_6) 알킬닐 쉐이고, Z 가 결합인 화합물.

청구항 7

제3항에 있어서, R_{13} 및 R_{14} 가 H이고, R_{15} 가 (C_1-C_6) 아실아미노인 화합물.

청구항 8

제3항에 있어서, 함께 취해진 R_{13} 및 R_{14} 가 시클로헥실 고리를 형성하고, R_{15} 가 아미노기인 화합물.

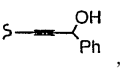
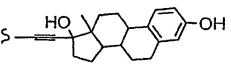
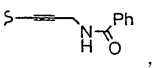
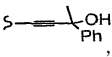
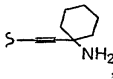
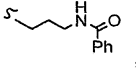
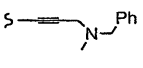
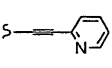
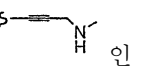
청구항 9

제3항에 있어서, R_{8a} 가 (C_7-C_{10}) 비시클로알킬인 화합물.

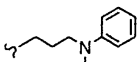
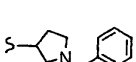
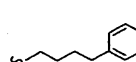
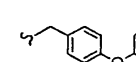
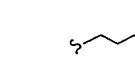

청구항 10

제3항에 있어서, R_{8a} 가 화학식 1g를 가지고, R_{17} 이 $N(CH_3)Ph$ 인 화합물.

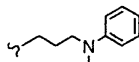
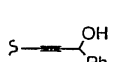
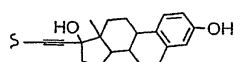
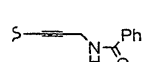
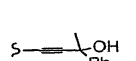
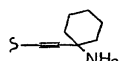
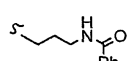
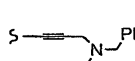
청구항 11

제3항에 있어서, R_{1a} 가 , , , , , , ,  또는  인 화합물.

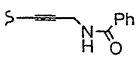
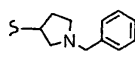
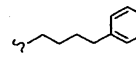
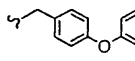
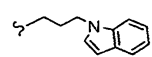
청구항 12

제3항에 있어서, R_{8a} 가 , , , ,  또는  인 화합물.


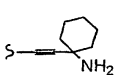
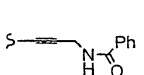
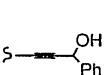
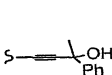
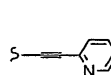

청구항 13

제3항에 있어서, R_{8a} 가  이고, R_{1a} 가 , , , , ,  또는  인 화합물.

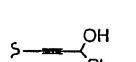
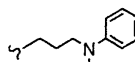
청구항 14

제3항에 있어서, R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가 , ,  또는  인 화합물.

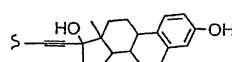
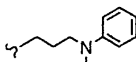
청구항 15

제3항에 있어서, R_{8a} 가  이고, R_{1a} 가 , , , ,  또는  인 화합물.

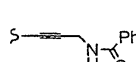
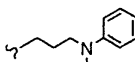
청구항 16

제3항에 있어서, R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 화합물.

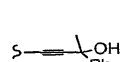
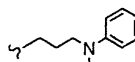
청구항 17

제3항에 있어서, R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 화합물.

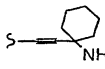
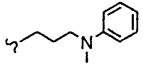
청구항 18

제3항에 있어서, R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 화합물.

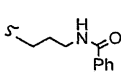
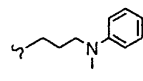
청구항 19

제3항에 있어서, R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 화합물.

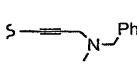
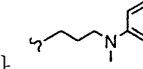
청구항 20

제3항에 있어서, R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 화합물.

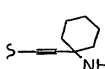

청구항 21

제3항에 있어서, R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 화합물.

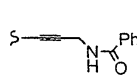

청구항 22

제3항에 있어서, R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 화합물.

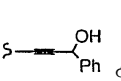

청구항 23

제3항에 있어서, R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 화합물.

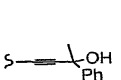

청구항 24

제3항에 있어서, R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 화합물.

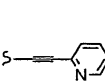

청구항 25

제3항에 있어서, R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 화합물.

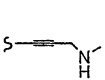

청구항 26

제3항에 있어서, R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 화합물.

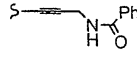
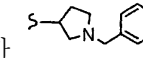
청구항 27

제3항에 있어서, R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 화합물.

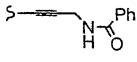
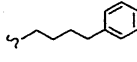
청구항 28

제3항에 있어서, R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 화합물.

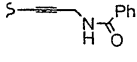
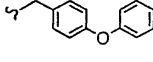
청구항 29

제3항에 있어서, R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 화합물.

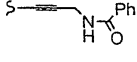
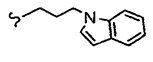
청구항 30

제3항에 있어서, R_{1a}가  이고, R_{8a}가  인 화합물.

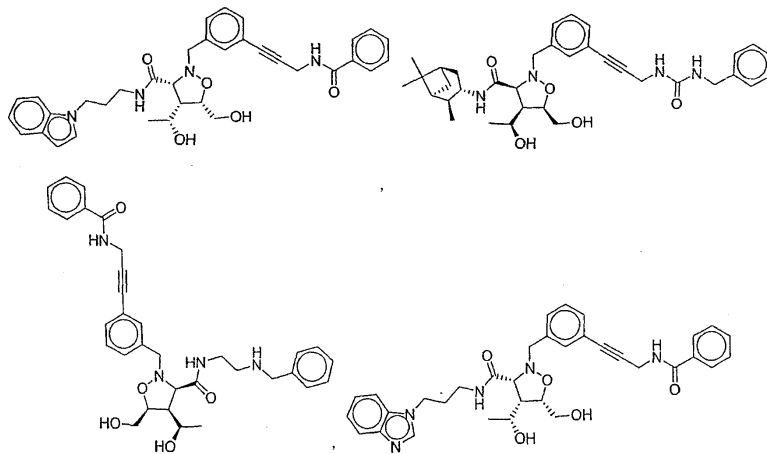
청구항 31

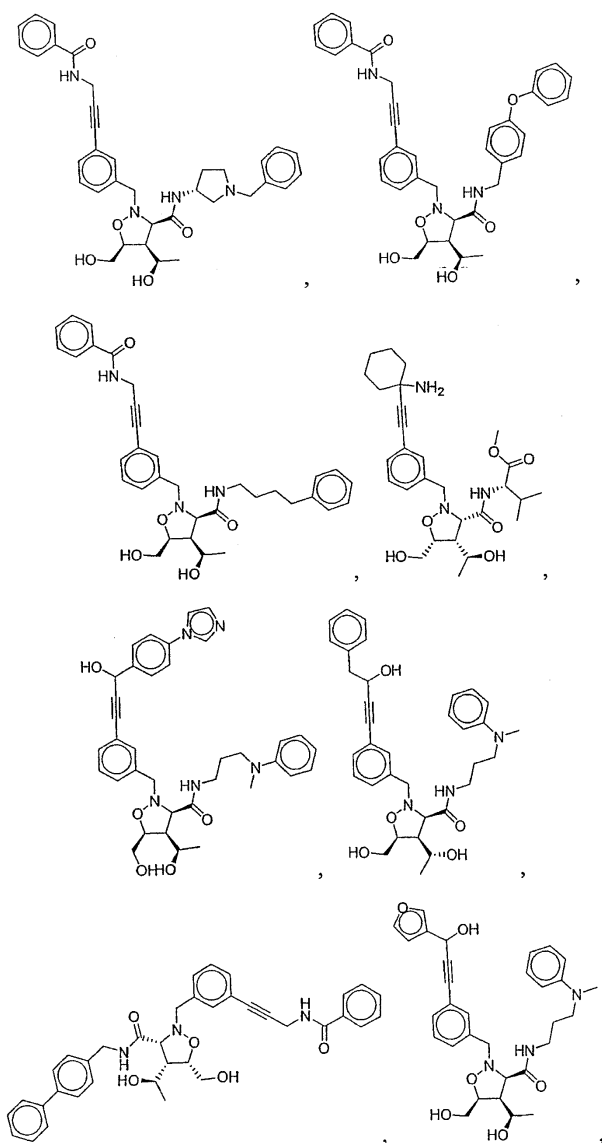
제3항에 있어서, R_{1a}가  이고, R_{8a}가  인 화합물.

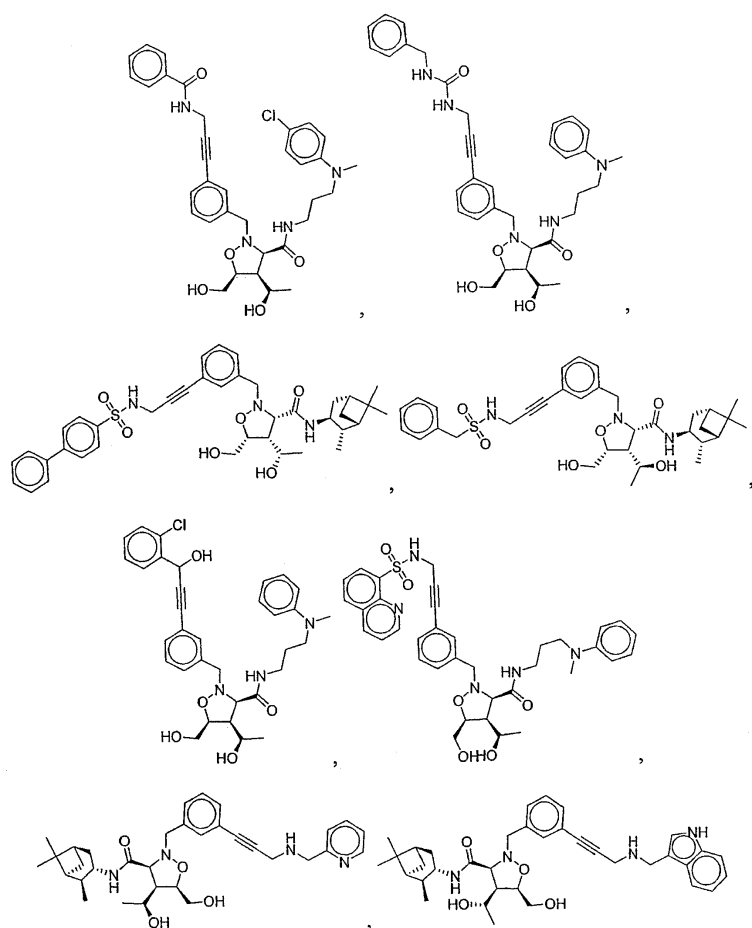
청구항 32

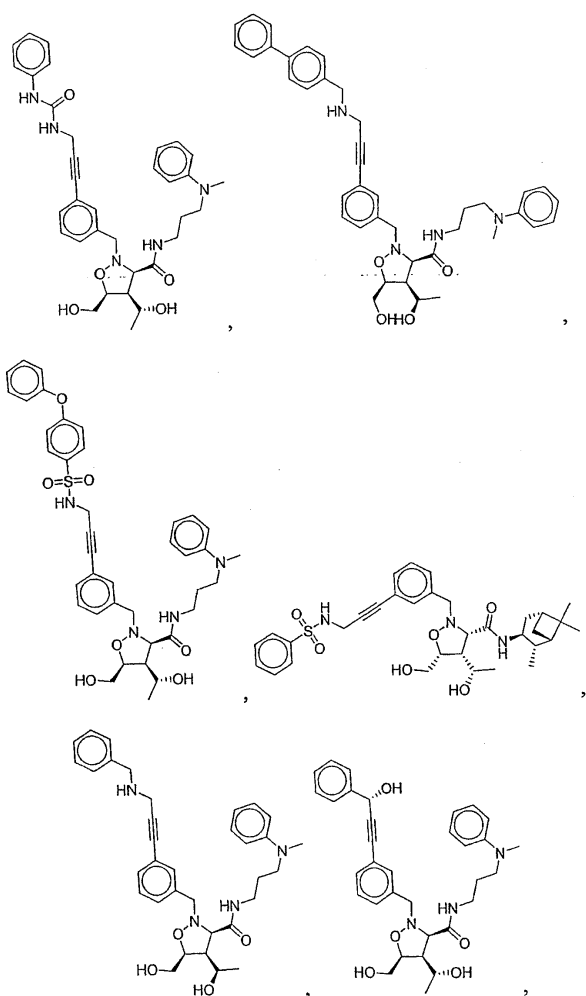
제3항에 있어서, R_{1a}가  이고, R_{8a}가  인 화합물.

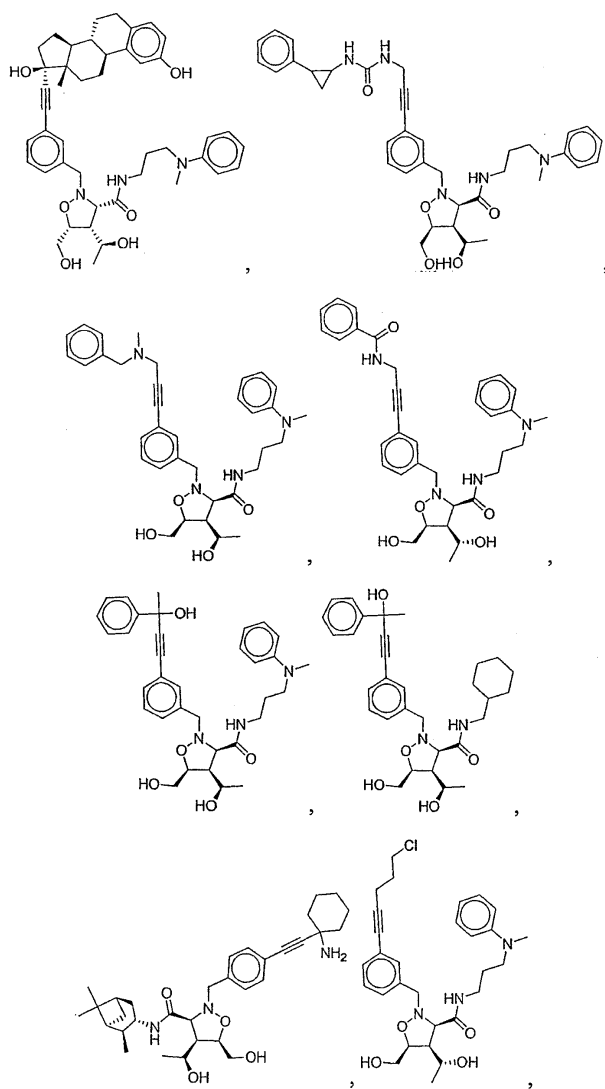
청구항 33

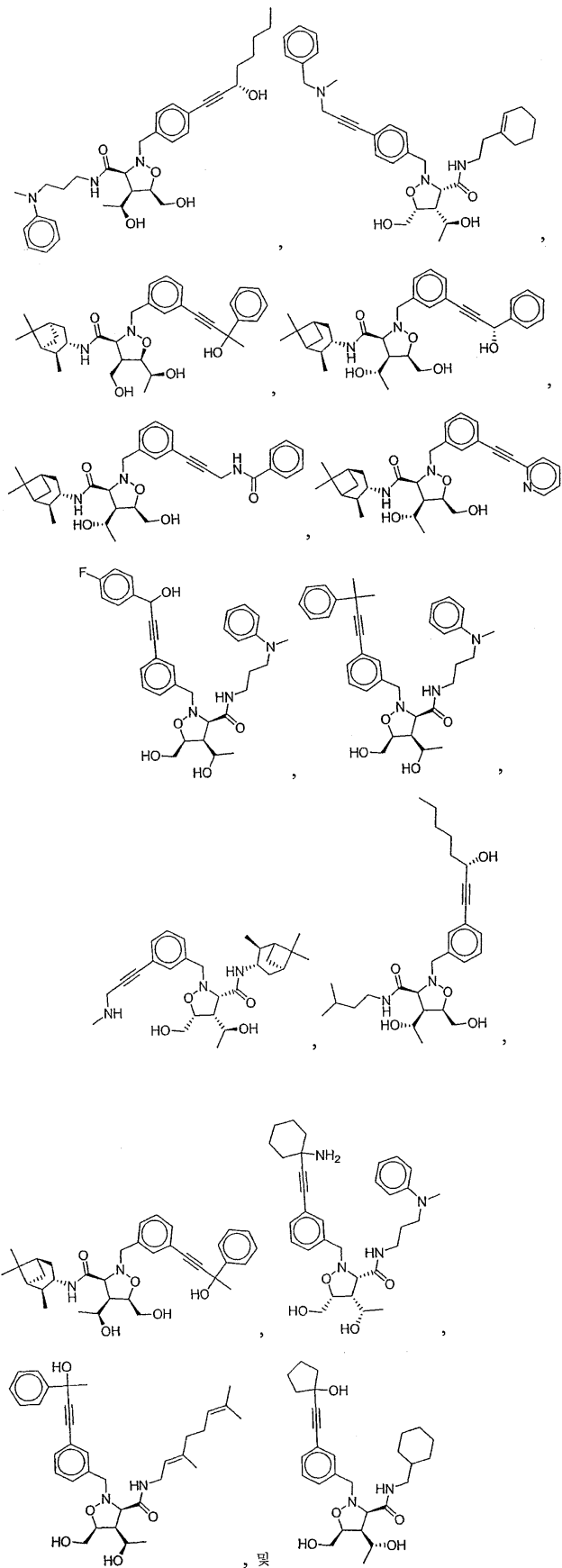










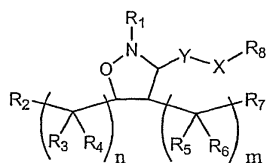


로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 34

화학식 2의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물:

<화학식 2>



상기 식에서,

Y는 -C(O)-, -C(S)- 또는 -C(=NR₁₀)-이고;

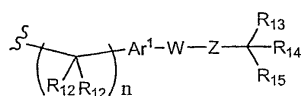
X는 -N(R₁₁)-이고, 여기서 R₁₁은 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴 또는 (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬을 나타내고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

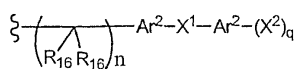
n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타내고;

R₁은 화학식 2a 또는 2b를 가지고

<화학식 2a>



<화학식 2b>



[상기 식에서,

R₁₂는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

Ar¹은 모노시클릭 또는 비시클릭 (C₆-C₁₄)아릴이거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, 0 또는 N인 모노시클릭 또는 비시클릭 (C₅-C₁₄)헤테로아릴이고;

W는 결합이거나, 또는 2개의 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐 또는 (C₂-C₆)알키닐 쇠이고;

Z는 결합, -(C(R₁₂)₂)_n- 또는 -O(C(R₁₂)₂)_n-이고;

R₁₃ 및 R₁₄는 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴, (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬 또는 -A¹-A²-A³이거나, 또는 함께 취해진 R₁₃ 및 R₁₄는 (C₅-C₁₄) 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성하거나, 또는 R₁₅와 함께 취해진 R₁₃ 및 R₁₄는 (C₃-C₁₀)시클로알케닐 고리 또는 (C₅-C₇) 헤테로방향족 고리를 형성하고;

R₁₅는 할라이드, 히드록실, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)아릴옥시, (C₁-C₆)아실옥시, -N(R₁₀)₂, (C₁-C₆)아실아미노, 니트로, 술폰히드릴, (C₁-C₆)알킬티오, 카르복스아미드, 카르복실, 티오(C₁-C₆)알킬, 니트릴, -COR₁₀, -CO₂R₁₀, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -OC(O)N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)SO₂R₁₉, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₉)₂, -N(R₁₀)(C(R₉)₂)_n-A¹-A²-A³, -(C(R₉)₂)_n-할로젠 또는 -CH₂O-(C₃-C₁₀)헤테로시클릴이거나, 또는 R₁₃ 및 R₁₄와 함께 취해진 R₁₅는 (C₃-C₁₀)시클로알케닐 고리 또는 (C₅-C₇)헤테로방향족 고리를 형성하고, 여기서 R₁₉는 각각의 경우 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴,

(C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴, (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬 또는 -A¹-A²-A³을 나타내고;

R₁₆은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

Ar²는 각각의 경우 독립적으로 모노시클릭 또는 비시클릭 (C₆-C₁₄)아릴을 나타내거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 모노시클릭 또는 비시클릭 (C₅-C₁₄)헤테로아릴을 나타내고;

X¹은 결합 또는 O이고;

X²는 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 히드록실, (C₁-C₆)알콕실, 아미노, (C₁-C₆)알킬아미노 또는 (C₅-C₇)아릴아미노를 나타내고;

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타내고;

q는 1 또는 2임];

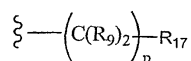
R₂ 및 R₇은 독립적으로 H, 히드록실, (C₁-C₆)알킬, 할라이드, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)아릴옥시, (C₁-C₆)아실옥시, 실릴옥시, 아미노, (C₁-C₆)알킬아미노, (C₅-C₇)아릴아미노, (C₁-C₆)아실아미노, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬아미노, 니트로, 술포히드릴, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 포스페이트, 실릴, 티오(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬술포닐, (C₅-C₇)아릴술포닐, (C₁-C₆)알킬술포닐옥시, (C₅-C₇)아릴술포닐옥시, 니트릴, -COR, -CO₂R 또는 -CH₂O-(C₃-C₁₀)헤테로시클릴이거나, 또는 함께 취해진 R₂ 및 R₇은 -OC(O)O- 연쇄를 형성하고;

R₃ 및 R₆은 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 히드록실, 아미노, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴, (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)아릴옥시, (C₁-C₆)아실옥시, 실릴옥시, (C₁-C₆)알킬아미노, (C₅-C₇)아릴아미노, (C₁-C₆)아실아미노 또는 (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬아미노를 각각 나타내고;

R₄ 및 R₅는 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴, (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)아릴옥시, (C₁-C₆)아실옥시, 실릴옥시, (C₁-C₆)알킬아미노, (C₅-C₇)아릴아미노, (C₁-C₆)아실아미노 또는 (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬아미노를 각각 나타내고;

R₈은 H, 분지형 또는 비-분지형 (C₁-C₆)알킬 또는 (C₂-C₆)알케닐, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬, (C₇-C₁₀)비시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬기로 치환된 (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬이거나, 또는 화학식 2c를 가지고

<화학식 2c>



[상기 식에서,

p는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

R₁₇은 (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)시클로알케닐, (C₃-C₁₀)헤테로시클릴, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)헤테로아릴, -OR₁₈, -SR₁₈, -N(R₁₈)₂, -N(R₁₀)CO₂-(C₁-C₆)알킬, -CO₂R₁₀, -C(O)N(R₁₀)(C₅-C₇)아릴, 또는 폴리시클릭 (C₈-C₁₄)고리이고; 여기서, R₁₈은 각각의 경우 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)아실, -A¹-A²-A³ 또는 -CR₉=CR₉(C(R₉)₂)_nCR₉=C(R₉)₂임];

R₉는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

R₁₀은 각각의 경우 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헥테로아릴 또는 (C₅-C₇)헥테로아릴(C₁-C₆)알킬을 나타내고;

A¹ 및 A³은 각각의 경우 독립적으로 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)헤테로아릴, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬 또는 (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬을 각각 나타내고;

A^2 는 각각의 경우 독립적으로 0 또는 결합을 나타내며;

화학식 2로 나타내어지는 화합물의 임의의 입체중심에서의 입체화학 배열은 R, S, 또는 이들 배열의 혼합이다.

청구항 35

제34항에 있어서, R₂ 및 R₇이 히드록실인 화합물.

청구항 36

제34항에 있어서, R₂ 및 R₇이 히드록실이고, R₄, R₅ 및 R₆이 H인 화합물.

청구항 37

제34항에 있어서, R₂ 및 R₇이 히드록실이고, R₄, R₅ 및 R₆이 H이고, m 및 n이 1인 화합물.

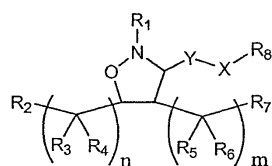
청구항 38

제34항에 있어서, R₂ 및 R₇이 히드록실이고, R₄, R₅ 및 R₆이 H이고, m 및 n이 1이고, R₃이 메틸인 화합물.

청구항 39

화학식 3의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물:

<화학식 3>



상기 식에서,

Y는 -C(O)-, -C(S)- 또는 -C(=NR₁₀)-이고;

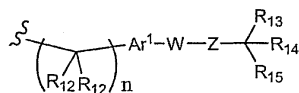
X는 -N(R₁₁)-이고, 여기서 R₁₁은 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴 또는 (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬을 나타내고;

m 은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

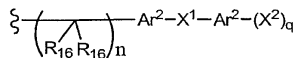
n 은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타내고;

R₁은 (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬이거나, 또는 화학식 3a 또는 3b를 가지
고

<화학식 3a>



<화학식 3b>



[상기 식에서,

R₁₂는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

Ar¹은 모노시클릭 또는 비시클릭 (C₆-C₁₄)아릴이거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 모노시클릭 또는 비시클릭 (C₅-C₁₄)헤테로아릴이고;

W는 결합이거나, 또는 2개의 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐 또는 (C₂-C₆)알키닐 쉐이고;

Z는 결합, -(C(R₁₂)₂)_n- 또는 -O(C(R₁₂)₂)_n-이고;

R₁₃ 및 R₁₄는 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴, (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, 할라이드, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, 아미노(C₁-C₆)알킬, 티올, 티오(C₁-C₆)알킬, 실릴, 니트로, 니트릴, (C₁-C₆)알콕실, (C₁-C₆)아실, (C₁-C₆)아실아미노, -COR₁₀, -CO₂R₁₀ 또는 -A¹-A²-A³이거나, 또는 함께 취해진 R₁₃ 및 R₁₄는 (C₅-C₁₄) 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성하거나, 또는 R₁₅와 함께 취해진 R₁₃ 및 R₁₄는 (C₃-C₁₀)시클로알케닐 고리, (C₅-C₇)방향족 고리 또는 (C₅-C₇)헤테로방향족 고리를 형성하고;

R₁₅는 할라이드, 히드록실, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)아릴옥시, (C₁-C₆)아실옥시, -N(R₁₀)₂, (C₁-C₆)아실아미노, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, 니트로, (C₁-C₆)아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 니트릴, -COR₁₀, -CO₂R₁₀, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -OC(O)N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)SO₂R₁₉, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₉)₂, -N(R₁₀)(C(R₉)₂)_n-A¹-A²-A³, -(C(R₉)₂)_n-할로젠, -CH₂O-(C₃-C₁₀)헤테로시클릴, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, 실릴옥시, 티올, (C₁-C₆)아실티오, 포스페이트, 실릴, 티오(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬술포닐, (C₅-C₇)아릴술포닐, (C₁-C₆)알킬술포닐 옥시 또는 (C₅-C₇)아릴술포닐옥시이거나, 또는 R₁₃ 및 R₁₄와 함께 취해진 R₁₅는 (C₃-C₁₀)시클로알케닐 고리, (C₅-C₇)방향족 고리 또는 (C₅-C₇)헤테로방향족 고리를 형성하고, 여기서 R₁₉는 각각의 경우 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴, (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬 또는 -A¹-A²-A³을 나타내고;

R₁₆은 각각의 경우 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, 할라이드, 히드록실, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)아릴옥시, (C₁-C₆)아실옥시, 아미노, (C₁-C₆)알킬아미노, (C₅-C₇)아릴아미노, (C₁-C₆)아실아미노, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬아미노, 니트로, (C₁-C₆)아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 니트릴, -COR₁₀, -CO₂R₁₀, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -OC(O)N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)SO₂R₁₀ 또는 -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂를 나타내고;

Ar²는 각각의 경우 독립적으로 모노시클릭 또는 비시클릭 (C₆-C₁₄)아릴을 나타내거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 모노시클릭 또는 비시클릭 (C₅-C₁₄)헤테로아릴을 나타내고;

X^1 은 결합, O, S, S(O), S(O)₂, S(O)₃, 아미노, (C₁-C₆)알킬아미노 이중라디칼, (C₁-C₆)알콕실 이중라디칼, (C₁-C₆)알킬 이중라디칼, (C₂-C₆)알케닐 이중라디칼, (C₂-C₆)알키닐 이중라디칼, 아미도, 카르보닐, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -OC(O)N(R₁₀)₂ 또는 -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂이고;

X^2 는 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 히드록실, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)아릴옥시, (C₁-C₆)아실옥시, 아미노, (C₁-C₆)알킬아미노, (C₅-C₇)아릴아미노, (C₁-C₆)아실아미노, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬아미노, 니트로, (C₁-C₆)아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 니트릴, -COR₁₀, -CO₂R₁₀, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -OC(O)N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)SO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂ 또는 -CH₂O-(C₃-C₁₀)헤테로시클릴을 나타내고;

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타내고;

q는 1, 2, 3, 4 또는 5임];

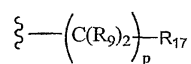
R₂ 및 R₇은 독립적으로 H, 히드록실, (C₁-C₆)알킬, 할라이드, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)아릴옥시, (C₁-C₆)아실옥시, 실릴옥시, 아미노, (C₁-C₆)알킬아미노, (C₅-C₇)아릴아미노, (C₁-C₆)아실아미노, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬아미노, 니트로, 술포히드릴, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 포스페이트, 실릴, 티오(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬술포닐, (C₅-C₇)아릴술포닐, (C₁-C₆)알킬술포닐옥시, (C₅-C₇)아릴술포닐옥시, 니트릴, -COR, -CO₂R 또는 -CH₂O-(C₃-C₁₀)헤테로시클릴이거나, 또는 함께 취해진 R₂ 및 R₇은 -OC(O)O- 연쇄를 형성하고;

R₃ 및 R₆은 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 히드록실, 아미노, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴, (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)아릴옥시, (C₁-C₆)아실옥시, 실릴옥시, (C₁-C₆)알킬아미노, (C₅-C₇)아릴아미노, (C₁-C₆)아실아미노 또는 (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬아미노를 각각 나타내고;

R₄ 및 R₅는 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴, (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)아릴옥시, (C₁-C₆)아실옥시, 실릴옥시, (C₁-C₆)알킬아미노, (C₅-C₇)아릴아미노, (C₁-C₆)아실아미노 또는 (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬아미노를 각각 나타내고;

R₈은 분지형 또는 비-분지형 (C₁-C₆)알킬, (C₇-C₁₀)비시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬기로 치환된 (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬이거나, 또는 화학식 3c를 가지고

<화학식 3c>



[상기 식에서,

p는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

R₁₇은 (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)시클로알케닐, (C₃-C₁₀)헤테로시클릴, (C₅-C₇)헤테로아릴, -N(R₁₈)₂, -OR₁₈ 또는 -CO₂R₁₀이고; 여기서, R₁₈은 각각의 경우 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, -A¹-A²-A³ 또는 -CR₉=CR₉(C(R₉)₂)_nCR₉=C(R₉)₂임];

R₉는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

R₁₀은 각각의 경우 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴 또는 (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬을 나타내고;

A¹ 및 A³는 각각의 경우 독립적으로 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬, (C₅-C₇)아릴,

(C₅-C₇)헤테로아릴, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬 또는 (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬을 각각 나타내고;

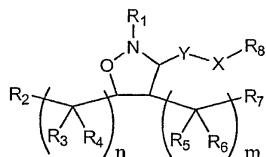
A²는 각각의 경우 독립적으로 0 또는 결합을 나타내며;

화학식 3으로 나타내어지는 화합물의 임의의 입체중심에서의 입체화학 배열은 R, S, 또는 이들 배열의 혼합이다.

청구항 40

화학식 4의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물:

<화학식 4>



상기 식에서,

Y는 -C(O)-, -C(S)- 또는 -C(=NR₁₀)-이고;

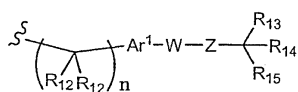
X는 -N(R₁₁)-이고, 여기서 R₁₁은 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴 또는 (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬을 나타내고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

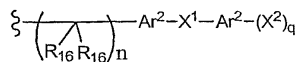
n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타내고;

R₁은 (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬이거나, 또는 화학식 4a 또는 4b를 가지고

<화학식 4a>



<화학식 4b>



[상기 식에서,

R₁₂는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

Ar¹은 모노시클릭 또는 비시클릭 (C₆-C₁₄)아릴이거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, 0 또는 N인 모노시클릭 또는 비시클릭 (C₅-C₁₄)헤테로아릴이고;

W는 결합이거나, 또는 2개의 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐 또는 (C₂-C₆)알키닐 채이고;

Z는 결합, -(C(R₁₂)₂)_n- 또는 -O(C(R₁₂)₂)_n-이고;

R₁₃ 및 R₁₄는 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴, (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, 할라이드, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, 아미노(C₁-C₆)알킬, 티올, 티오(C₁-C₆)알킬, 실릴, 니트로, 니트릴, (C₁-C₆)알콕실, (C₁-C₆)아실, (C₁-C₆)아실아미노,

$-\text{COR}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 또는 $-\text{A}^1-\text{A}^2-\text{A}^3$ 이거나, 또는 함께 취해진 R_{13} 및 R_{14} 는 $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성하거나, 또는 R_{15} 와 함께 취해진 R_{13} 및 R_{14} 는 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 시클로알케닐 고리, (C_5-C_7) 방향족 고리 또는 (C_5-C_7) 헤테로방향족 고리를 형성하고;

R_{15} 는 할라이드, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕실, (C_5-C_7) 아릴, (C_5-C_7) 아릴옥시, (C_1-C_6) 아실옥시, $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$, (C_1-C_6) 아실아미노, (C_5-C_7) 아릴 (C_1-C_6) 알킬, 니트로, (C_1-C_6) 아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 니트릴, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{SO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{19})_2$, $-\text{N}(\text{R}_{10})(\text{C}(\text{R}_9)_2)_n-\text{A}^1-\text{A}^2-\text{A}^3$, $-(\text{C}(\text{R}_9)_2)_n$ -할로젠, $-\text{CH}_2\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 헤테로시클릴, (C_1-C_6) 알킬, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 시클로알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, 실릴옥시, 티올, (C_1-C_6) 아실티오, 포스페이트, 실릴, 티오 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬술포닐, (C_5-C_7) 아릴술포닐, (C_1-C_6) 알킬술포닐 옥시 또는 (C_5-C_7) 아릴술포닐옥시이거나, 또는 R_{13} 및 R_{14} 와 함께 취해진 R_{15} 는 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 시클로알케닐 고리, (C_5-C_7) 방향족 고리 또는 (C_5-C_7) 헤테로방향족 고리를 형성하고, 여기서 R_{19} 는 각각의 경우 독립적으로 H, (C_1-C_6) 알킬, (C_5-C_7) 아릴, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 시클로알킬, (C_5-C_7) 아릴 (C_1-C_6) 알킬, (C_5-C_7) 헤테로아릴, (C_5-C_7) 헤테로아릴 (C_1-C_6) 알킬 또는 $-\text{A}^1-\text{A}^2-\text{A}^3$ 을 나타내고;

R_{16} 은 각각의 경우 독립적으로 H, (C_1-C_6) 알킬, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 시클로알킬, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 헤테로시클로알킬, (C_5-C_7) 아릴, (C_5-C_7) 아릴 (C_1-C_6) 알킬, 할라이드, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕실, (C_5-C_7) 아릴옥시, (C_1-C_6) 아실옥시, 아미노, (C_1-C_6) 알킬아미노, (C_5-C_7) 아릴아미노, (C_1-C_6) 아실아미노, (C_5-C_7) 아릴 (C_1-C_6) 알킬아미노, 니트로, (C_1-C_6) 아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 니트릴, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 또는 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 를 나타내고;

Ar^2 는 각각의 경우 독립적으로 모노시클릭 또는 비시클릭 $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ 아릴을 나타내거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 모노시클릭 또는 비시클릭 $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ 헤테로아릴을 나타내고;

X^1 은 결합, O, S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{S}(\text{O})_3$, 아미노, (C_1-C_6) 알킬아미노 이중라디칼, (C_1-C_6) 알콕실 이중라디칼, (C_1-C_6) 알킬 이중라디칼, (C_2-C_6) 알케닐 이중라디칼, (C_2-C_6) 알키닐 이중라디칼, 아미노, 카르보닐, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 또는 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 이고;

X^2 는 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕실, (C_5-C_7) 아릴옥시, (C_1-C_6) 아실옥시, 아미노, (C_1-C_6) 알킬아미노, (C_5-C_7) 아릴아미노, (C_1-C_6) 아실아미노, (C_5-C_7) 아릴 (C_1-C_6) 알킬아미노, 니트로, (C_1-C_6) 아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 니트릴, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 또는 $-\text{CH}_2\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 헤테로시클릴을 나타내고;

n 은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타내고;

q 는 1, 2, 3, 4 또는 5임;

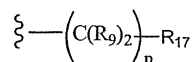
R_2 및 R_7 은 독립적으로 히드록실 또는 (C_1-C_6) 알콕실이고;

R_3 , R_4 및 R_5 는 H이고;

R_6 은 메틸, 에틸 또는 프로필이고;

R_8 은 H, 분지형 또는 비-분지형 (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_2-C_6) 알케닐, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 시클로알킬, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 헤테로시클로알킬, $(\text{C}_7-\text{C}_{10})$ 비시클로알킬, (C_5-C_7) 아릴 (C_1-C_6) 알킬기로 치환된 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 화학식 4c를 가지고

<화학식 4c>



[상기 식에서,

p는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

R₁₇은 (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)시클로알케닐, (C₃-C₁₀)헤테로시클릴, (C₁-C₆)알콕실, (C₅-C₇)헤테로아릴, -OR₁₈, -SR₁₈, -N(R₁₈)₂, -N(R₁₀)CO₂-(C₁-C₆)알킬, -CO₂R₁₀, -C(O)N(R₁₀)(C₅-C₇)아릴, 또는 폴리시클릭 (C₈-C₁₄) 고리이고; 여기서, R₁₈은 각각의 경우 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)아실, -A¹-A²-A³ 또는 -CR₉=CR₉(C(R₉)₂)_nCR₉=C(R₉)₂임];

R₉는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

R₁₀은 각각의 경우 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴 또는 (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬을 나타내고;

A¹ 및 A³는 각각의 경우 독립적으로 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)헤테로아릴, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬 또는 (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬을 각각 나타내고;

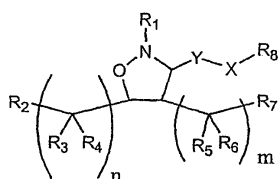
A²는 각각의 경우 독립적으로 0 또는 결합을 나타내며;

화학식 4로 나타내어지는 화합물의 임의의 입체중심에서의 입체화학 배열은 R, S, 또는 이들 배열의 혼합이다.

청구항 41

화학식 5의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물:

<화학식 5>



상기 식에서,

Y는 -C(O)-, -C(S)- 또는 -C(=NR₁₀)-이고;

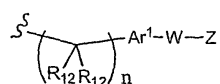
X는 -N(R₁₁)-이고, 여기서 R₁₁은 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴 또는 (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬을 나타내고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

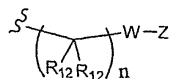
n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타내고;

R₁은 (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로(C₁-C₆)알킬이거나, 또는 화학식 5a 또는 5b를 가지고

<화학식 5a>



<화학식 5b>

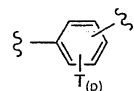


[상기 식에서,

R₁₂는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

Ar¹은 모노시클릭 또는 비시클릭 (C₆-C₁₄)아릴이거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 모노시클릭 또는 비시클릭 (C₅-C₁₄)헤테로아릴이거나, 또는 Ar¹은 화학식 5c로 나타내어지고

<화학식 5c>



(여기서, T는 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 분지형 또는 비-분지형 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알릴, (C₁-C₆)알콕시, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, 히드록실, 아미노, 아미노(C₁-C₆)알킬, 아마이드, 카르복스아미드, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)시클로알케닐, (C₇-C₁₀)비시클로알킬, (C₇-C₁₀)비시클로알케닐, (C₃-C₁₀)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, 헤테로방향족, (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₀)헤테로시클릴, (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 에스테르, 카르복실, 비스 (C₅-C₇)아릴, 비스 (C₅-C₇)아릴 에테르, 헤테로시클릭 치환된 (C₅-C₇)아릴이거나, 또는 함께 취해진 2개의 T는 (C₅-C₁₄) 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성하고; p는 0, 1, 2, 3 또는 4임);

W는 결합이거나, 또는 2개의 (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)헤테로아릴 또는 (C₃-C₁₀)헤테로시클릴기이고;

Z는 결합, H, -SR, -S(O)₂R, -NRSO₂R, -S(O)R, -N(R)₂, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -C(S)N(R)₂, -CH₂C(O)(C₃-C₁₀)헤테로시클릴, -NRC(O)R, -NRCO₂R, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)(C(R₉)₂)_nN(R)₂, -NC(O)CH(R)₂, -C(=NR)N(R)₂, -C(=NR)R, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 또는 모노 또는 비시클릭 (C₅-C₁₄)아릴, (C₅-C₁₄)헤테로아릴 또는 (C₃-C₁₄)헤테로시클릴이고; 여기서, R은 각각의 경우 독립적으로 H, 분지형 또는 비-분지형 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알릴, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)아실, 메실레이트, 토실레이트, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, 에스테르, -(C(R₉)₂)_nT, -CH((C(R₉)₂)_nT)₂이거나, 또는 함께 취해진 2개의 R은 (C₅-C₇)방향족 또는 (C₅-C₇)비-방향족 고리를 형성하고;

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타냄];

R₂ 및 R₇은 독립적으로 H, 히드록실, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕실, 아미노, (C₁-C₆)알킬아미노, 에스테르 또는 카르복스아미드이고;

R₃ 및 R₆은 각각의 경우 독립적으로 H, 히드록실, (C₁-C₆)알킬 또는 퍼할로(C₁-C₆)알킬을 각각 나타내고;

R₄ 및 R₅는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 (C₁-C₆)알킬을 각각 나타내고;

R₈은 H, 분지형 또는 비-분지형 (C₁-C₆)알킬 또는 (C₂-C₆)알케닐, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬, (C₇-C₁₀)비시클로알킬, 분지형 또는 비-분지형 아미노(C₁-C₆)알킬, 또는 (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬기로 치환된 (C₃-C₁₀)헤테로시클로알킬이고;

R₉ 및 R₁₀은 각각의 경우 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₀)시클로알킬, (C₃-C₁₀)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)헤테로아릴 또는 (C₅-C₇)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬을 나타내고;

단, Ar^1 , W 및 Z는 할라이드, (C_5-C_7) 아릴, (C_1-C_6) 알카미노, 아미도, (C_1-C_6) 알콕시, 에테르, $-NO_2$, 히드록실, $-NR_2$ 또는 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 추가로 치환될 수 있고;

화학식 5로 나타내어지는 화합물의 임의의 입체중심에서의 입체화학 배열은 R, S, 또는 이들 배열의 혼합이다.

청구항 42

제41항에 있어서, R_2 가 OH인 화합물.

청구항 43

제41항에 있어서, R_6 이 메틸 또는 에틸이고, R_7 이 히드록실인 화합물.

청구항 44

제41항에 있어서, Y가 $-C(O)-$ 이고, R_8 이 (C_7-C_{10}) 비시클로알킬인 화합물.

청구항 45

제41항에 있어서, R_1 이 화학식 5a를 가지는 화합물.

청구항 46

제41항에 있어서, R_1 이 화학식 5a를 가지고, R_{12} 가 H 또는 메틸인 화합물.

청구항 47

제41항에 있어서, R_1 이 화학식 5a를 가지고, Ar^1 이 벤젠 고리인 화합물.

청구항 48

제41항에 있어서, R_1 이 화학식 5a를 가지고, W가 결합, $-CH_2-$ 또는 벤젠 고리인 화합물.

청구항 49

제41항에 있어서, R_1 이 화학식 5b를 가지고, R_{12} 가 H 또는 메틸인 화합물.

청구항 50

제41항에 있어서, R_1 이 화학식 5b를 가지고, n이 4인 화합물.

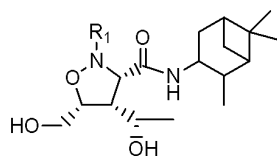
청구항 51

제41항에 있어서, R_1 이 화학식 5b를 가지고, Z가 $N(R)_2$ 인 화합물.

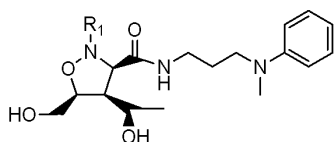
청구항 52

제41항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 5d 또는 5e를 갖는 것인 화합물.

<화학식 5d>



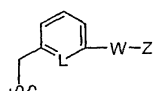
<화학식 5e>



[상기 식에서,

R₁은 화학식 5f를 가짐

<화학식 5f>



(여기서, L은 N 또는 CR이고;

W는 결합이거나, 또는 2개의 (C₁-C₆)알킬, (C₅-C₇)아릴, (C₅-C₇)헤테로아릴 또는 (C₃-C₁₀)헤테로시클릴기이고;

Z는 결합, H, -SR, -S(O)₂R, -NRSO₂R, -S(O)R, -N(R)₂, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -C(S)N(R)₂, -CH₂C(O)(C₃-C₁₀)헤테로시클릴, -NRC(O)R, -NRCO₂R, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)(C(R₉)₂)_nN(R)₂, -NC(O)CH(R)₂, -C(=NR)N(R)₂, -C(=NR)R, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 또는 모노 또는 비시클릭 (C₅-C₁₄)아릴, (C₅-C₁₄)헤테로아릴 또는 (C₃-C₁₄)헤테로시클릴이고;

R은 각각의 경우 독립적으로 H, 분지형 또는 비-분지형 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알릴, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)아실, 메실레이트, 토실레이트, (C₅-C₇)아릴(C₁-C₆)알킬, 에스테르, -(C(R₉)₂)_nT, -CH((C(R₉)₂)_nT)₂이거나, 또는 함께 취해진 2개의 R은 (C₅-C₇)방향족 또는 (C₅-C₇)비-방향족 고리를 형성함]

청구항 53

제41항에 있어서, L이 CH이고, W가 벤젠 고리이고, Z가 -C(O)N(R)₂인 화합물.

청구항 54

제41항에 있어서, L이 CR이고, R이 (C₁-C₆)알콕시이고, W가 벤젠 고리이고, Z가 -C(O)N(R)₂인 화합물.

청구항 55

제41항에 있어서, L이 COMe이고, W가 벤젠 고리이고, Z가 -C(O)N(R)₂인 화합물.

청구항 56

제41항에 있어서, L이 COEt이고, W가 벤젠 고리이고, Z가 -C(O)N(R)₂인 화합물.

청구항 57

제41항에 있어서, L이 COCH₂(시클로프로필)이고, W가 벤젠 고리이고, Z가 -C(O)N(R)₂인 화합물.

청구항 58

제41항에 있어서, L이 CH이고, W가 벤젠 고리이고, Z가 H인 화합물.

청구항 59

제41항에 있어서, L이 CH이고, W가 -CH₂-이고, Z가 -N(R)₂인 화합물.

청구항 60

제41항에 있어서, L이 COMe이고, W가 -CH₂-이고, Z가 -N(R)₂인 화합물.

청구항 61

제41항에 있어서, L이 CH이고, W가 피페라진 고리이고, Z가 -C(S)N(R)₂인 화합물.

청구항 62

제41항에 있어서, L이 CH이고, W가 피페라진 고리이고, Z가 -C(O)N(R)₂인 화합물.

청구항 63

제41항에 있어서, L이 CH이고, W가 결합이고, Z가 N(R)₂인 화합물.

청구항 64

제41항에 있어서, L이 CH이고, W가 결합이고, Z가 -NRCO₂R 또는 -OC(O)N(R)₂인 화합물.

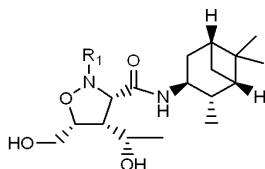
청구항 65

제41항에 있어서, L이 CH이고, W가 결합이고, Z가 -NRC(O)(C(R₉)₂)_nN(R)₂인 화합물.

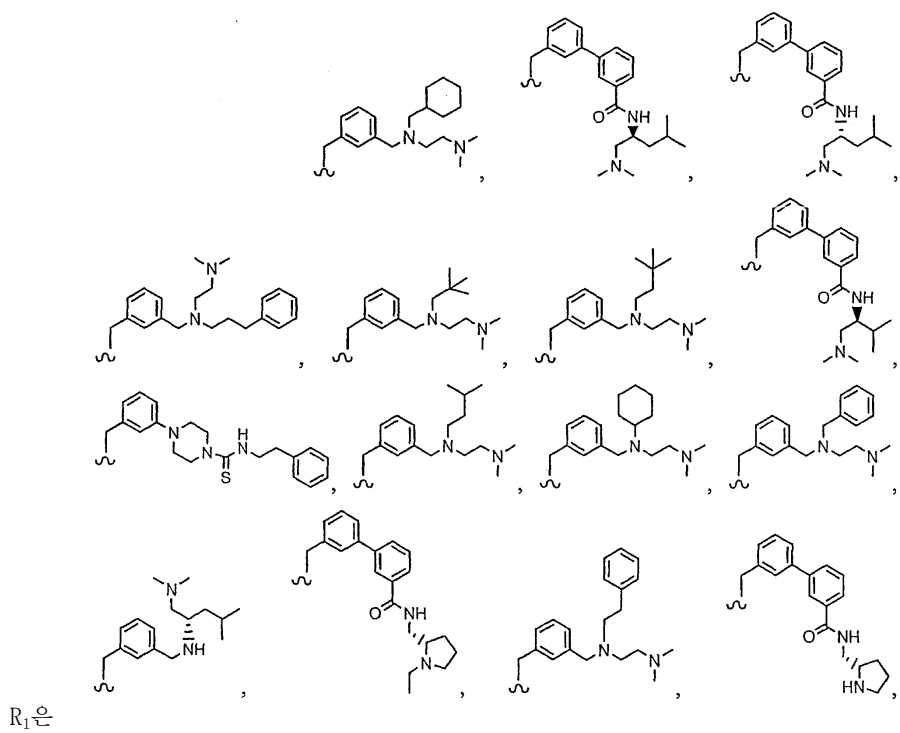
청구항 66

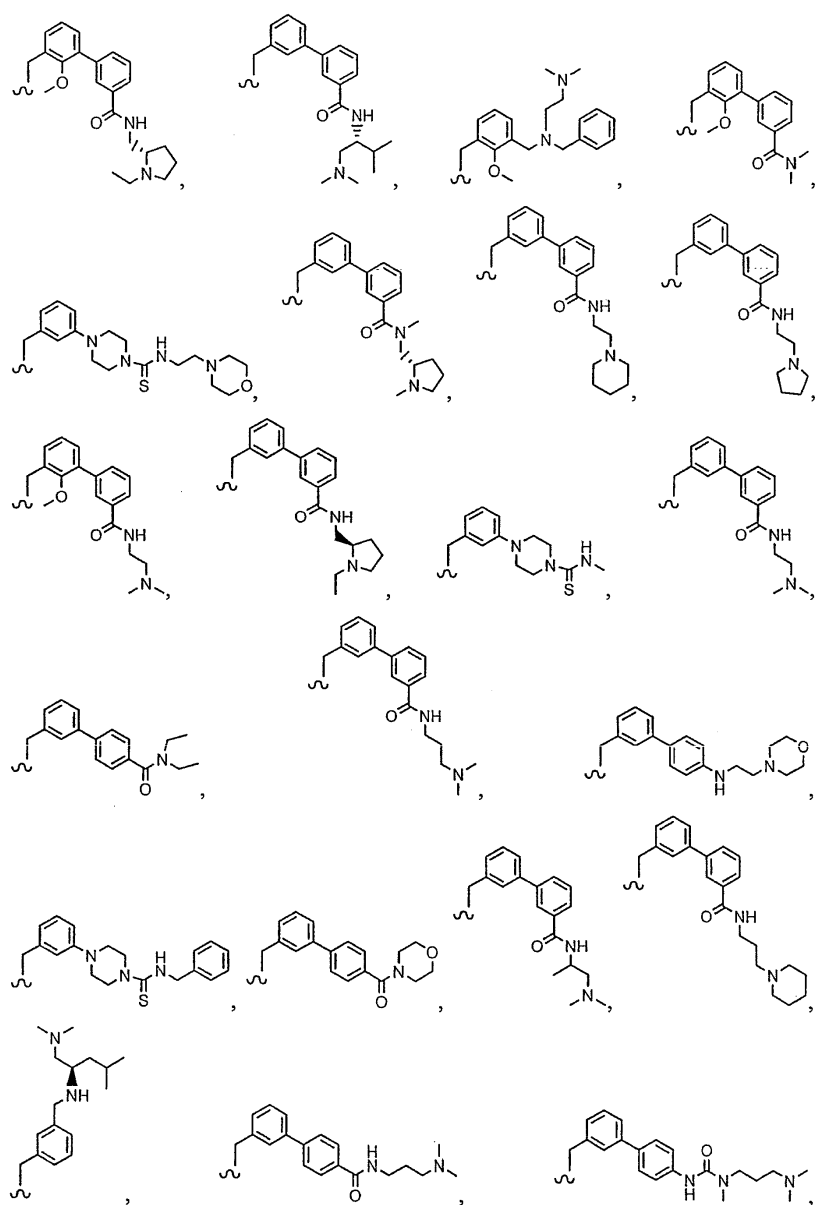
화학식 5g의 화합물:

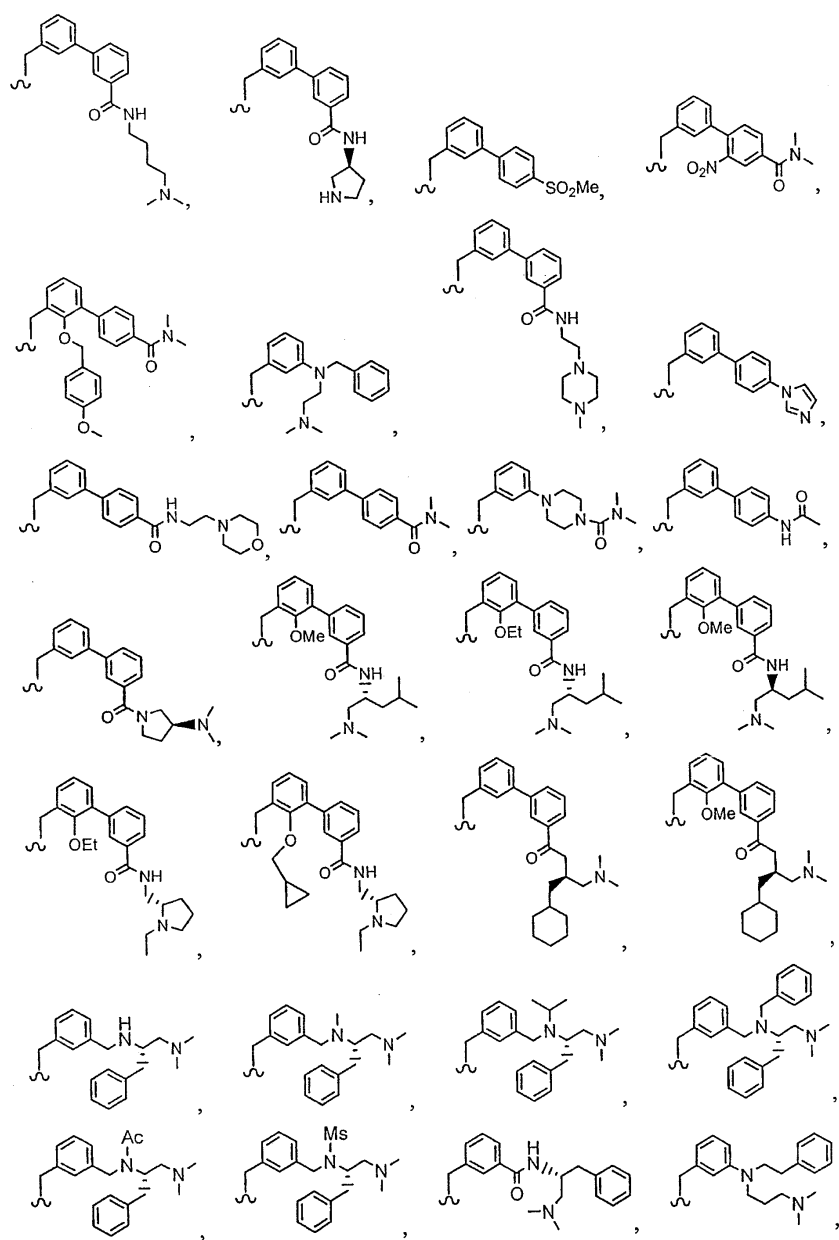
<화학식 5g>

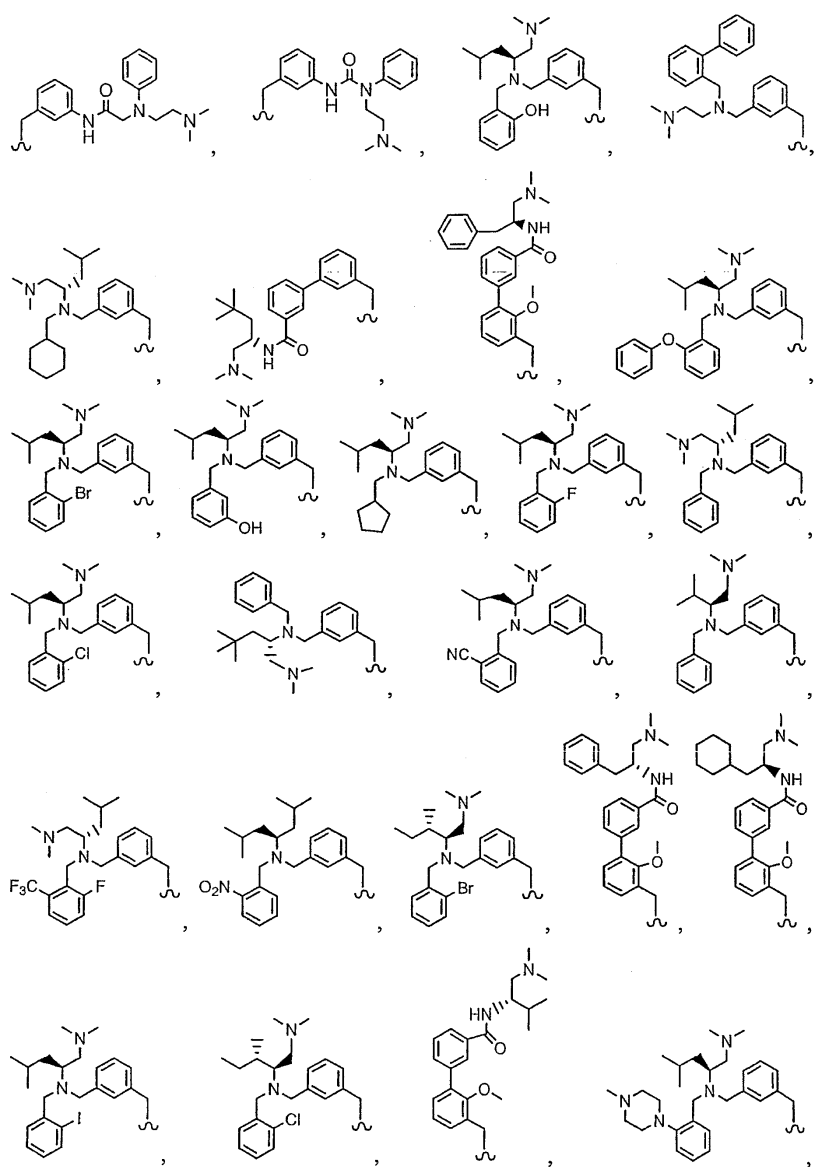


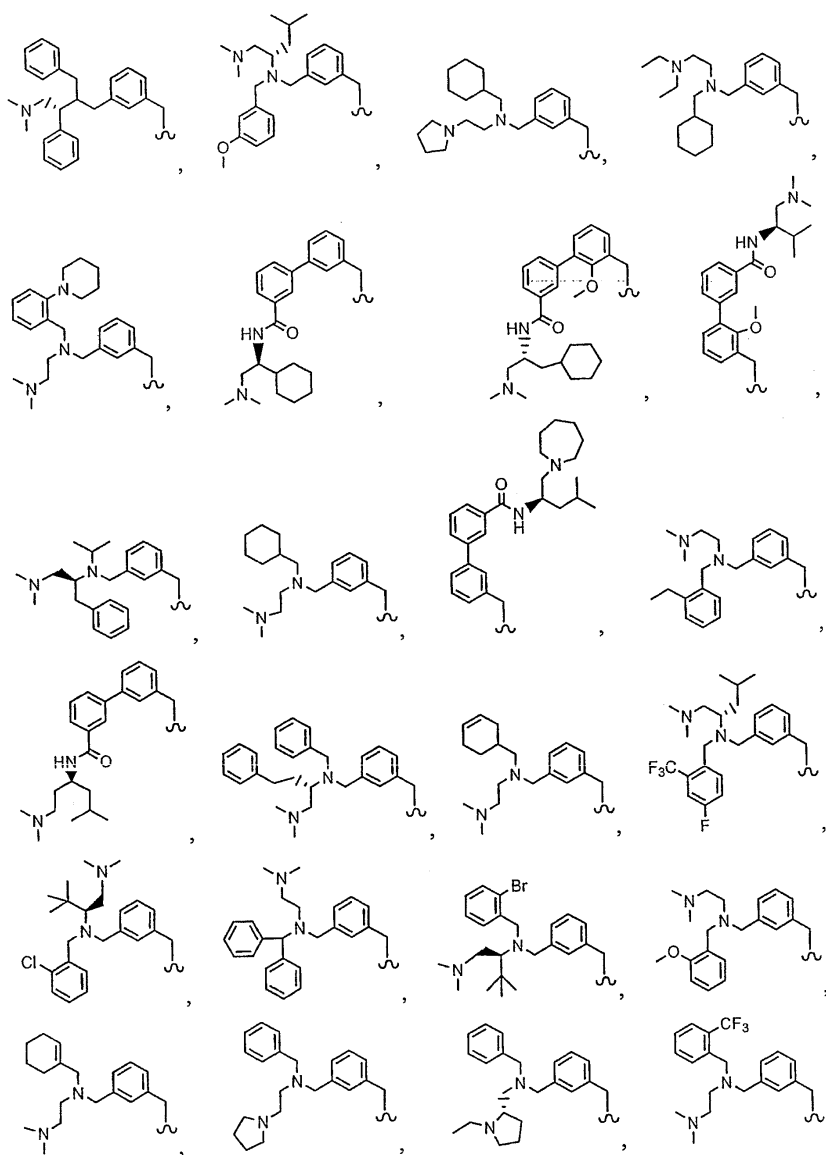
상기 식에서,

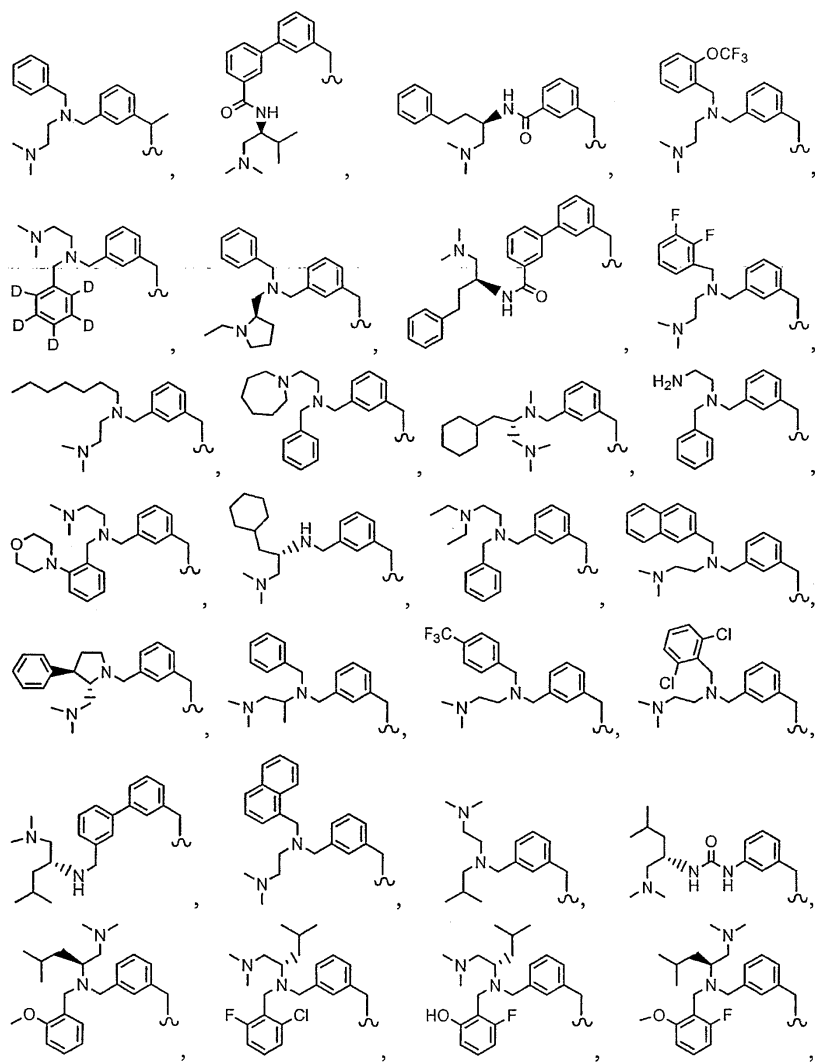


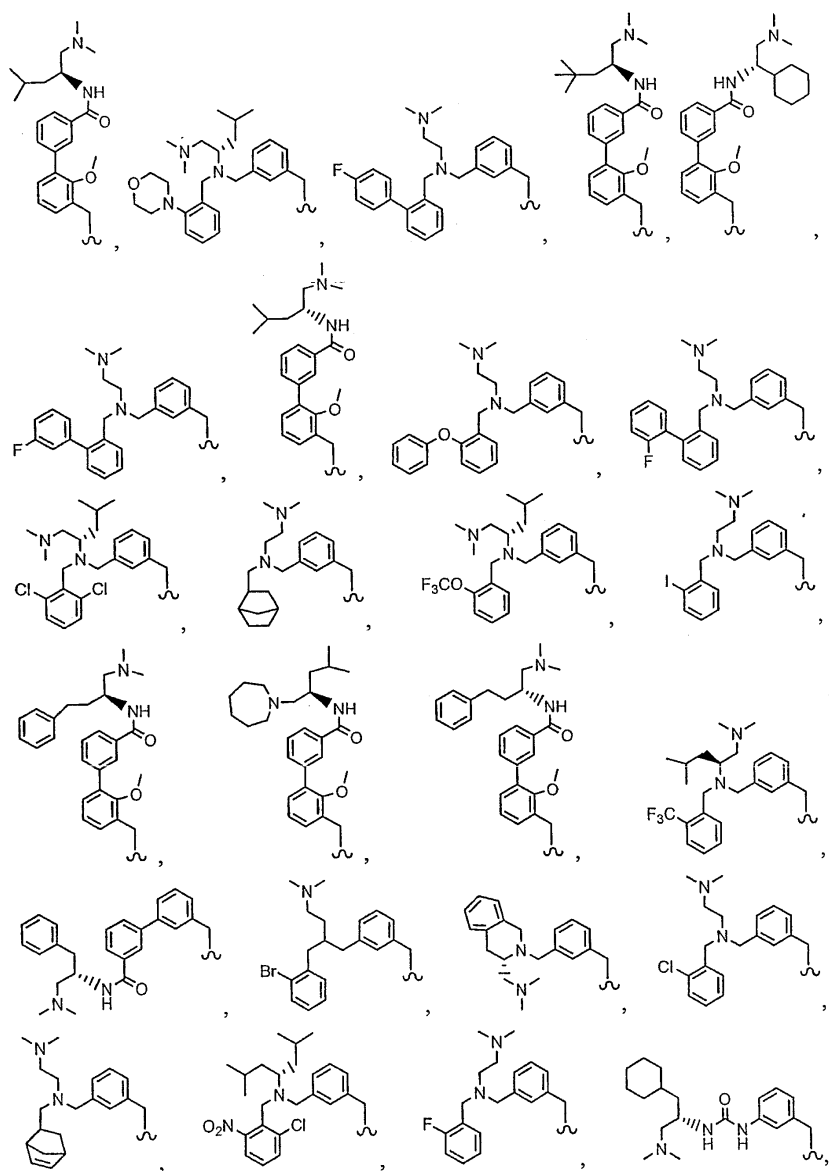


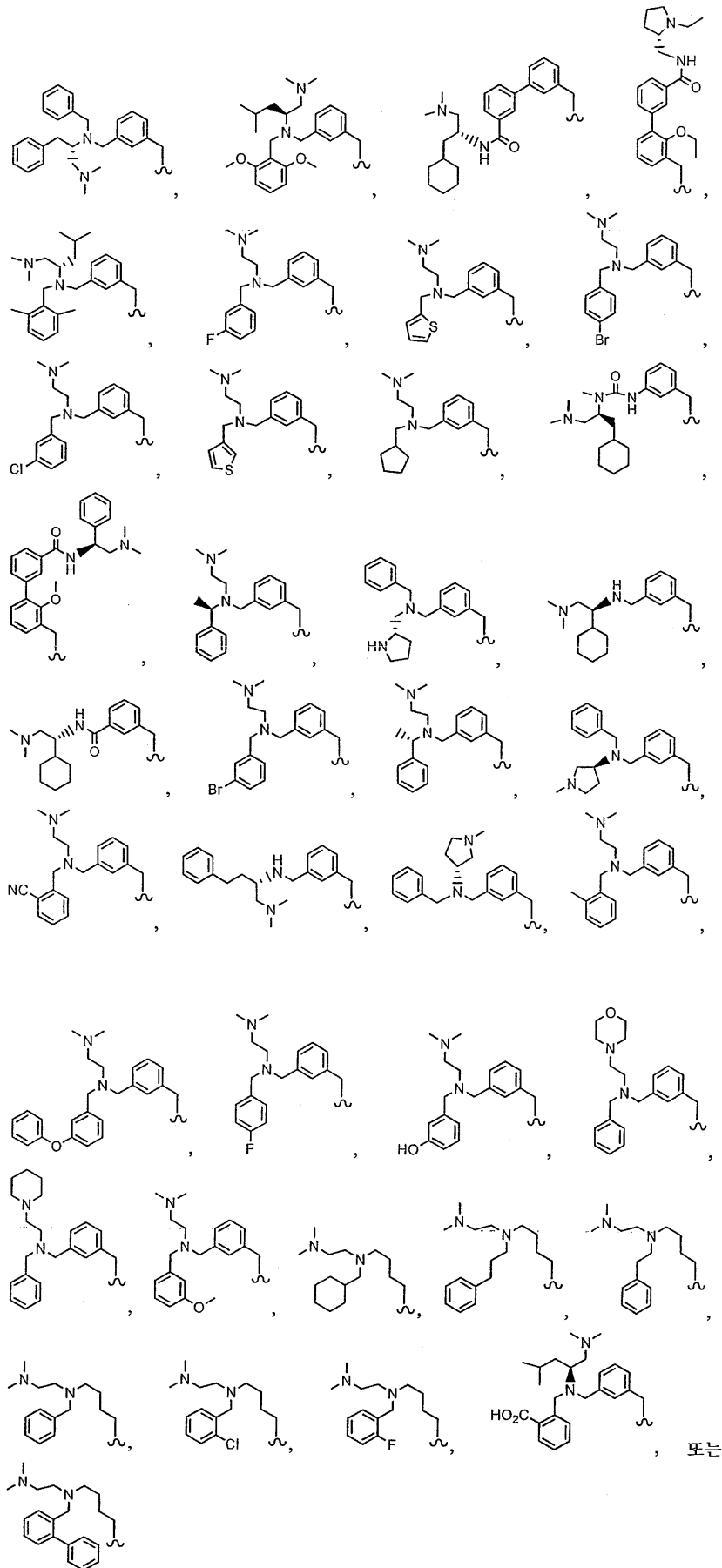






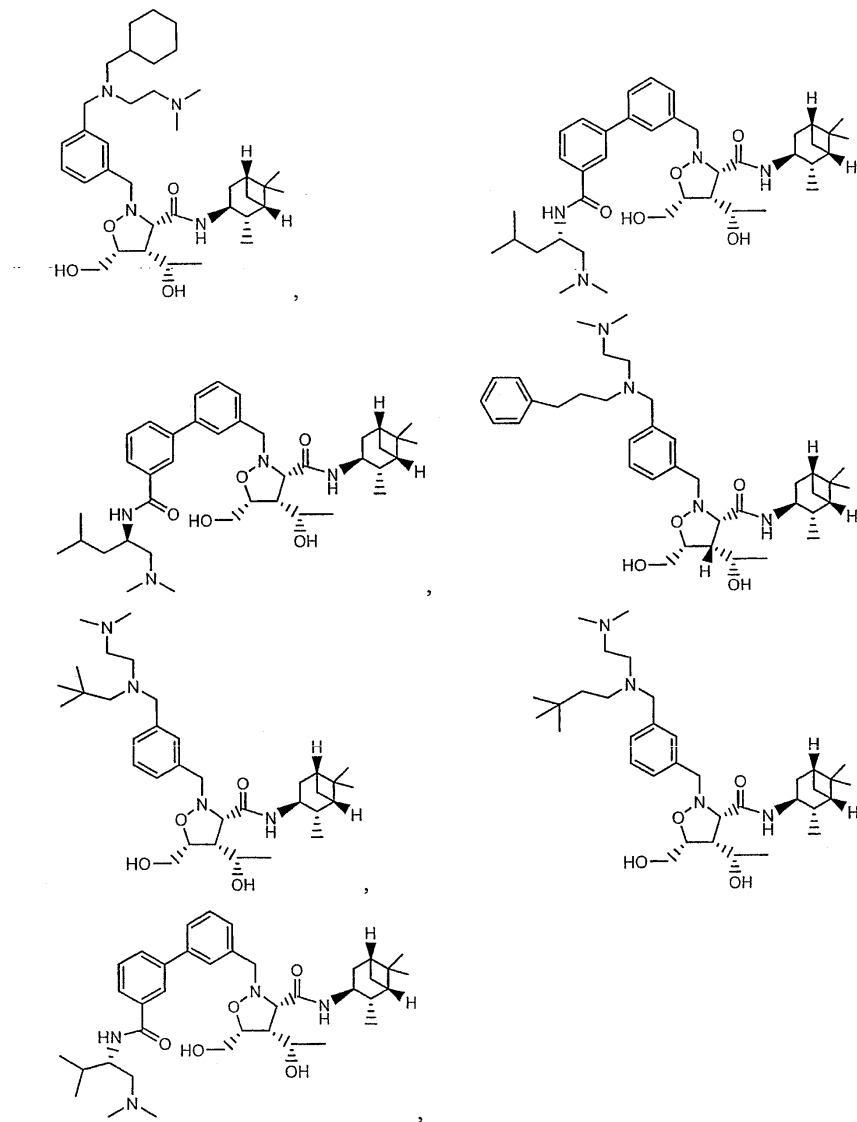


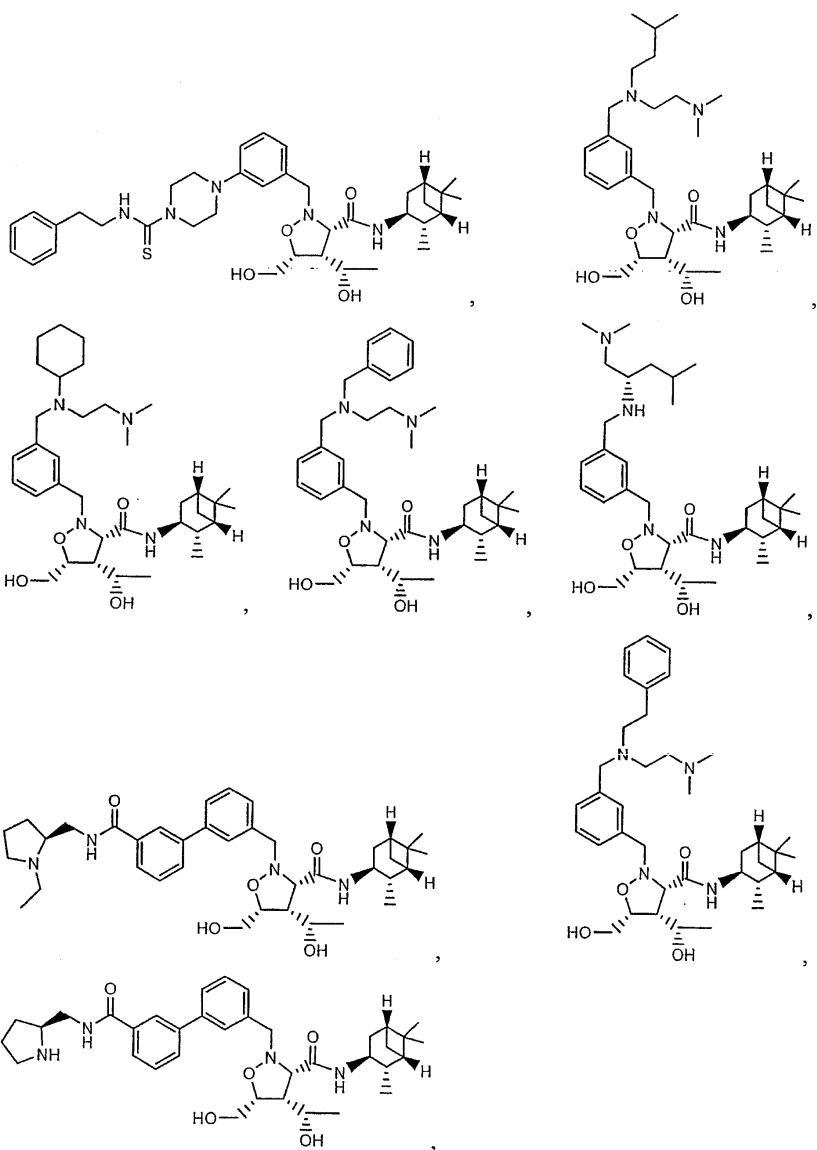


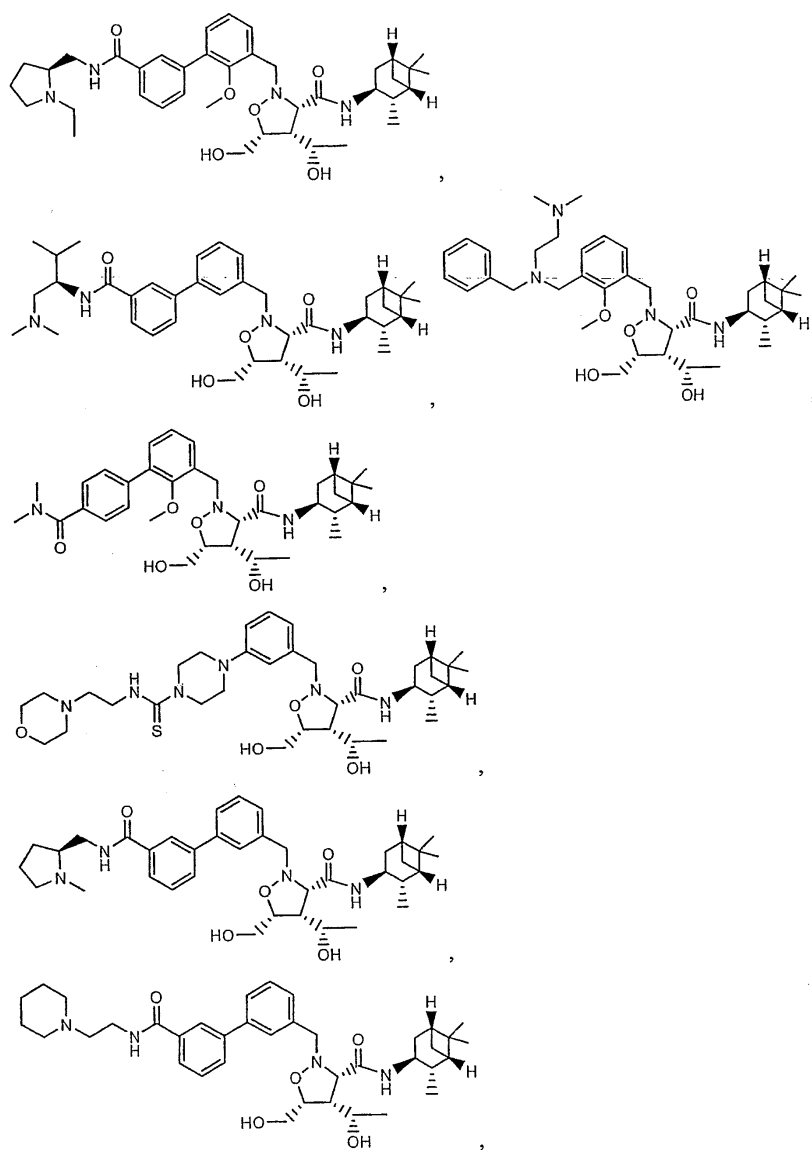


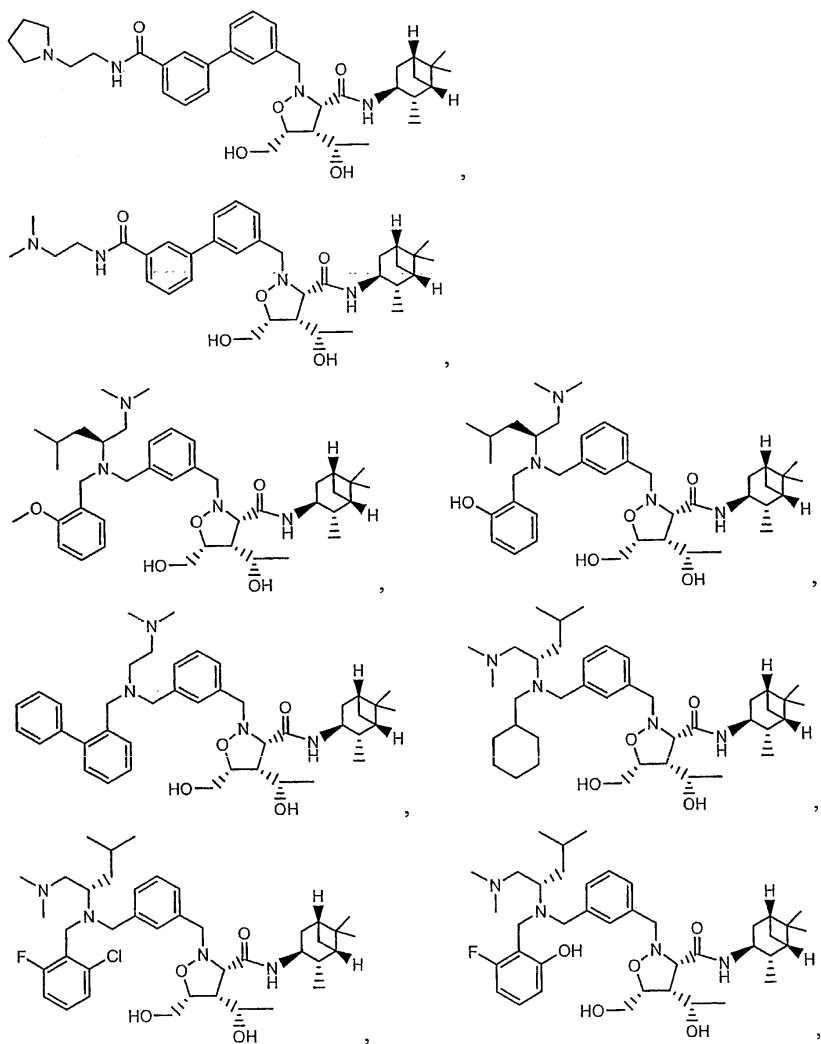
이다.

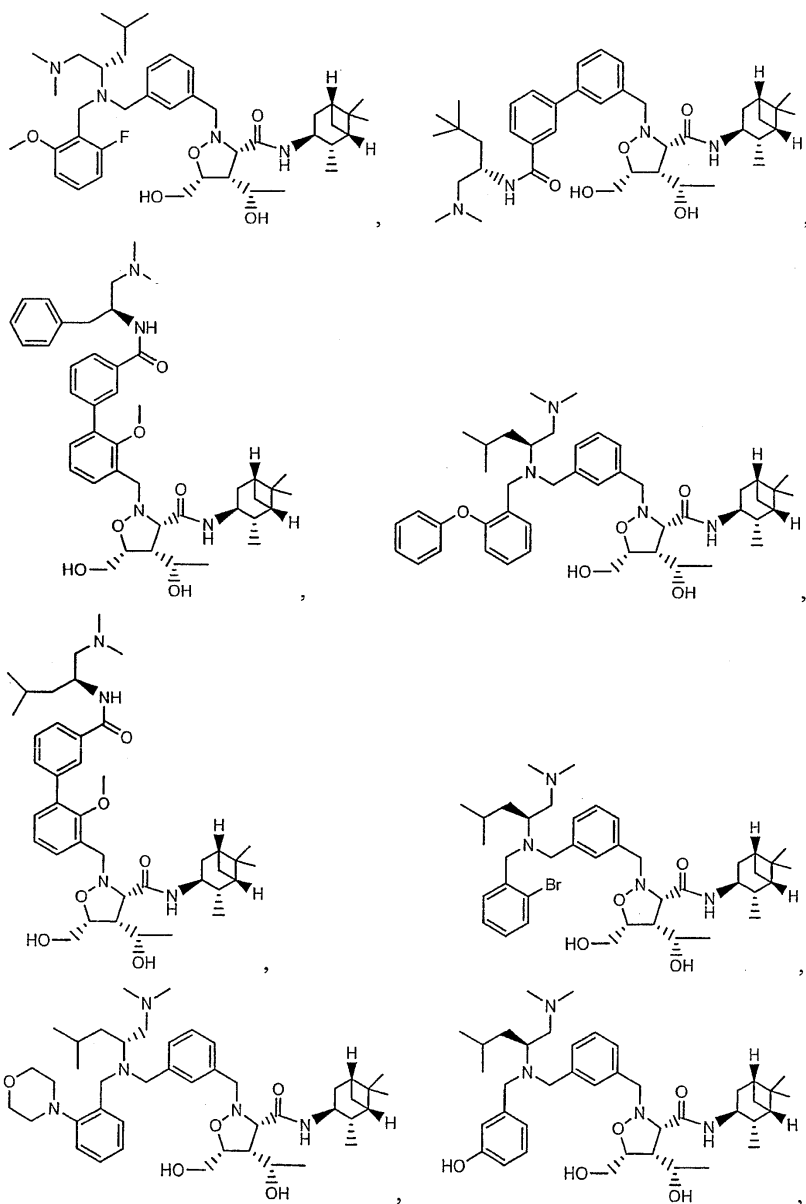
청구항 67

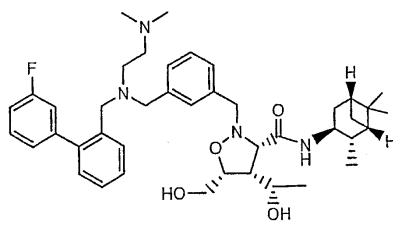
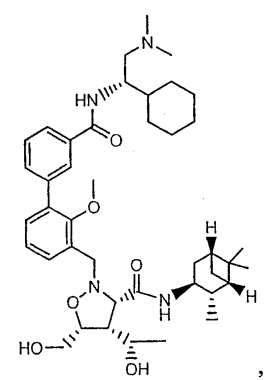
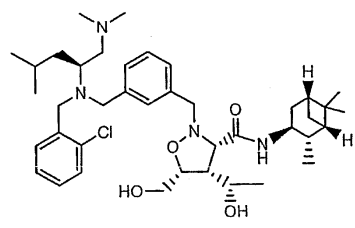
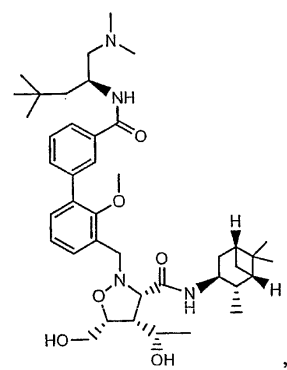
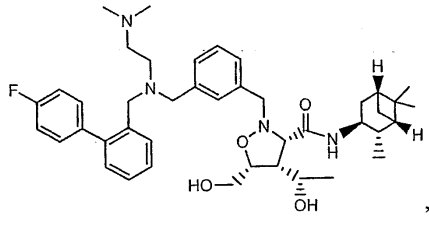
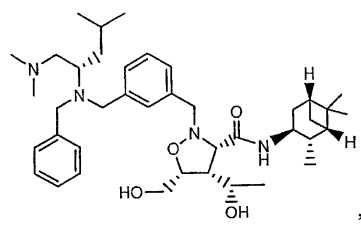
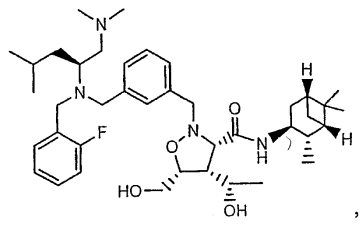
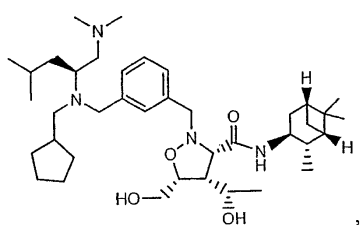


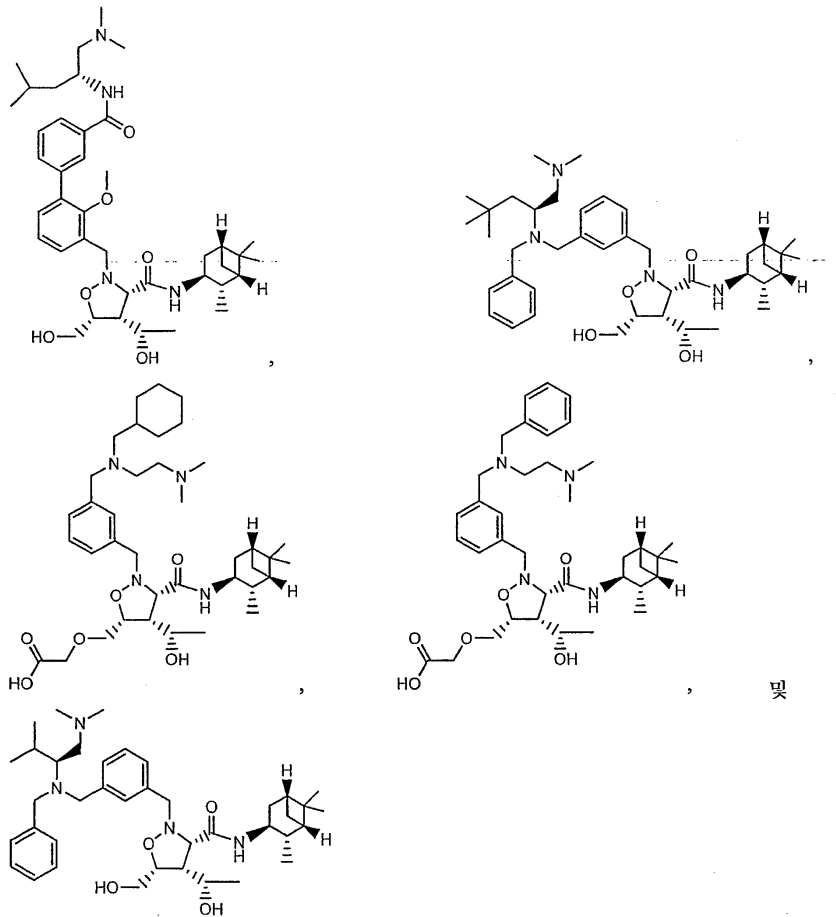












로 이루어진 군으로부터 선택되

는 화합물.

청구항 68

삭제

청구항 69

치료 유효량의 제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 환자에서 암 또는 종양성 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 70

삭제

청구항 71

제69항에 있어서, 상기 암 또는 종양성 질환이 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 골수모구성, 전골수구성, 골수단구성, 단구성, 적백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수구성 (과립구성) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 진성적혈구증가증, 호지킨병, 비-호지킨병; 다발골수종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 중쇄병, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관 내피육종, 윤활막종, 증피종, 유방종양, 평활근육종, 횡문근육종, 대장암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평세포암종, 기저세포암종, 샘암종, 한선암종, 피지선암종, 유두암종, 유두모양샘암종, 낭샘암종, 수질암종, 기관지원성암종, 신세포암종, 간암, 담관암종, 융모막암종, 고환종, 배아암종, 율름즈종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환종양, 폐암종, 소세포폐암종, 방광암종, 상피암종, 신경아교종, 별아교세포종, 속질모세포종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경초종, 회소돌기아교세포종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 망막모세포종 및 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 72

제69항에 있어서, 암이 소포림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 외투세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 전립선암, 유방암, 신경모세포종, 결장직장암, 자궁내막암, 난소암, 폐암, 간세포암종, 다발골수종, 두부 및 경부 또는 교환성 암인 제약 조성물.

청구항 73

제69항에 있어서, 암이 Bcl 단백질을 과다발현하는 것인 제약 조성물.

청구항 74

제69항에 있어서, 암이 성장 및 생존에 대해 Bcl 단백질에 따라 달라지는 것인 제약 조성물.

청구항 75

제73항에 있어서, 상기 Bcl 단백질이 Bcl-2인 제약 조성물.

청구항 76

제73항에 있어서, 상기 Bcl 단백질이 Bcl-xL인 제약 조성물.

청구항 77

제69항에 있어서, 암이 t(14;18) 염색체 전위를 나타내는 것인 제약 조성물.

청구항 78

치료 유효량의 화학요법제 및 치료 유효량의 제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 환자에서 암 또는 종양성 질환을 치료하기 위한 제약 조합물.

청구항 79

삭제

청구항 80

제78항에 있어서, 상기 암 또는 종양성 질환이 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 골수모구성, 전골수구성, 골수단구성, 단구성, 적백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수구성 (과립구성) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 진성적혈구증가증, 호지킨병, 비-호지킨병; 다발골수종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 중쇄병, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관 내피육종, 윤활막종, 중피종, 유방종양, 평활근육종, 횡문근육종, 대장암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평세포암종, 기저세포암종, 샘암종, 한선암종, 피지선암종, 유두암종, 유두모양샘암종, 낭샘암종, 수질암종, 기관지원성암종, 신세포암종, 간암, 담관암종, 용모막암종, 교환종, 배아암종, 율름즈종양, 자궁경부암, 자궁암, 교환종양, 폐암종, 소세포폐암종, 방광암종, 상피암종, 신경아교종, 별아교세포종, 속질모세포종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경초종, 회소돌기아교세포종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 망막모세포종 및 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조합물.

청구항 81

제78항에 있어서, 암이 Bcl 단백질을 과다발현하는 것인 제약 조합물.

청구항 82

제78항에 있어서, 암이 성장 및 생존에 대해 Bcl 단백질에 따라 달라지는 것인 제약 조합물.

청구항 83

제81항에 있어서, 상기 Bcl 단백질이 Bcl-2인 제약 조합물.

청구항 84

제81항에 있어서, 상기 Bcl 단백질이 Bcl-xL인 제약 조합물.

청구항 85

제78항에 있어서, 암이 t(14;18) 염색체 전위를 나타내는 것인 제약 조합물.

청구항 86

제69항에 있어서, 상기 화합물(들)이 비경구로 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 87

제69항에 있어서, 상기 화합물(들)이 근육내로, 정맥내로, 피하로, 경구로, 국소로 또는 비강내로 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 88

제69항에 있어서, 상기 화합물(들)이 전신으로 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 89

제69항에 있어서, 상기 환자가 포유동물인 제약 조성물.

청구항 90

제69항에 있어서, 상기 환자가 영장류인 제약 조성물.

청구항 91

제69항에 있어서, 상기 환자가 인간인 제약 조성물.

청구항 92

제78항에 있어서, 상기 화합물(들)이 비경구로 투여되는 것인 제약 조합물.

청구항 93

제78항에 있어서, 상기 화합물(들)이 근육내로, 정맥내로, 피하로, 경구로, 국소로 또는 비강내로 투여되는 것인 제약 조합물.

청구항 94

제78항에 있어서, 상기 화합물(들)이 전신으로 투여되는 것인 제약 조합물.

청구항 95

제78항에 있어서, 상기 환자가 포유동물인 제약 조합물.

청구항 96

제78항에 있어서, 상기 환자가 영장류인 제약 조합물.

청구항 97

제78항에 있어서, 상기 환자가 인간인 제약 조합물.

명세서

[0001] [관련 출원]

[0002] 본원은 둘 다 전문으로 도입되어 있는 2004년 6월 17일에 출원된 미국 가출원 제60/580,616호 및 2005년 3월 7일에 출원된 미국 가출원 제60/659,301호에 대한 우선권의 이익을 청구한다.

기술분야

[0003] 본 발명은 암 치료학 분야에 속한다. 구체적으로, 본 발명은 이속사졸리딘 유사체를 사용하여 종양 세포의 아포토시스 (apoptosis)를 촉진하는 암 치료학 분야에 속한다. 본 발명의 이속사졸리딘 화합물은 Bcl 단백질에 결합하여, Bcl 단백질을 발현하는 암 세포 및 종양 조직에서의 Bcl 항-아포토시스성 기능을 차단한다. 그러한 화합물 및 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물은 단독으로, 또는 화학요법약 또는 다른 약물과 조합하여 암성 질환의 치료에 사용될 수 있다.

배경기술

[0004] 아포토시스, 또는 세포예정사는 정상적인 배아학/해부학적 발생, 숙주 방어 및 종양형성의 억제에 중요하다. 아포토시스의 조절 결함은 세포분열 과정과 세포사 사이의 불균형으로부터 유래하는 암 및 많은 기타 인간 질환에 관련된다. Bcl-2는 원래는 t(14;18)을 갖는 B-세포 림프종의 염색체 과염점에서 확인되고, 아포토시스를 조절하는 점점 증대하는 단백질 족에 속한다 (문헌 [Gross, A; McDonnell, JM; Korsmeyer, S. J. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. Genes & Development 1999, 13, 1899-1911; Cory, S.; Huang, D. C. S.; Adams, J. M. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. Oncogene, 2003, 22, 8590-8607; Danial, N. N.; Korsmeyer, S. J. Cell death: Critical control points. Cell 2004, 116, 205-218; Chao, D. T.; Korsmeyer, S. J. Bcl-2 family: regulators of cell death. Annu. Rev. Immunol. 1998, 16, 395-419; Apoptosis, Christopher Potten, James Wilson, Cambridge University Press, 2004] 참조). Bcl-2 단백질 족은 Bcl-2 및 Bcl-xL과 같은 항-아포토시스성 분자, 및 Bax, Bak, Bid 및 Bad와 같은 전-아포토시스성 분자 둘 다를 포함한다. Bcl-2는 생리학적 세포사 메카니즘에 의해 유발되는 정상적 세포 전환을 막음으로써 암 세포 진행의 원인이 된다. Bcl-2의 과다발현은 유방암 및 많은 다른 형태의 암의 70%에서 관찰된다 (문헌 [Buolaniwini, J. K. Novel anticancer drug discovery. Curr. Opin. Chem. Biol. 1999, 3, 500-509] 참조). 또한, Bcl-2 단백질의 발현 수준은 광범위한 화학요법 약물 및 γ -방사선요법에 대한 내성과 상관관계가 있다 (문헌 [Reed, J. C.; Miyashita, T.; Takayama, S.; Wang, H.-G.; Sato, T.; Krajewski, S.; Aime-Sempe, C.; Bodrug, S.; Kitada, S.; Hanada, M. Bcl-2 family proteins: Regulators of cell-death involved in the pathogenesis of cancer and resistance to therapy. J. Cell. Biochem. 1996, 60, 23-32; Reed, J. C. Bcl-2 family proteins: strategies for overcoming chemoresistance in cancer. Advances in Pharmacology 1997, 41, 501-553; Strasser, A.; Huang, D. C. S.; Vaux, D. L. The role of the Bcl-2/ced-9 gene family in cancer and general implications of defects in cell death control for tumorigenesis and resistance to chemotherapy. Biochem. Biophys. Acta 1997, 1333, F151-F189; DiPaola, R. S.; Aisner, J. Overcoming Bcl-2- and p53-mediated resistance in prostate cancer. Semin. Oncol. 1999, 26, 112-116] 참조).

[0005] Bcl-2 단백질 족의 일원은 전-아포토시스성 (예컨대, Bax, Bak, Bid, Bim, Noxa, Puma) 및 항-아포토시스성 (예컨대, Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1) 기능을 갖는, 아포토시스의 주요 조절자를 나타낸다. 상기 군의 전- 및 항-아포토시스성 일원의 선택적 및 경쟁적 이량체화는 전-아포토시스성 자극을 받은 세포의 운명을 결정한다. 암에서의 Bcl-2 및 Bcl-xL의 명확한 역할이 완전히 이해되지는 않지만, Bcl-2 및 Bcl-xL이 정상적 세포 전환을 막음으로써 암 진행의 원인이 될 뿐만 아니라 현재의 암 치료에 대해 암 세포의 내성에서 역할을 한다는 것을 제시하는 여러 증거가 있다. Bcl-2 (Bcl-xL)의 실험적 과다발현은 암 세포가 광범위한 화학요법제 및 방사선에 대해 내성이 생기게 한다 (문헌 [Bcl-2 family proteins: Regulators of cell-death involved in the pathogenesis of cancer and resistance to therapy. J. Cell. Biochem. 1996, 60, 23-32; Reed, J. C.] 참조). Bcl-2 및/또는 Bcl-xL은 하기 제시되는 모든 종양의 50% 이상에서 과다발현된다 (문헌 [Wang, S.; Yang, D.; Lippman, M. E. Targeting Bcl-2 and Bcl-xL with nonpeptidic small-molecule antagonists. Seminars in Oncology, 2003, 5, 133-142] 참조).

[0006]

암 유형	Bcl-2 과다발현 (%)	Bcl-xL 과다발현 (%)
전립선	20-40	100
호르몬 내성	80-100	-
유방	60-80	40-60
비-소세포폐	20-40	-
소세포폐	60-80	-
결장직장	50-100	83

흑색종	65	90
다발골수종 (재발시)	-	77
두부 및 경부	13	52-75
췌장	23	90
간세포암종	-	80

[0007] 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 단일-쇄 항체를 사용한 Bcl-2 기능 조절의 생물학적 접근법은 종양 세포 약제민감성을 증진시킨다고 제시되어 있다 (문헌 [Ziegler, A.; Luedke, G. H.; Fabbro, D.; Altmann, K. H.; Stahel, R. A.; Zangemeister-Wittke, U. Induction of apoptosis in small-cell lung cancer cells by an antisense oligodeoxynucleotide targeting the Bcl-2 coding sequence. J. Natl. Cancer. Inst. 1997, 89, 1027-1036; Webb, A.; Cunningham, D.; Cotter, F.; Clarke, P. A.; Di Stefano, F.; Ross, P.; Corpo, M.; Dziwanowska, Z. Bcl-2 antisense therapy in patients with non-hodgkin lymphoma. Lancet 1997, 349, 1137-1141; Cotter, F. E. Phase I clinical and pharmacokinetic study of Bcl-2 antisense oligonucleotide therapy in patients with non-hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 2000, 18, 1812-1823; Piche, A.; Grim, J.; Rancourt, C.; Gomez-Navarro, J.; Reed, J. C.; Curiel, D. T. Modulation of Bcl-2 protein levels by an intracellular anti-Bcl-2 single-chain antibody increases drug-induced cytotoxicity in the breast cancer cell line MCF-7. Cancer Res. 1998, 58, 2134-2140] 참조).

[0008] Bcl-2 mRNA의 서열로의 혼성화를 위한 안티센스 올리고뉴클레오타이드 (G3139) (문헌 [Raynaud, F. I.; Orr, R. M.; Goddard, P. M.; Lacey, H. A.; Lancashire, H.; Judson, I. R.; Beck, T.; Bryan, B.; Cotter, F. E. Pharmacokinetics of G3139, a phosphorothioate oligodeoxynucleotide antisense to Bcl-2, after intravenous administration or continuous subcutaneous infusion to mice. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997, 281, 420-427] 참조)는 Bcl-2가 과다발현되는 인간 유방암 세포에서 Bcl-2 발현을 억제하고, 아포토시스를 유도하고, 세포 성장을 억제하는 것으로 제시되어 있다 (문헌 [Chen, H. X., Marchall, J. L., Trocky, N., Baidas, S., Rizvi, N., Ling, Y., Bhagava, P., Lippman, M. E., Yang, D., and Hayes, D. F. A Phase I study of Bcl-2 antisense G3139 (Genta) and weekly docetaxel in patients with advanced breast cancer and other solid tumors. Proceedings of American Society of Clinical Oncology, 2000] 참조). 중요하게는, 상승작용적 효과 및 완전한 종양 퇴화가 생체 내 G3139 및 도세탁셀과의 조합된 치료로 관찰되었다. 따라서, Bcl-2는 많은 형태의 암의 치료를 위한 신규 치료법의 개발에 있어 고도의 매력적인 표적을 나타낸다.

[0009] 치료제로서의 거대분자, 예컨대 올리고뉴클레오타이드, 단백질 및 폴리펩티드의 용도와 연관된 제한점은 낮은 경구 이용가능성, 낮은 생체 내 안정성 및 높은 가격을 포함한다. 보다 바람직한 치료약은 Bcl-2에 결합하여 암에서의 항-아포토시스성 기능을 차단하고 종양의 세포사를 촉진하는 비-펩티드 세포-침투성 소분자일 것이다.

[0010] 다양한 소분자는 Bcl-2의 기능을 억제한다고 제시되어 있다. 예를 들어, 아실 술폰아미드는 생화학 및 시험관 내 분석에서 Bcl-2 및 Bcl-xL의 기능을 억제한다고 제시되어 있다 (문헌 [Nature (2005) 435, 677-681] 참조). 그럼에도 불구하고, Bcl-2에 결합하여 암에서의 이의 항-아포토시스성 기능을 차단하고 종양의 세포사를 촉진하는 추가의 유기 소분자가 요구되고 있다. 본 발명은 그러한 요구를 만족시키며, 다른 관련 이점을 갖는다.

[0011] [발명의 요약]

[0012] 본 발명의 한 국면은 이속사졸리딘 화합물에 관한 것이다. 특정 경우, 이속사졸리딘 고리의 질소 원자는 치환된 아르알킬기에 결합된다. 특정 경우, 치환된 아르알킬기는 치환된 벤질기이다. 특정 경우, 이속사졸리딘 고리는 히드록시 메틸 또는 히드록시 에틸기로 치환된다. 특정 경우, 이속사졸리딘 고리는 히드록시 메틸 및 히드록시 에틸기로 치환된다. 특정 경우, 이속사졸리딘 고리는 아미드기로 치환된다. 본 발명은 추가로 상기-언급된 이속사졸리딘 화합물의 제약상 활성인 염을 제공한다. 본 발명의 다른 국면은 본 발명의 이속사졸리딘 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 다른 국면은 상기 화합물 또는 이의 제약상 활성인 염을 암을 치료하기 위해 단독으로 또는 다른 작용제와 조합하여 사용하는 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 종양 세포와 같은 포유류 세포의 병리학적 증식으로 특징지어지는 증상 (예컨대, 유방암 및 골수성 백혈병)을 앓는 포유동물 또는 인간에게 투여하여 상기 증상을 치료하는 것을 포함하는 치료학적 방법을 제공한다. 특정 경우, 본 발명의 화합물은 제약상 허용되는 담체와 함께 투여된다.

발명의 상세한 설명

- [0014] 본 발명은 일반적으로 암을 치료하는데 유용한 이속사졸리딘 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 이속사졸리딘 화합물은 하나 이상의 Bcl 단백질에 결합하여 Bcl 단백질을 발현하는 암 세포 및 종양 조직에서의 Bcl 항-아포토시스성 기능을 차단한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 특정 화합물은 항-아포토시스성 단백질의 Bcl-2 아족 중 단지 한 일원의 항-아포토시스 활성을 선택적으로 억제한다. 본 발명의 이속사졸리딘 화합물은 Bcl-관련 질환을 앓는 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 특정 경우, 본 발명의 이속사졸리딘 화합물은 암을 앓는 환자를 치료하기 위해 사용된다. 본 발명의 이속사졸리딘 화합물은 제약 조성물 형태로 환자에게 투여될 수 있다. 제약 조성물은 본 발명의 이속사졸리딘 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 특정 경우, 제약 조성물은 본 발명의 이속사졸리딘 화합물, 화학요법제 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 특정 경우, 화학요법제는 도세탁셀, 파클리탁셀, 시스플라틴, 5-FU, 독소루비신, 에피도도필로톡신, 캄포테신, 17-AAG 또는 시클로포스파미드이다.
- [0015] 이속사졸리딘 화합물의 합성
- [0016] 본 발명의 이속사졸리딘 화합물은 니트론과 알켄의 [3+2] 고리화첨가 반응을 사용하여 제조할 수 있다. 니트론 기질 및 알켄은 이속사졸리딘 중심부의 합성 후의 화학적 유도체화에 적합한 관능기를 함유할 수 있다. 특정 경우, 루이스 산이 반응에 첨가된다. 바람직한 실시양태에서, 루이스 산은 $Ti(Oi-Pr)_4$ 이다. 특정 경우, 반응 혼합물에 마이크로파 복사선을 가한다. 일반적으로, 대상 반응은 액체 반응 매질 중에서 수행되지만, 고체 지지체 상에서 수행될 수도 있다. 반응은 비양성자성 용매, 바람직하게는 반응 성분이 실질적으로 가용성인 것 중에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디글림, t-부틸 메틸 에테르, 테트라히드로푸란 등; 할로젠화 용매, 예컨대 클로로포름, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로벤젠, 사염화탄소 등; 지방족 또는 방향족 탄화수소 용매, 예컨대 벤젠, 자일렌, 톨루엔, 헥산, 펜탄 등; 에스테르 및 케톤, 예컨대 에틸 아세테이트, 아세톤 및 2-부타논; 극성 비양성자성 용매, 예컨대 아세토니트릴, 디메틸sulfoxide, 디메틸포름아미드, 피리딘 등을 포함하거나, 또는 2종 이상의 용매의 조합물을 포함한다. 반응은 다양한 온도에서 수행될 수 있다. 일반적으로, 보다 낮은 온도에서 수행되는 반응은 완료하는데 더 오래 걸릴 것이다. 특정 경우, 고리화첨가 반응은 약 15°C 내지 약 60°C 범위에서 수행된다. 특정 경우, 고리화첨가 반응은 약 15°C 내지 약 30°C 범위에서 수행된다. 특정 경우, 고리화첨가 반응은 약 실온에서 수행된다. 특정 경우, 고리화첨가 반응은 약 80°C 내지 약 150°C 범위에서 수행된다. 특정 경우, 고리화첨가 반응은 약 90°C 내지 약 120°C 범위에서 수행된다. 특정 경우, 고리화첨가 반응은 약 95°C 내지 약 105°C 범위에서 수행된다. 특정 경우, 고리화첨가 반응은 고체 지지체에 부착된 기질을 사용하여 수행된다. 이속사졸리딘 중심부의 합성 후, 이속사졸리딘 화합물은 당업계에 공지된 다양한 관능화 반응을 사용하여 유도체화될 수 있다. 대표적 예는 알케닐 할라이드 또는 아릴 할라이드와의 팔라듐 커플링 반응, 산화, 환원, 친핵체와의 반응, 친전자체와의 반응, 고리화반응, 보호기의 도입, 보호기의 제거 등을 포함한다.
- [0017] 생물학적 활성 분석
- [0018] 하기 시험관 내 결합 및 세포 분석이 세포 내의 Bcl-2에 결합하여 Bcl-2 기능을 억제하는 본 발명의 화합물의 활성 및 특이성을 측정하기 위해 사용될 수 있다.
- [0019] Bcl-2 결합 분석
- [0020] Bcl-2 및 Bcl-xL 결합은 공지된 다양한 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 이러한 한 분석법은 문헌 [Wang, J. -L.; Zhang, Z. -J.; Choksi, S.; Sjam. S.; Lu, Z.; Croce, C. M.; Alnemri, E. S.; Komgold, R.; Huang, Z. Cell permeable Bcl-2 binding peptides: a chemical approach to apoptosis induction in tumor cells. Cancer Res. 2000, 60, 1498-1502]에 기술된 형광 편광 (FP)을 사용한, 감광적 및 정량적 시험관 내 결합 분석 방법이다.
- [0021] 세포 기제 분석
- [0022] Bcl-2 단백질이 과다발현되는 암 세포의 세포-생존력을 억제하는 본 발명의 이속사졸리딘 화합물의 능력이 입증되었다. RL-세포가 본 발명의 이속사졸리딘 화합물에 노출되는 경우, 억제제는 약 100 μ M 내지 약 1 μ M의 IC₅₀ 값으로 알라마르 (Alamar) 블루 세포독성 분석에서 투약-의존 세포살해를 보여준다 (실시에 참조). Panc1 세포가 캄포테신과 조합된 본 발명의 이속사졸리딘 화합물에 노출되는 경우, 억제제는 약 100 μ M 내지 약 1 μ M의 IC₅₀ 값으로 프로피듐 요오다이드 배제 세포생존 분석에서 상승작용적 용량-의존적 세포살해를 보여준다 (실

시에 참조).

[0023] 단일 작용제로서의 Bcl-2 억제제는 비제한적으로, 유방암 (US 2003/0119894, 공개된 PCT 출원 WO 02/097053 및 WO 02/13833), 림프종 (문헌 [Nature (2005) 435, 677-681]), 소세포 폐암 (문헌 [Nature (2005) 435, 677-681]), 두부 및 경부 암 (공개된 PCT 출원 WO 02/097053) 및 백혈병 (공개된 PCT 출원 WO 02/13833)을 비롯한 다수의 암 세포주에 대해 활성인 것으로 제시되어 있다.

[0024] 다른 항암제 및 방사선과 조합된 Bcl-2 억제제는 비제한적으로, 유방암 (도세탁셀과 함께, 공개된 PCT 출원 WO 02/097053), 전립선암 (도세탁셀과 함께, 공개된 PCT 출원 WO 02/097053), 두부 및 경부 암 (도세탁셀과 함께, 공개된 PCT 출원 WO 02/097053) 및 비-소세포 폐암 (파클리탁셀과 함께, 문헌 [Nature (2005) 435, 677-681])을 비롯한 다수의 암 세포주에 대해 활성인 것으로 제시되어 있다. 상기 언급된 조합된 화학요법약 이외에, Bcl-2 단백질의 소분자 억제제는 비제한적으로, 에토포시드, 독소루비신, 시스플라틴, 파클리탁셀을 비롯한 다른 항암제 및 방사선과 함께 상승작용을 나타낸다 (문헌 [Nature (2005) 435, 677-681] 참조).

[0025] 요법 및 치료 방법

[0026] 본 발명은 추가로 암뿐만 아니라 다른 Bcl 매개 장애 또는 증상의 중증도를 치료하고 감소시키는 방법을 제공한다.

[0027] 본 발명의 화합물 및 조성물을 투여함으로써 치료될 수 있는 암 또는 종양성 질환 및 관련 장애는 비제한적으로 표 1에 열거된 것을 포함한다 (상기 장애의 검토를 위해, 문헌 [Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia] 참조).

표 1

[0028]

암 및 종양성 장애	
백혈병	
급성 백혈병	
급성 림프구성 백혈병	
급성 골수구성 백혈병	
골수모구성	
전골수구성	
골수단구성	
단구성	
적백혈병	
만성 백혈병	
만성 골수구성 (과립구성) 백혈병	
만성 림프구성 백혈병	
진성적혈구증가증	
림프종	
호지킨병	
비-호지킨병	
다발골수종	
발덴스트롬 마크로글로불린혈증	
중쇄병	
고형 종양	
육종 및 암종	
섬유육종	
점액육종	
지방육종	
연골육종	
골원성육종	
척삭종	
혈관육종	
림프관육종	
림프관내피육종	
윤활막종	
중피종	

유원종양
평활근육종
횡문근육종
대장암종
췌장암
유방암
난소암
전립선암
편평세포암종
기저세포암종
샘암종
한선암종
피지선암종
유두암종
유두모양샘암종
낭샘암종
수질암종
기관지원성암종
신세포암종
간암
담관암종
융모막암종
고환종
배아암종
윌름즈종양
자궁경부암
자궁암
고환종양
폐암종
소세포폐암종
방광암종
상피암종
신경아교종
별아교세포종
속질모세포종
두개인두종
뇌실막세포종
송과체종
혈관모세포종
청신경초종
희소돌기아교세포종
수막종
흑색종
신경모세포종
망막모세포종

[0029] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 비제한적으로 림프종 (바람직하게는 소포림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 외투세포 림프종, 또는 만성 림프구성 백혈병), 전립선암 (더 바람직하게는 호르몬 무감각성), 유방암 (바람직하게는 에스트로겐 수용체 양성), 신경모세포종, 결장직장암, 자궁내막암, 난소암, 폐암종 (바람직하게는 소세포), 간세포암종, 다발골수종, 두부 및 경부 암, 또는 고환성 암 (바람직하게는 생식세포)을 비롯한 암을 치료하기 위해 사용된다.

[0030] 화학요법 또는 방사선요법과 조합된 암의 치료

[0031] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본 발명의 화합물은 암 또는 종양성 질환을 치료하거나 예방하기 위해, 비제한적으로, 메토트렉세이트, 탁솔, 메르캅토포린, 티오구아닌, 히드록시우레아, 시타라빈, 시클로포스파미드, 이포

스파미드, 니트로소우레아, 시스플라틴, 카르보플라틴, 미토마이신, 다카르바진, 프로카르비진, 에토포시드, 프레드니솔론, 텍사메타손, 시타르빈, 캄파테신, 블레오마이신, 독소루비신, 이다루비신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 플리카마이신, 미톡산트론, 아스파라기나제, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 파클리탁셀 및 도세탁셀을 비롯한 하나 이상의 항암 화학요법제와 조합하여 사용된다. 바람직한 실시양태에서, 하나 이상의 본 발명의 화합물은 암 또는 중양성 질환을 치료하거나 예방하기 위해, 비제한적으로 표 2에 나타난 것을 비롯한 하나 이상의 화학요법약 또는 다른 항암제와 조합하여 사용된다.

표 2

[0032]

화학요법약 및 다른 항암제	
방사선:	γ -방사선
<u>알킬화제</u>	
질소 머스타드:	시클로포스파미드 이포스파미드 트로포스파미드 클로람부실 에스트라머스틴 멜팔란
니트로소우레아:	카르머스틴 (BCNU) 로머스틴 (CCNU)
알킬술포네이트:	부술판 트레오술판
트리아젠:	다카르바진
백금 함유 화합물:	시스플라틴 카르보플라틴 옥사플라틴
<u>식물성 알칼로이드</u>	
빈카 알칼로이드:	빈크리스틴 빈블라스틴 빈데신 비노렐빈
탁소이드:	파클리탁셀 도세탁셀
<u>DNA 토포이소머라제 억제제</u>	
에피도도필린:	에토포시드 테니포시드 토포테칸 9-아미노캄포테신 캄포 이리노테칸 크리스나톨
<u>미토마이신</u>	
미토마이신 C:	미토마이신 C
<u>항-대사물</u>	
<u>항-폴린산제</u>	
DHFR 억제제:	메토틱렉세이트 트리메트렉세이트
IMP 탈수소효소 억제제:	미코페놀산 티아조푸린 리바비린 EICAR
리보뉴클로티드 환원효소 억제제:	히드록시우레아 데페록사민
<u>피리미딘 유사체</u>	

우라실 유사체:	5-플루오로우라실 플록수리딘 독시플루리딘 라티트렉세드 카페시타빈
시토신 유사체:	시타라빈 (아라 C) 시토신 아라비노시드 플루다라빈
퓨린 유사체:	메르캅토피린 티오구아닌
<u>호르몬요법</u>	
<u>수용체 길항제</u>	
항-에스트로겐:	타목시펜 랄록시펜 메게스트롤
LHRH 효능제:	고세렐린 류프롤리드 아세테이트
항-안드로겐:	플루타미드 비칼루타미드
<u>레티노이드/텔로이드</u>	
비타민 D3 유사체:	EB 1089 CB 1093 KH 1060
광역학요법:	베르토포르핀 (BPD-MA) 프탈로시아닌 광감작제 Pc4 디메톡시-히포크렐린 A (2BA-2-DMHA)
시토킨:	인터페론 α 인터페론 γ 종양 괴사 인자
<u>기타</u>	
이소프레닐화 억제제:	로바스타틴
도파민성 신경독:	1-메틸-4-페닐피리디늄 이온
세포주기 억제제:	스타우로스포린
악티노마이신:	악티노마이신 D 닥티노마이신
블레오마이신:	블레오마이신 A2 블레오마이신 B2 페플로마이신
안트라시클린:	다우노루비신 독소루비신 (아드리아마이신) 이다루비신 에피루비신 피라루비신 조루비신 미톡산트론
MDR 억제제:	베라파밀
Ca ²⁺ ATPase 억제제:	탐시가르긴
항체:	아바스틴 에르비투스 리톡산

기타:	프레드니솔론 이마티닙 탈리도미드 레날리도미드 보르테조미브 젬시타빈 에플로티닙 제피티닙 소라페닙 수티닙
-----	---

- [0033] 화학요법제 및/또는 방사선요법은 당업계에 익히 공지된 치료학적 프로토콜에 따라 투여될 수 있다. 화학요법제 및/또는 방사선요법의 투여는 치료될 질환 및 그러한 질환에서의 화학요법제 및/또는 방사선요법의 공지된 효과에 따라 달라질 수 있다는 것이 당업계의 숙련자에게 명백할 것이다. 또한, 숙련된 임상학자의 지식에 따라, 치료학적 프로토콜 (예컨대, 투여량 및 투여 횟수)은 환자에서의 투여되는 치료제 (즉, 항종양제 또는 방사선)의 관찰 효과, 및 투여되는 치료제에 대한 질환의 관찰 반응성을 고려하여 변화될 수 있다.
- [0034] 또한, 일반적으로, 본 발명의 화합물 및 화학요법제는 동일한 제약 조성으로 투여되어야 하는 것은 아니며, 상이한 물리적 및 화학적 특성 때문에 상이한 경로로 투여되어야 한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 양호한 혈액 수준을 생성하고 유지하기 위해 정맥내로 투여될 수 있는 반면, 화학요법제는 경구로 투여될 수 있다. 가능한 경우, 동일한 제약 조성물로의 투여 방식 및 투여 타당함의 결정은 숙련된 임상학자의 지식 내에 있다. 초기 투여는 당업계에 공지된 확립된 프로토콜에 따라 이루어진 다음, 관찰 효과를 기초로 하여 투여량, 투여 방식 및 투여 횟수가 숙련된 임상학자에 의해 변형될 수 있다.
- [0035] 화학요법제 또는 방사선의 특정 선택은 환자의 증상에 관한 주치의의 진단 및 판단, 및 적절한 치료 프로토콜에 따라 달라질 것이다.
- [0036] 본 발명의 화합물, 및 화학요법제 및/또는 방사선은 증식성 질환의 본질, 환자의 상태, 및 본 발명의 화합물과 함께 (즉, 단일 치료 프로토콜 내에서) 투여되는 화학요법제 및/또는 방사선의 실제 선택에 따라, 일제히 (예컨대, 동시에, 본질적으로는 동시 또는 동일 치료 프로토콜 내) 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0037] 본 발명의 화합물, 및 화학요법제 및/또는 방사선이 동시에 또는 본질적으로 동시에 투여되지 않는 경우, 본 발명의 화합물, 및 화학요법제 및/또는 방사선의 최적의 투여 순서는 서로 다른 종양에서 상이할 수 있다. 따라서, 특정 경우, 본 발명의 화합물이 먼저 투여된 후 화학요법제 및/또는 방사선이 투여될 수 있고; 다른 경우, 화학요법제 및/또는 방사선이 먼저 투여된 후, 본 발명의 화합물이 투여될 수 있다. 이러한 교대 투여는 단일 치료 프로토콜 동안에 반복될 수 있다. 치료 프로토콜 동안에 각각의 치료제의 투여 순서 및 투여 반복 횟수의 결정은 치료될 질환 및 환자의 상태 평가 후 숙련된 의사의 지식 내에 있다. 예를 들어, 특히 세포독성제인 경우, 화학요법제 및/또는 방사선이 먼저 투여된 다음, 유리한 결정으로는, 치료 프로토콜이 완료될 때까지 본 발명의 화합물의 투여 후의 화학요법제 및/또는 방사선의 투여에 의해 치료가 계속될 수 있다.
- [0038] 따라서, 경험 및 지식에 따라, 개원의는 치료를 진행시키면서 각 환자의 필요에 따른 치료 성분 (치료제, 즉, 본 발명의 화합물, 화학요법제 또는 방사선)의 투여에 대한 각각의 프로토콜을 변형시킬 수 있다.
- [0039] 정의
- [0040] 편의를 위해, 명세서, 실시예 및 첨부된 청구의 범위에 사용되는 특정 용어를 여기에 나타내었다.
- [0041] 용어 "공-투여" 및 "공-투여하는"은 치료제가 동일한 시간에서 어느 정도 환자에 존재하는 한, 동시 투여 (동일한 시간에서 2개 이상의 치료제의 투여) 및 시간 변화 투여 (추가 치료제(들)의 투여 시간과 다른 시간에서 하나 이상의 치료제의 투여) 둘 다를 의미한다.
- [0042] 본원에 사용되는 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헤테로원자는 보론, 질소, 산소, 인, 황 및 셀레늄이다.
- [0043] 용어 "알킬"은 직쇄 알킬기, 분지쇄 알킬기, 시클로알킬 (지환족)기, 시클로알킬로 치환된 알킬기 및 알킬로 치

환된 시클로알킬기를 비롯한, 포화 지방족 기의 라디칼을 의미한다. 바람직한 실시양태에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 이의 주쇄에 30개 이하의 탄소 원자 (예컨대, 직쇄의 경우 C_1-C_{30} , 분지쇄의 경우 C_3-C_{30}), 더 바람직하게는 20개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 마찬가지로, 바람직한 시클로알킬은 이의 고리 구조에 3 내지 10개의 탄소 원자, 더 바람직하게는 고리 구조에 5, 6 또는 7개의 탄소를 갖는다.

[0044] 탄소 수가 달리 명시되지 않는다면, 본원에 사용되는 "저급 알킬"은 상기 정의한 바와 같은 알킬기를 의미하지만, 이의 주쇄 구조에 1 내지 10개의 탄소, 더 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 마찬가지로, "저급 알케닐" 및 "저급 알키닐"은 유사한 쇠 길이를 갖는다. 바람직한 알킬기는 저급 알킬이다. 바람직한 실시양태에서, 알킬로서 본원에 명시되는 치환체는 저급 알킬이다.

[0045] 본원에 사용되는 용어 "할로알킬"은 1개 내지 모든 수소가 어디에서든 할라이드로 대체된 알킬기를 의미한다. "퍼할로알킬"은 수소 전부가 할라이드로 대체된 경우이다.

[0046] 본원에 사용되는 용어 "아르알킬"은 아릴기 (예컨대, 방향족 또는 헤테로방향족 기)로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0047] 용어 "알케닐" 및 "알키닐"은 각각 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합을 함유하는 것을 제외하고는, 길이 및 가능한 치환에 있어 상기 기술된 알킬과 유사한 불포화 지방족 기를 의미한다.

[0048] 본원에 사용되는 용어 "아릴"은 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함할 수 있는 5-, 6- 및 7-원 단일-고리 방향족 기, 예를 들어 벤젠, 안트라센, 나프탈렌, 피렌, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다. 고리 구조에 헤테로원자를 갖는 상기 아릴기는 또한 "아릴 헤테로사이클" 또는 "헤테로방향족 물질"로서 언급될 수 있다. 방향족 고리는 하나 이상의 고리 위치에서 상기 기술된 바와 같은 치환체, 예를 들어 할로젠, 아지드, 알킬, 아르알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록실, 알콕실, 아미노, 니트로, 술프히드릴, 이미노, 아미도, 포스포네이트, 포스피네이트, 카르보닐, 카르복실, 실릴, 에테르, 알킬티오, 술포닐, 술포아미도, 케톤, 알데히드, 에스테르, 헤테로시클릴, 방향족 또는 헤테로방향족 잔기, $-CF_3$, $-CN$ 등으로 치환될 수 있다. 용어 "아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리 (고리는 "융합된 고리"임)에 공통적인 2개 이상의 시클릭 고리를 가지고, 여기서, 고리 중 적어도 하나는 방향족인, 예컨대, 다른 시클릭 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴 및/또는 헤테로시클릴일 수 있는 폴리시클릭 고리계를 포함한다.

[0049] 용어 오르토, 메타 및 파라는 각각 1,2-, 1,3- 및 1,4-이치환된 벤젠에 적용한다. 예를 들어, 명칭 1,2-디메틸벤젠과 오르토-디메틸벤젠은 동의어이다.

[0050] 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭기"는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 10-원 고리, 더 바람직하게는 3- 내지 7-원 고리 구조를 의미한다. 헤테로사이클은 또한 폴리사이클일 수 있다. 헤테로시클릴기는 예를 들어, 티오펜, 티안트렌, 푸란, 피란, 이소벤조푸란, 크로멘, 크산텐, 페녹사티인, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 이소티아졸, 이속사졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 인다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카르바졸, 카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 피리미딘, 페난트롤린, 페나진, 페나르사진, 페노티아진, 푸라잔, 페녹사진, 피롤리딘, 옥솔란, 티올란, 옥사졸, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 락톤, 락탐, 예컨대 아제티딘 및 피롤리딘은, 술탐, 술톤 등을 포함한다. 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 위치에서 상기 기술된 바와 같은 치환체, 예를 들어 할로젠, 알킬, 아르알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록실, 아미노, 니트로, 술프히드릴, 이미노, 아미도, 포스포네이트, 포스피네이트, 카르보닐, 카르복실, 실릴, 에테르, 알킬티오, 술포닐, 케톤, 알데히드, 에스테르, 헤테로시클릴, 방향족 또는 헤테로방향족 잔기, $-CF_3$, $-CN$ 등으로 치환될 수 있다.

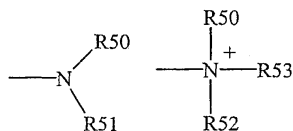
[0051] 용어 "폴리시클릴" 또는 "폴리시클릭기"는 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리 (예컨대, 고리는 "융합된 고리"임)에 공통적인 2개 이상의 고리 (예컨대, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴 및/또는 헤테로시클릴)를 의미한다. 인접하지 않은 원자를 통해 결합된 고리는 "가교된" 고리로 지칭된다. 폴리사이클의 고리 각각은 상기 기술된 바와 같은 치환체, 예를 들어 할로젠, 알킬, 아르알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록실, 아미노, 니트로, 술프히드릴, 이미노, 아미도, 포스포네이트, 포스피네이트, 카르보닐, 카르복실, 실릴, 에테르, 알킬티오, 술포닐, 케톤, 알데히드, 에스테르, 헤테로시클릴, 방향족 또는 헤테로방향족 잔기, $-CF_3$, $-CN$ 등으로 치환될 수 있다.

[0052] 본원에 사용되는 용어 "니트로"는 $-NO_2$ 를 의미하고; 용어 "할로젠"은 $-F$, $-Cl$, $-Br$ 또는 $-I$ 를 명시하고; 용어

"술프히드릴"은 -SH를 의미하고; 용어 "히드록실"은 -OH를 의미하고; 용어 "술포닐"은 -SO₂-를 의미한다.

[0053]

용어 "아민" 및 "아미노"는 당업계에서 인지되어 있으며, 비치환 및 치환된 아민 둘 다, 예컨대 하기 화학식으로 나타내어질 수 있는 잔기를 의미한다:



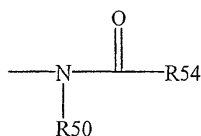
[0054]

[0055]

상기 식에서, R50, R51 및 R52는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, -(CH₂)_m-R61을 나타내거나, 또는 취해진 R50 및 R51은 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성하고; 여기서, R61은 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클 또는 폴리사이클을 나타내고, m은 0, 또는 1 내지 8 범위의 정수이다. 특정 실시양태에서, R50 또는 R51 중 하나만이 카르보닐일 수 있다 (예컨대, R50, R51 및 질소는 함께 이미드를 형성하지 않는다). 다른 실시양태에서, R50 및 R51 (및 임의로 R52)은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐 또는 -(CH₂)_m-R61을 나타낸다. 따라서, 용어 "알킬아민"은 이에 부착된 치환 또는 비치환된 알킬을 갖는, 즉, R50 및 R51 중 적어도 하나는 알킬기인 상기 정의한 바와 같은 아민기를 포함한다.

[0056]

용어 "아실아미노"는 당업계에서 인지되어 있으며, 하기 화학식으로 나타내어질 수 있는 잔기를 의미한다:



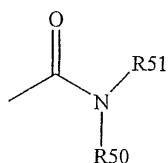
[0057]

[0058]

상기 식에서, R50은 상기 정의한 바와 같고, R54는 수소, 알킬, 알케닐 또는 -(CH₂)_m-R61 (여기서, m 및 R61은 상기 정의한 바와 같음)을 나타낸다.

[0059]

용어 "아미도"는 아미노-치환된 카르보닐로서 당업계에서 인지되어 있으며, 하기 화학식으로 나타내어질 수 있는 잔기를 포함한다:



[0060]

[0061]

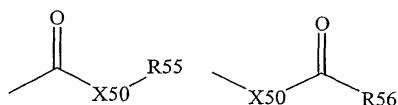
상기 식에서, R50 및 R51은 상기 정의한 바와 같다. 본 발명에서 아미드의 특정 실시양태는 불안정할 수 있는 이미드를 포함하지 않을 것이다.

[0062]

용어 "알킬티오"는 이에 부착된 황 라디칼을 갖는 상기 정의한 바와 같은 알킬기를 의미한다. 특정 실시양태에서, "알킬티오" 잔기는 -S-알킬, -S-알케닐, -S-알키닐 및 -S-(CH₂)_m-R61 (여기서, m 및 R61은 상기 정의한 바와 같음) 중 하나로써 나타내어진다. 대표적인 알킬티오기는 메틸티오, 에틸티오 등을 포함한다.

[0063]

용어 "카르복실"은 당업계에서 인지되어 있으며, 하기 화학식으로 나타내어질 수 있는 잔기를 포함한다:



[0064]

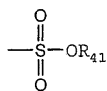
[0065]

상기 식에서, X50은 결합이거나, 또는 산소 또는 황을 나타내고, R55 및 R56은 수소, 알킬, 알케닐, -(CH₂)_m-R61 (여기서, m 및 R61은 상기 정의한 바와 같음), 또는 제약상 허용되는 염을 나타낸다. X50이 산소이고, R55 또는 R56이 수소가 아닌 경우, 화학식은 "에스테르"를 나타낸다. X50이 산소이고, R55가 상기 정의한 바와 같은 경우, 잔기는 본원에서 카르복실기로서 언급되고, 특히 R55가 수소인 경우, 화학식은 "카르복실산"을 나타낸다. X50이 산소이고, R56이 수소인 경우, 화학식은 "포르메이트"를 나타낸다. 일반적으로, 상기 화학식의 산소 원자가 황으로 대체되는 경우, 화학식은 "티올카르보닐"기를 나타낸다. X50이 황이고, R55 또는 R56이 수소

가 아닌 경우, 화학식은 "티올에스테르"를 나타낸다. X50이 황이고, R55가 수소인 경우, 화학식은 "티올카르복실산"을 나타낸다. X50이 황이고, R56이 수소인 경우, 화학식은 "티올포르메이트"를 나타낸다. 반면, X50이 결합이고, R55가 수소가 아닌 경우, 상기 화학식은 "케톤"기를 나타낸다. X50이 결합이고, R55가 수소인 경우, 상기 화학식은 "알데히드"기를 나타낸다.

[0066] 본원에 사용되는 용어 "알콕실" 또는 "알콕시"는 이에 부착된 산소 라디칼을 갖는 상기 정의한 바와 같은 알킬기를 의미한다. 대표적인 알콕실기는 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, tert-부톡시 등을 포함한다. "에테르"는 산소에 의해 공유결합으로 결합된 2개의 탄화수소이다. 따라서, 알킬이 에테르가 되게 하는 알킬의 치환체는 -O-알킬, -O-알케닐, -O-알키닐, -O-(CH₂)_m-R₈ (여기서, m 및 R₈은 상기 기술됨) 중 하나로 나타내어질 수 있는 것과 같은 알콕실이거나 또는 이와 유사하다.

[0067] 용어 "술포네이트"는 당업계에서 인지되어 있으며, 하기 화학식으로 나타내어질 수 있는 잔기를 포함한다:



[0068]

[0069] 상기 식에서, R₄₁은 전자쌍, 수소, 알킬, 시클로알킬 또는 아릴이다.

[0070] 용어 트리플릴, 토실, 메실 및 노나플릴은 당업계에 인지되어 있으며, 각각 트리플루오로메탄술포닐, p-톨루엔술포닐, 메탄술포닐 및 노나플루오로부탄술포닐기를 의미한다. 용어 트리플레이트, 토실레이트, 메실레이트 및 노나플레이트는 당업계에 인지되어 있으며, 각각 트리플루오로메탄술포네이트 에스테르, p-톨루엔술포네이트 에스테르, 메탄술포네이트 에스테르 및 노나플루오로부탄술포네이트 에스테르 관능기 및 상기 기를 함유한 분자를 의미한다.

[0071] 용어 "카르바모일"은 R 및 R'이 독립적으로 H, 지방족 기, 아릴기 또는 헤테로아릴기인 -O(C=O)NRR'을 의미한다.

[0072] 용어 "알킬아미노"는 R이 알킬기인 -NHR을 의미한다.

[0073] 용어 "디알킬아미노"는 R 및 R' 둘 다 알킬기인 -NRR'을 의미한다.

[0074] 용어 "히드록시알킬"은 R이 지방족 기인 -R-OH를 의미한다.

[0075] 용어 "아미노알킬"은 R이 지방족 기인 -R-NH₂를 의미한다.

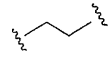
[0076] 용어 "알킬아미노알킬"은 R 및 R' 둘 다 지방족 기인 -R-NH-R'을 의미한다.

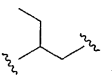
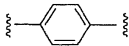
[0077] 용어 "디알킬아미노알킬"은 R, R' 및 R"이 지방족 기인 -R-N(R')-R"을 의미한다.

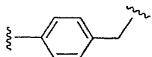
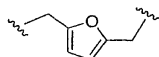
[0078] 용어 "아릴아미노알킬"은 R이 지방족 기이고 R'이 아릴기인 -R-NH-R'을 의미한다.

[0079] 용어 "옥소"는 카르보닐 산소 (=O)를 의미한다.

[0080] 본원에 사용되는 용어 "이중라디칼" 또는 "2가의"는 상호교환하여 사용되며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬아미노, 알콕실, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아르

알킬기로부터의 임의의 일련의 이가 기를 의미한다. 예를 들어,  는 2가의 알킬 또는 알킬 이중라디칼

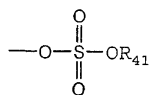
이고;  도 2가의 알킬 또는 알킬 이중라디칼이고;  는 2가의 아릴 또는 아릴

이중라디칼이고;  는 2가의 아르알킬 또는 아르알킬 이중라디칼이고;  는 2가의 (알킬)헤테로아르알킬 또는 (알킬)헤테로아르알킬 이중라디칼이다.

[0081] 약어 Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts 및 Ms는 각각 메틸, 에틸, 페닐, 트리플루오로메탄술포닐, 노나플루오로부탄술포닐, p-톨루엔술포닐 및 메탄술포닐을 나타낸다. 당업계의 통상적인 기술을 갖는 유기 화학자에 의해 사용되는 약어의 보다 포괄적인 목록은 문헌 [Journal of Organic Chemistry]의 각 권의 제1장에 나타나고, 이 목록은 전형적으로 약어의 표준 목록 (Standard List of Abbreviations)이라는 표제의 표에 제시되어 있다. 상기 목록에

포함된 약어 및 당업계의 통상적인 기술을 갖는 유기 화학자에 의해 사용되는 모든 약어는 이에 의해 참고로 도입된다.

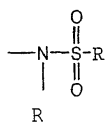
[0082] 용어 "술페이트"는 당업계에 인지되어 있으며, 하기 화학식으로 나타내어질 수 있는 잔기를 포함한다:



[0083]

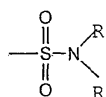
[0084] 상기 식에서, R₄₁은 상기 정의한 바와 같다.

[0085] 용어 "술포닐아미노"는 당업계에 인지되어 있으며, 하기 화학식으로 나타내어질 수 있는 잔기를 포함한다:



[0086]

[0087] 용어 "술포모일"은 당업계에 인지되어 있으며, 하기 화학식으로 나타내어질 수 있는 잔기를 포함한다:



[0088]

[0089] 본원에 사용되는 용어 "술포닐"은 하기 화학식으로 나타내어질 수 있는 잔기를 의미한다:



[0090]

[0091] 상기 식에서, R₄₄는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0092] 본원에 사용되는 용어 "술포시도"는 하기 화학식으로 나타내어질 수 있는 잔기를 의미한다:



[0093]

[0094] 상기 식에서, R₄₄는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아르알킬 또는 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0095] "셀레노알킬"은 이에 부착된 치환된 셀레노기를 갖는 알킬기를 의미한다. 알킬 상에 치환될 수 있는 예시적인 "셀레노에테르"는 -Se-알킬, -Se-알케닐, -Se-알키닐 및 -Se-(CH₂)_m-R₇ (여기서, m 및 R₇은 상기 정의한 바와 같음) 중 하나로부터 선택된다.

[0096] 유사 치환이 알케닐 및 알키닐기에 이루어져, 예를 들어, 아미노알케닐, 아미노알키닐, 아미도알케닐, 아미도알키닐, 이미노알케닐, 이미노알키닐, 티오알케닐, 티오알키닐, 카르보닐-치환된 알케닐 또는 알키닐을 생성할 수 있다.

[0097] 본원에 사용되는 각각의 표현, 예컨대 알킬, m, n 등의 정의는 임의의 구조에서 1회 이상 일어나는 경우, 동일한 구조의 다른 곳에서의 이의 정의와 독립적인 것으로 한다.

[0098] "치환" 또는 "으로 치환된"은 상기 치환이 치환된 원자 및 치환체의 허용된 원자에 따르고, 치환이 안정한 화합물을 야기한다는, 예컨대 재배열, 고리화, 제거 등과 같은 것에 의한 변형을 자발적으로 겪지 않는다는 함축적 조건을 포함한다.

[0099] 본원에 사용되는 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환체를 포함하는 것으로 고려된다. 일반적인 국면에서, 허용가능한 치환체는 유기 화합물의 아시클릭 및 시클릭, 분지형 및 비-분지형, 카르보시클릭 및 헤테로시클릭, 방향족 및 비-방향족 치환체를 포함한다. 예시적인 치환체는, 예를 들어, 본원 상기에 기술된 것을 포함한다. 허용가능한 치환체는 하나 이상일 수 있고, 적절한 유기 화합물에 대해 동일하거나 상이할 수 있

다. 본 발명의 목적을 위해, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환체 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키는 본원에 기술된 유기 화합물의 임의의 허용가능한 치환체를 가질 수 있다. 본 발명은 유기 화합물의 허용가능한 치환체에 의해 어떠한 방식으로든 제한되는 것으로 하지 않는다.

[0100] 본원에 사용되는 어구 "보호기"는 목적하지 않는 화학적 변형으로부터 잠재적으로 반응성인 관능기를 보호하는 일시적 치환체를 의미한다. 이러한 보호기의 예는 카르복실산의 에스테르, 알코올의 실릴 에테르, 및 알데히드 및 케톤 각각의 아세탈 및 케탈을 포함한다. 보호기 화학의 분야는 문헌 [Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991]에서 검토된다. 본 발명의 화합물의 보호된 형태는 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0101] 본 발명의 특정 화합물은 특정 기하 또는 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 시스- 및 트랜스-이성질체, R- 및 S-거울상이성질체, 부분입체이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 이의 라세미 혼합물, 및 이의 다른 혼합물을 비롯한, 본 발명의 범위 내에 해당하는 모든 상기 화합물을 고려한다. 추가의 비대칭 탄소 원자가 알킬기와 같은 치환체에 존재할 수 있다. 상기 모든 이성질체 및 이의 혼합물은 본 발명에 포함되는 것으로 한다.

[0102] 예를 들어, 본 발명의 화합물의 특정 거울상이성질체가 요구되는 경우, 이는 비대칭 합성으로 또는 키랄 보조물과의 유도로 제조할 수 있으며, 생성된 부분입체이성질체 혼합물을 분리하고, 보조기를 절단하여 순수한 목적하는 거울상이성질체를 제공할 수 있다. 별법으로, 분자가 아미노와 같은 염기성 관능기 또는 카르복실과 같은 산성 관능기를 함유하는 경우, 부분입체이성질체 염을 적절한 광학적으로 활성인 산 또는 염기로 형성한 다음, 이렇게 형성된 부분입체이성질체를 당업계에 익히 공지된 분별 결정화 또는 크로마토그래피 수단으로 분할하여 후속적으로 순수한 거울상이성질체를 회수한다.

[0103] 상기 기술된 화합물의 고려되는 등가물은 치환체의 하나 이상의 단순 변화가 시그마 수용체에 결합하는 화합물의 효능에 악영향을 나타내지 않게 하는, 이에 대해 다르게 상응하고 이의 동일한 일반적 특성을 갖는 (예컨대, 진통제로서 기능하는) 화합물을 포함한다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 예를 들어, 손쉽게 입수가 가능한 출발 물질, 시약 및 통상적인 합성 절차를 사용하여, 하기 기술되는 반응식에 예시된 방법 또는 이의 변형으로 제조할 수 있다. 상기 반응에서, 그 자체가 공지되어 있지만 여기에 언급되지 않은 변형법을 사용하는 것이 또한 가능하다.

[0104] 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 문헌 [Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87]의 커버 안쪽에 따라 확인된다.

[0105] 본원에 사용되는 용어 "대상체"는 치료, 관찰 및/또는 실험의 대상인 동물, 전형적으로 포유동물 또는 인간을 의미한다. 용어가 화합물 또는 약물 투여에 관련하여 사용되는 경우, 대상체는 치료, 관찰, 및/또는 화합물 또는 약물 투여의 대상이다.

[0106] 본원에 사용되는 용어 "치료 유효량"은 연구원, 의사, 임상학자 또는 의사에 의해 탐구되고 있는, 세포 배양, 조직계, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의약적 반응을 이끌어내고, 치료될 질환, 상태 또는 장애의 증상의 완화를 포함하는 활성 화합물 또는 제약 제제의 양을 의미한다. 본 발명에서, 그러한 양은 세포 내의 bcl-2에 결합하여 적어도 그 단백질의 항-아포토시스 활성의 일부를 억제하기에 충분할 것이다. 그러한 양은 환자에 치료학적 효능을 제공하기에 충분할 수 있거나, 또는 다른 항암제로의 치료에 대해 세포를 민감하게 하는 역할을 할 수 있다.

[0107] 용어 "조성물"은 명시된 양의 명시된 성분을 포함하는 생성물, 및 명시된 양의 명시된 성분의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 유래한 임의의 생성물을 포함하는 것으로 한다.

[0108] 용어 "제약상 허용되는 담체"는 화합물의 목적하는 투여 형태를 제조하는데 사용되는 매질을 의미한다. 제약상 허용되는 담체는 하나 이상의 용매, 희석제 또는 다른 액체 비히클; 분산액 또는 현탁액 보조제; 표면활성제; 등장성 작용제; 증점제 또는 유화제; 보존제; 고체 결합제; 윤활제 등을 포함할 수 있다. 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Fifteenth Edition, E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975] 및 [Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, A. H. Kibbe ed., American Pharmaceutical Assoc. 2000]에 제약 조성물을 제제화하는데 사용되는 다양한 담체, 및 이의 제조에 대한 공지된 기법이 기재되어 있다.

[0109] 어구 "Bcl-매개 장애" 및 "Bcl 단백질을 발현하는 세포에 의해 매개되는 장애"는 Bcl 단백질이 역할을 하는 병

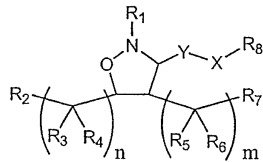
리학적 질환 및 증상을 의미한다. 상기 역할은 병리학적 증상에 직접적으로 관련될 수 있거나 또는 상기 증상에 간접적으로 관련될 수 있다. 상기 부류의 증상에 대한 공통적인 특징은 Bcl 단백질의 활성화, 이의 기능 또는 이와 연관된 것을 억제함으로써 증상이 개선될 수 있다는 점이다.

[0110] 본원에 사용되는 용어 "Bcl" 및 "Bcl 단백질"은 하나 이상의 항-아포토시스성 단백질의 Bcl-2, Bcl-w, Mcl-1, Bcl-xL, A1, Bfl1, Bcl-B, B00/DIVA, 및 이들의 동종을 포함하는 것으로 한다.

[0111] 본 발명의 화합물

[0112] 본 발명의 한 국면은 화학식 1로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 관한 것이다.

화학식 1



[0113]

상기 식에서,

[0114]

Y는 $-C(R_9)_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ 또는 $-C(=NR_{10})-$ 이고;

[0115]

X는 $-N(R_{11})-$, 임의로 치환된 페닐기 또는 결합이고;

[0116]

X'는 각각의 경우 독립적으로 O, $N(R_{10})$ 또는 S를 나타내고;

[0117]

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0118]

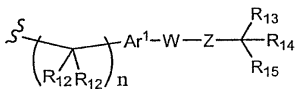
n은 각각의 경우 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타내고;

[0119]

R_1 은 알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬이거나, 또는 화학식 1a를 가지거나

[0120]

화학식 1a



[0121]

[상기 식에서,

[0122]

R_{12} 는 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 아르알킬을 나타내고; 여기서, 임의의 2개의 R_{12} 는 공유 결합에 의해 연결될 수 있고;

[0123]

Ar^1 은 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 아릴이거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴이고;

[0124]

W는 결합이거나, 또는 2개의 알킬, 알케닐 또는 알키닐 쇠이고;

[0125]

Z는 결합, $-(C(R_{12})_2)_n-$ 또는 $-X'(C(R_{12})_2)_n-$ 이고;

[0126]

R_{13} 및 R_{14} 는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 또는 $-A^1-A^2-A^3$ 이거나, 또는 함께 취해진 R_{13} 및 R_{14} 는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성하거나, 또는 R_{15} 와 함께 취해진 R_{13} 및 R_{14} 는 시클로알케닐 고리, 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

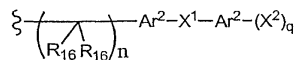
[0127]

R_{15} 는 할라이드, 히드록실, 알콕실, 아릴, 아릴옥시, 아실옥시, $-N(R_{10})_2$, 아실아미노, 아르알킬, 니트로, 아실티오, 카르복사미드, 카르복실, 니트릴, $-COR_{10}$, $-CO_2R_{10}$, $-N(R_{10})CO_2R_{10}$, $-OC(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})SO_2R_{19}$,

[0128]

$-N(R_{10})C(X')N(R_{19})_2$, $-N(R_{10})(C(R_9)_2)_n-A^1-A^2-A^3$, $-(C(R_9)_2)_n$ -할로젠 또는 $-CH_2O$ -헤테로시클릴이거나, 또는 R_{13} 및 R_{14} 와 함께 취해진 R_{15} 는 시클로알케닐 고리, 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리를 형성함]; 또는 R_1 또는 R_{15} 는 각각 독립적으로 화학식 1b로 나타내어지고

화학식 1b



[0129]

[상기 식에서,

[0130]

R_{16} 은 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할라이드, 히드록실, 알콕실, 아릴옥시, 아실옥시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아실아미노, 아르알킬아미노, 니트로, 아실티오, 카르복시아미드, 카르복실, 니트릴, $-COR_{10}$, $-CO_2R_{10}$, $-N(R_{10})CO_2R_{10}$, $-OC(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})SO_2R_{10}$ 또는 $-N(R_{10})C(X')N(R_{10})_2$ 를 나타내고; 여기서, 임의의 2개의 R_{16} 은 공유 결합에 의해 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

[0131]

Ar^2 는 각각의 경우 독립적으로 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 아릴을 나타내거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴을 나타내고;

[0132]

X^1 은 각각의 경우 독립적으로 결합, O, S, $S(O)$, $S(O)_2$, $S(O)_3$, 아미노, 알킬아미노 이중라디칼, 알콕실 이중라디칼, 알킬 이중라디칼, 알케닐 이중라디칼, 알키닐 이중라디칼, 아미도, 카르보닐, $-N(R_{10})CO_2-$, $-OC(O)N(R_{10})-$ 또는 $-N(R_{10})C(X')N(R_{10})-$ 을 나타내고;

[0133]

X^2 는 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 히드록실, 알콕실, 아릴옥시, 아실옥시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아실아미노, 아르알킬아미노, 니트로, 아실티오, 카르복시아미드, 카르복실, 니트릴, $-COR_{10}$, $-CO_2R_{10}$, $-N(R_{10})CO_2R_{10}$, $-OC(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})SO_2R_{10}$, $-N(R_{10})C(X')N(R_{10})_2$ 또는 $-CH_2O$ -헤테로시클릴을 나타내고;

[0134]

q 는 각각의 경우 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5를 나타냄];

[0135]

R_2 및 R_7 은 독립적으로 H, 히드록실, 알킬, 알콕실, 아미노, 알킬아미노 또는 아실아미노이거나, 또는 함께 취해진 R_2 및 R_7 은 $-OC(O)O-$ 연쇄, $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})-$ 연쇄, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 및 0, 1 또는 2개의 질소, 산소 또는 황 원자를 포함하는 임의로 치환된 공유 연쇄를 형성하여 5 내지 8원 고리를 형성하거나, 또는 R_7 은 R_3 과의 결합이고;

[0136]

R_3 및 R_6 은 각각의 경우 독립적으로 H, 히드록실 또는 알킬을 각각 나타내고;

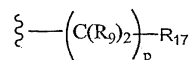
[0137]

R_4 및 R_5 는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 알킬을 각각 나타내고;

[0138]

R_8 은 H, 분지형 또는 비-분지형 알킬 또는 알케닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 비시클로알킬, R_7 과의 결합, 아르알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬이거나, 또는 화학식 1c를 가지고

화학식 1c



[0140]

[상기 식에서,

[0141]

p 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0142]

R_{17} 은 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 알콕실, 헤테로아릴, $-OR_{18}$, $-SR_{18}$, $-N(R_{18})_2$, $-N(R_{10})CO_2-$

[0143]

알킬, $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})$ 아릴, 또는 8 내지 14개의 탄소 원자를 함유하는 폴리시클릭 고리이고; 여기서, R_{18} 은 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아르알킬, 아실, $-\text{A}^1-\text{A}^2-\text{A}^3$ 또는 $-\text{CR}_9=\text{CR}_9(\text{C}(\text{R}_9)_2)_n\text{CR}_9=\text{C}(\text{R}_9)_2$ 이거나, 또는 함께 취해진 2개의 R_{18} 은 고리를 형성함];

[0144] R_9 는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 알킬을 나타내고;

[0145] R_{10} 및 R_{11} 은 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬을 나타내고;

[0146] R_{19} 는 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 또는 $-\text{A}^1-\text{A}^2-\text{A}^3$ 을 나타내고;

[0147] A^1 및 A^3 은 각각의 경우 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬을 각각 나타내고;

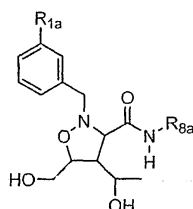
[0148] A^2 는 각각의 경우 독립적으로 O, $\text{N}(\text{R}_{10})$, S 또는 결합을 나타내며;

[0149] 화학식 1로 나타내어지는 화합물의 임의의 입체중심에서의 입체화학 배열은 R, S, 또는 이들 배열의 혼합이다.

[0150] 특정 실시양태에서, 본 발명은 Y가 $-\text{C}(\text{O})-$ 이고, X가 $-\text{N}(\text{R}_{11})-$ 이고, R_2 및 R_7 이 히드록실이고, R_6 이 메틸, 에틸 또는 프로필이고, R_3 , R_4 및 R_5 가 H인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

[0151] 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 1d를 가지는 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

화학식 1d

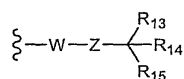


[0152]

[0153] 상기 식에서,

[0154] R_{1a} 는 화학식 1e를 가지거나

화학식 1e



[0155]

[0156] [상기 식에서,

[0157] W는 결합이거나, 또는 2개의 알킬, 알케닐 또는 알키닐 쇠이고;

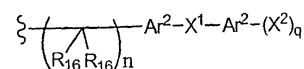
[0158] Z는 결합, $-(\text{C}(\text{R}_{12})_2)_n-$ 또는 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}_{12})_2)_n-$ 이고;

[0159] R_{13} 및 R_{14} 는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 또는 $-\text{A}^1-\text{A}^2-\text{A}^3$ 이거나, 또는 함께 취해진 R_{13} 및 R_{14} 는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성하거나, 또는 R_{15} 와 함께 취해진 R_{13} 및 R_{14} 는 시클로알케닐 고리, 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

[0160] R_{15} 는 할라이드, 히드록실, 알콕실, 아릴, 아릴옥시, 아실옥시, $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$, 아실아미노, 아르알킬, 니트로, 아실티

오, 카르복스아미드, 카르복실, 니트릴, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}_{10})(\text{C}(\text{R}_9)_2)_n-\text{A}^1-\text{A}^2-\text{A}^3$, $-(\text{C}(\text{R}_9)_2)_n$ -할로젠 또는 $-\text{CH}_2\text{O}$ -헤테로시클릴이거나, 또는 R_{13} 및 R_{14} 와 함께 취해진 R_{15} 는 시클로알케닐 고리, 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리를 형성함]; 또는 화학식 1f를 가지고

화학식 1f



[0161]

[상기 식에서,

[0162]

R_{16} 은 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할라이드, 히드록실, 알콕실, 아릴옥시, 아실옥시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아실아미노, 아르알킬아미노, 니트로, 아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 니트릴, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 또는 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 를 나타내고; 여기서, 임의의 2개의 R_{16} 은 공유 결합에 의해 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

[0163]

Ar^2 는 각각의 경우 독립적으로 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 아릴을 나타내거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴을 나타내고;

[0164]

X^1 은 결합, O, S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{S}(\text{O})_3$, 아미노, 알킬아미노 이중라디칼, 알콕실 이중라디칼, 알킬 이중라디칼, 알케닐 이중라디칼, 알키닐 이중라디칼, 아미도, 카르보닐, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 또는 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 이고;

[0165]

X^2 는 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 히드록실, 알콕실, 아릴옥시, 아실옥시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아실아미노, 아르알킬아미노, 니트로, 아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 니트릴, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 또는 $-\text{CH}_2\text{O}$ -헤테로시클릴을 나타내고;

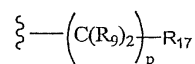
[0166]

q 는 1, 2, 3, 4 또는 5임];

[0167]

R_{8a} 는 H, 분지형 또는 비-분지형 알킬 또는 알케닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 비시클로알킬, R_7 과의 결합, 아르알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬이거나, 또는 화학식 1g를 가진다

화학식 1g



[0169]

[상기 식에서,

[0170]

p 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0171]

R_{17} 은 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 알콕실, 헤테로아릴, $-\text{OR}_{18}$, $-\text{SR}_{18}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2$ -알킬, $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})$ 아릴, 또는 8 내지 14개의 탄소 원자를 함유하는 폴리시클릭 고리이고; 여기서, R_{18} 은 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아르알킬, 아실, $-\text{A}^1-\text{A}^2-\text{A}^3$ 또는 $-\text{CR}_9=\text{CR}_9(\text{C}(\text{R}_9)_2)_n\text{CR}_9=\text{C}(\text{R}_9)_2$ 이거나, 또는 함께 취해진 2개의 R_{18} 은 고리를 형성함].

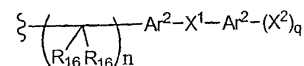
[0172]

특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{13} 및 R_{14} 가 독립적으로 H, 알킬 또는 아릴이거나, 또는 함께 취해진 R_{13} 및 R_{14} 가 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성하거나, 또는 R_{15} 와 함께 취해진 R_{13} 및 R_{14} 가 시클로알케닐 고리 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고; R_{15} 가 할라이드, 히드록실, 알콕실, 아릴, 아릴옥시, 아실옥시, $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$, 아실아

[0173]

미노, 아르알킬, $-N(R_{10})SO_2R_{19}$ 또는 $-N(R_{10})C(O)N(R_{19})_2$ 이거나, 또는 R_{13} 및 R_{14} 와 함께 취해진 R_{15} 가 시클로알케닐 고리 또는 헤테로방향족 고리를 형성하거나, 또는 화학식 1f를 가지는 상기 언급된 화합물에 관한 것이다

<화학식 1f>



[상기 식에서,

R_{16} 은 H이고;

Ar^2 는 각각의 경우 독립적으로 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 아릴을 나타내거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 헤테로아릴을 나타내고;

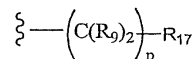
X^1 은 결합이고;

X^2 는 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 히드록실 또는 알콕실을 나타내고;

q 는 1 또는 2임].

특정 실시양태에서, 본 발명은 R_8 이 비시클로알킬, 아르알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬이거나, 또는 화학식 1g를 가지는 상기 언급된 화합물에 관한 것이다

<화학식 1g>



[상기 식에서,

p 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

R_{17} 은 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 알콕실, 헤테로아릴, $-\text{OR}_{18}$, $-\text{SR}_{18}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})_2$, 또는 8 내지 14개의 탄소 원자를 함유하는 폴리시클릭 고리이고; 여기서, R_{18} 은 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아르알킬, 아실 또는 $-\text{A}^1-\text{A}^2-\text{A}^3$ 임].

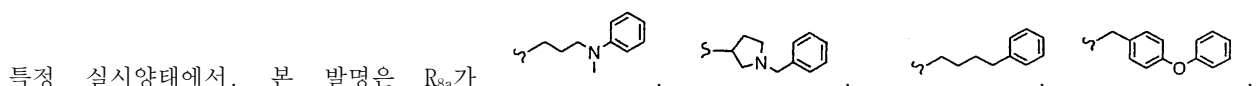
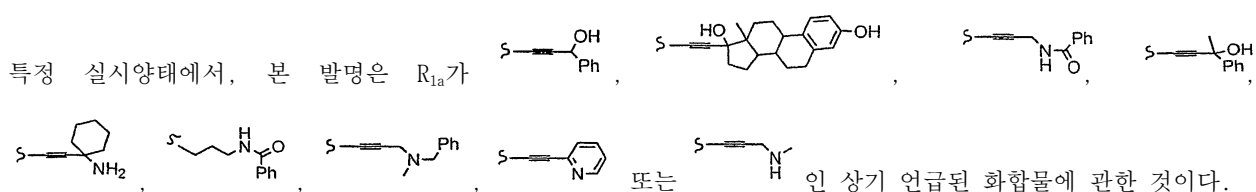
특정 실시양태에서, 본 발명은 W가 알킬닐 쉐이고, Z가 결합인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

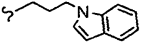

특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{13} 및 R_{14} 가 H이고, R_{15} 가 아실아미노인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

특정 실시양태에서, 본 발명은 함께 취해진 R_{13} 및 R_{14} 가 시클로헥실 고리를 형성하고, R_{15} 가 아미노기인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

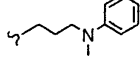
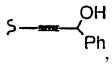
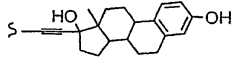
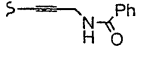
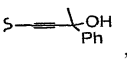
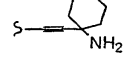
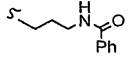
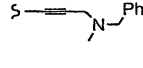
특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{8a} 가 비시클로알킬인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{8a} 가 화학식 1g를 가지고, R_{17} 이 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{Ph}$ 인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

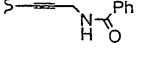
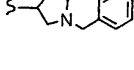
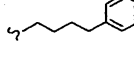
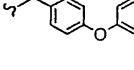
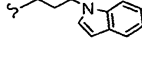


 또는  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.


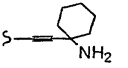
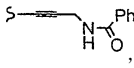
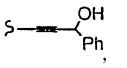
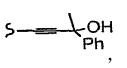
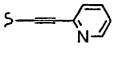
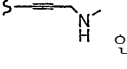
[0195]

특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{8a} 가  이고, R_{1a} 가  ,  ,  ,  ,  ,  또는  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

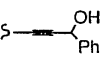
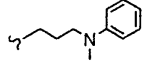
[0196]

특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  ,  ,  또는  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

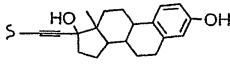
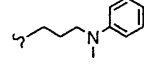
[0197]

특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{8a} 가  이고, R_{1a} 가  ,  ,  ,  ,  또는  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

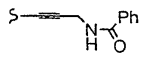
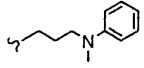
[0198]

특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

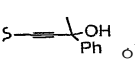
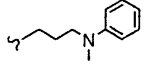
[0199]

특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

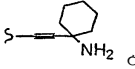
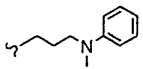
[0200]

특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

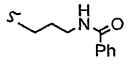
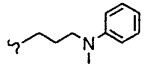
[0201]

특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

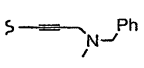
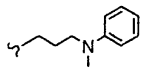
[0202]



특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

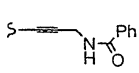

[0203]

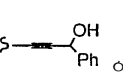

특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

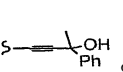

[0204]

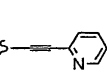

특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

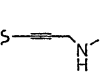

[0205] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

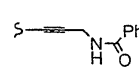
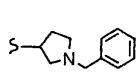
[0206] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

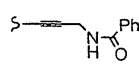
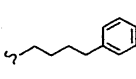
[0207] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

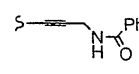
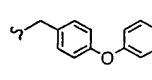
[0208] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

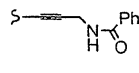
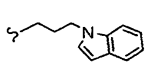
[0209] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

[0210] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

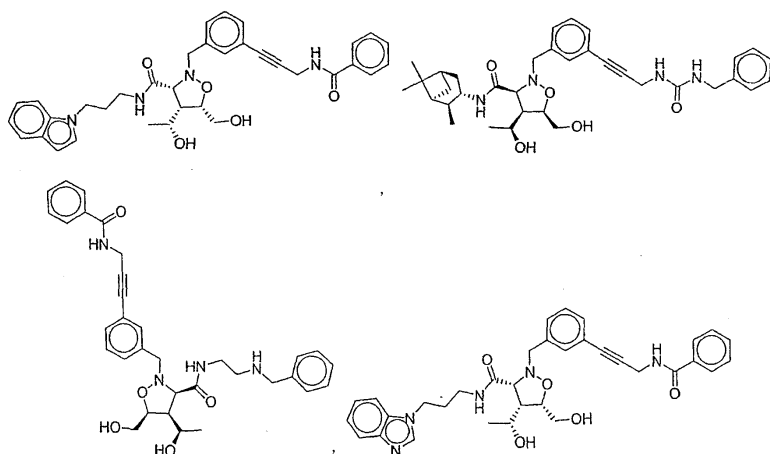
[0211] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

[0212] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

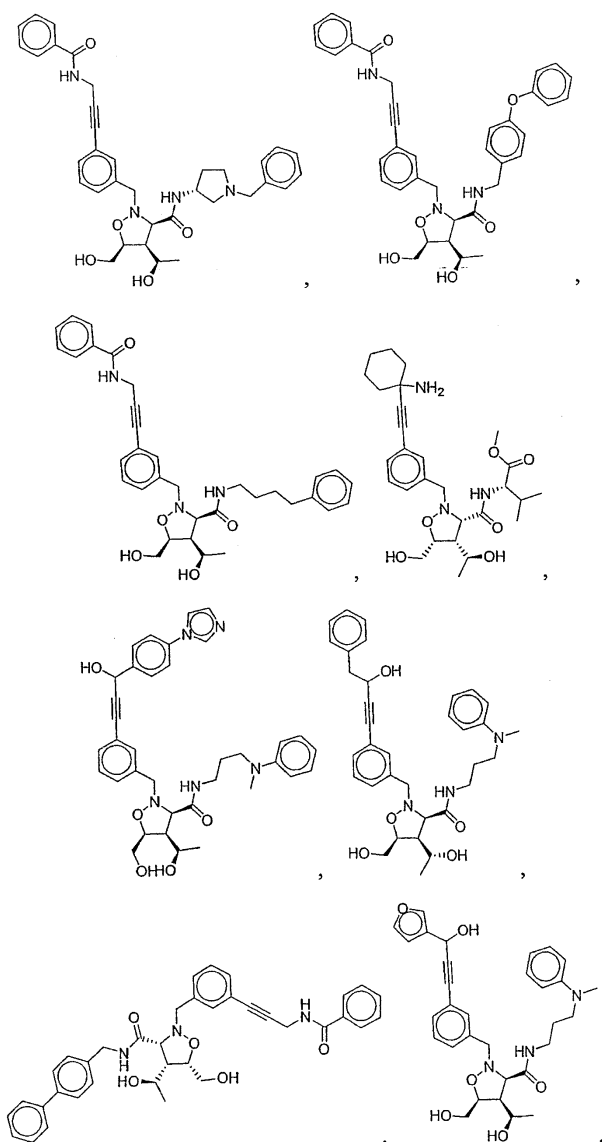
[0213] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

[0214] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_{1a} 가  이고, R_{8a} 가  인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

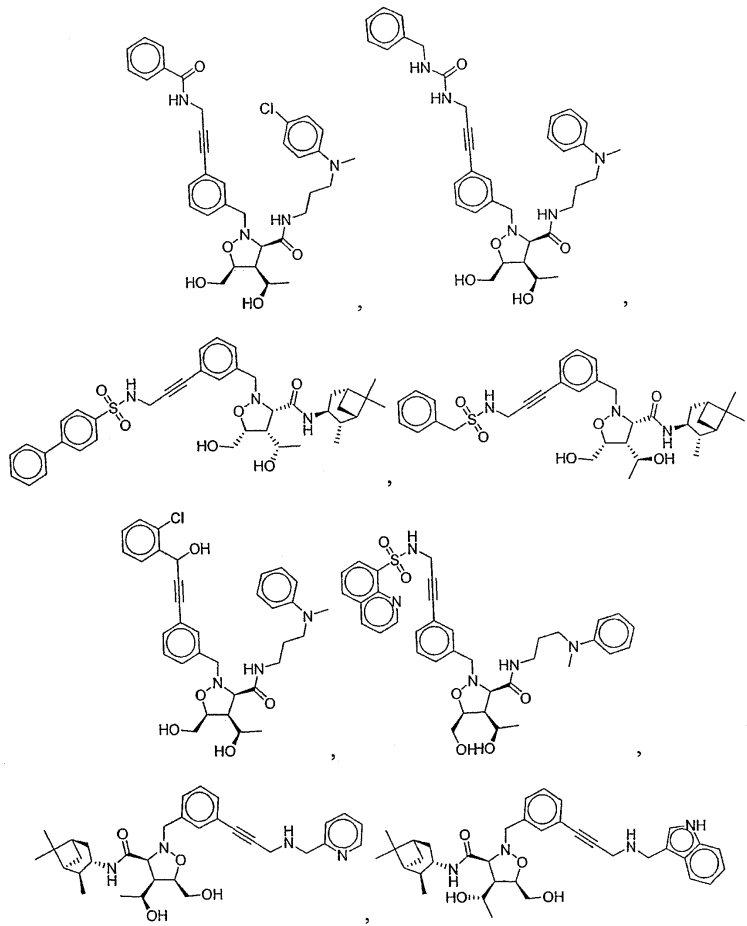
[0215] 본 발명의 다른 국면은



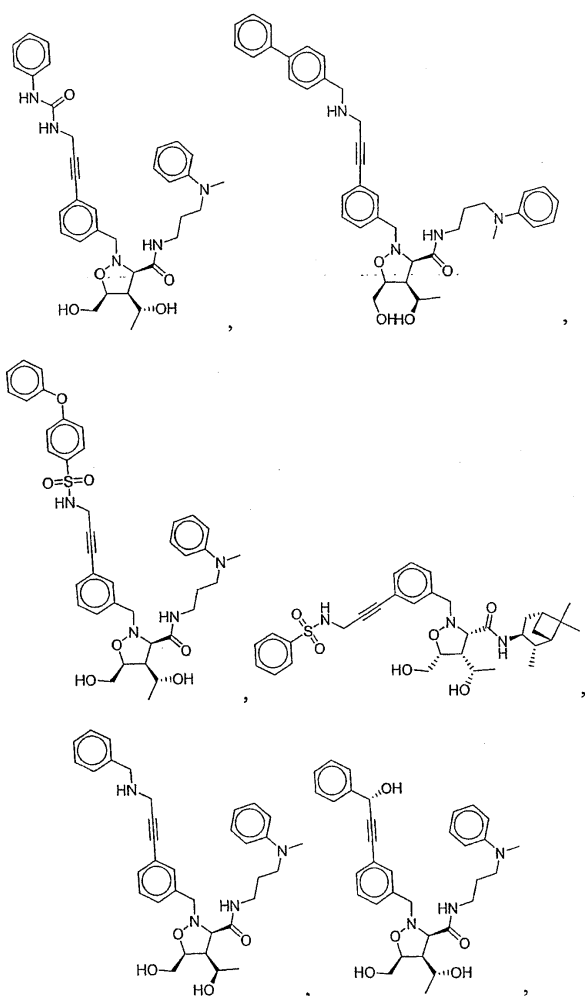
[0216]



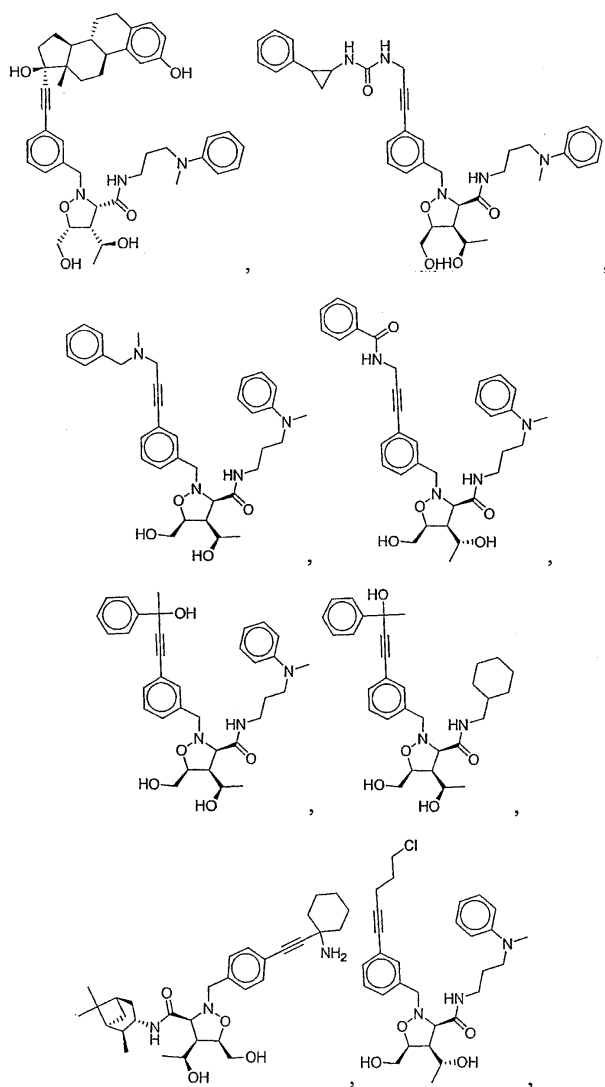
[0217]



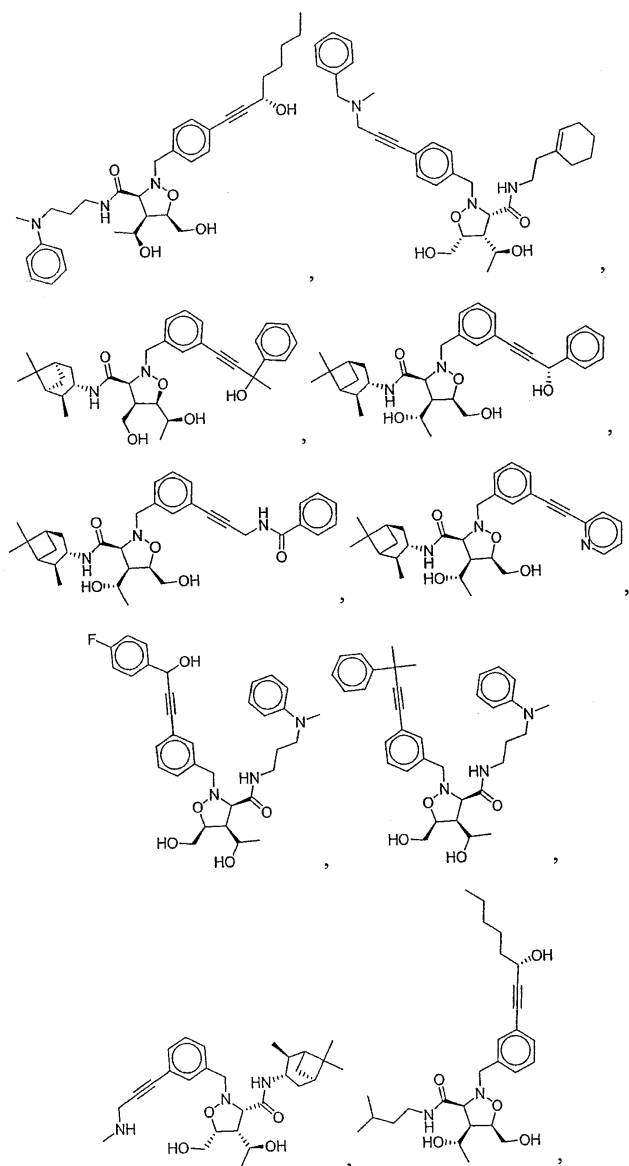
[0218]



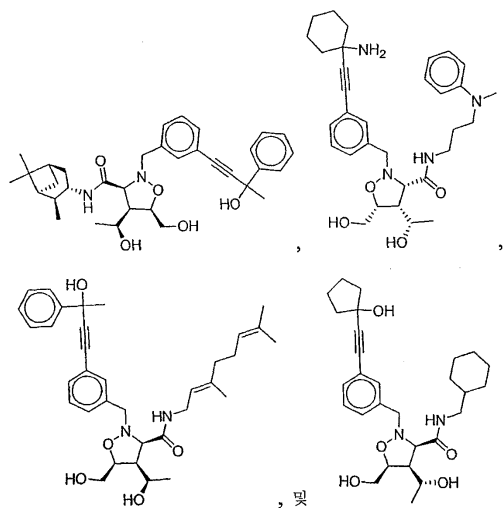
[0219]



[0220]



[0221]



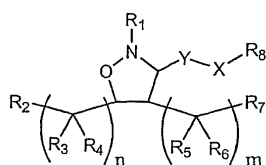
[0222]

로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다.

[0223]

본 발명의 다른 국면은 화학식 2로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물
에 관한 것이다.

화학식 2



[0224]

[0225]

[0226] Y는 $-C(R_9)_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ 또는 $-C(=NR_{10})-$ 이고;

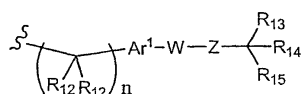
[0227] X는 O, S, 아릴, $-N(R_{11})-$ 또는 결합이고;

[0228] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0229] n은 각각의 경우 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타내고;

[0230] R₁은 화학식 2a 또는 화학식 2b를 가지고

화학식 2a



[0231]

[0232] [상기 식에서,

[0233] R₁₂는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 알킬을 나타내고; 여기서, 임의의 2개의 R₁₂는 공유 결합에 의해 연결될 수 있고;

[0234] Ar¹은 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 아릴이거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴이고;

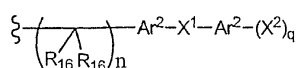
[0235] W는 결합이거나, 또는 2개의 알킬, 알케닐 또는 알키닐 쇠이고;

[0236] Z는 결합, $-(C(R_{12})_2)_n-$ 또는 $-O(C(R_{12})_2)_n-$ 이고;

[0237] R₁₃ 및 R₁₄는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 또는 $-A^1-A^2-A^3$ 이거나, 또는 함께 취해진 R₁₃ 및 R₁₄는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성하거나, 또는 R₁₅와 함께 취해진 R₁₃ 및 R₁₄는 시클로알케닐 고리 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;

[0238] R₁₅는 할라이드, 히드록실, 알콕실, 아릴, 아릴옥시, 아실옥시, $-N(R_{10})_2$, 아실아미노, 니트로, 술프히드릴, 알킬티오, 카르복시아미드, 카르복실, 티오알킬, 니트릴, $-COR_{10}$, $-CO_2R_{10}$, $-N(R_{10})CO_2R_{10}$, $-OC(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})SO_2R_{19}$, $-N(R_{10})C(O)N(R_{19})_2$, $-N(R_{10})(C(R_9)_2)_n-A^1-A^2-A^3$, $-(C(R_9)_2)_n$ -할로젠 또는 $-CH_2O$ -헤테로시클릴이거나, 또는 R₁₃ 및 R₁₄와 함께 취해진 R₁₅는 시클로알케닐 고리 또는 헤테로방향족 고리를 형성함];

화학식 2b



[0239]

[0240] [상기 식에서,

[0241] R₁₆은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 알킬을 나타내고;

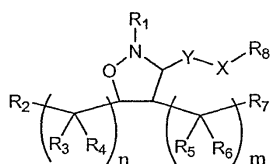
- [0242] Ar^2 는 각각의 경우 독립적으로 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 아틸을 나타내거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아틸을 나타내고;
- [0243] X^1 은 결합 또는 0이고;
- [0244] X^2 는 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 히드록실, 알콕실, 아미노, 알킬아미노 또는 아릴아미노를 나타내고;
- [0245] q는 1 또는 2임];
- [0246] R_2 및 R_7 은 독립적으로 H, 히드록실, 알킬, 할라이드, 알콕실, 아릴옥시, 아실옥시, 실릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아실아미노, 아르알킬아미노, 니트로, 술폰히드릴, 알킬티오, 아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 포스페이트, 실릴, 티오알킬, 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, 알킬술폰닐옥시, 아릴술폰닐옥시, 니트릴, -COR, -CO₂R 또는 -CH₂O-헤테로시클릭이거나, 또는 함께 취해진 R_2 및 R_7 은 -OC(O)O- 연쇄, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 임의로 치환된 알킬 연쇄를 형성하거나, 또는 R_7 은 R_8 과의 결합이고;
- [0247] R_3 및 R_6 은 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 히드록실, 아미노, 알킬, 아틸, 시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아틸, 헤테로아르알킬, 알콕실, 아릴옥시, 아실옥시, 실릴옥시, 알킬아미노, 아릴아미노, 아실아미노 또는 아르알킬아미노를 각각 나타내고;
- [0248] R_4 및 R_5 는 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 알킬, 아틸, 시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아틸, 헤테로아르알킬, 알콕실, 아릴옥시, 아실옥시, 실릴옥시, 알킬아미노, 아릴아미노, 아실아미노 또는 아르알킬아미노를 각각 나타내고;
- [0249] R_8 은 H, 분지형 또는 비-분지형 알킬 또는 알케닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 비시클로알킬, R_7 과의 결합, 아르알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬이거나, 또는 화학식 2c를 가지고

화학식 2c

- [0250] $\{ \text{---} (C(R_9)_2)_p \text{---} R_{17} \}$
- [0251] [상기 식에서,
- [0252] p는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;
- [0253] R_{17} 은 아틸, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릭, 알콕실, 헤테로아틸, -OR₁₈, -SR₁₈, -N(R₁₈)₂, -N(R₁₀)CO₂-알킬, -CO₂R₁₀, -C(O)N(R₁₀)아틸, 또는 8 내지 14개의 탄소 원자를 함유하는 폴리시클릭 고리이고; 여기서, R_{18} 은 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 아틸, 아르알킬, 아실, -A¹-A²-A³ 또는 -CR₉=CR₉(C(R₉)₂)_nCR₉=C(R₉)₂이거나, 또는 함께 취해진 2개의 R_{18} 은 고리를 형성함];
- [0254] R_9 는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 알킬을 나타내고;
- [0255] R_{10} 및 R_{11} 은 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 아틸, 시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아틸 또는 헤테로아르알킬을 각각 나타내고;
- [0256] R_{19} 는 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 아틸, 시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아틸, 헤테로아르알킬 또는 -A¹-A²-A³을 나타내고;
- [0257] A¹ 및 A³은 각각의 경우 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아틸, 헤테로아틸, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬을 각각 나타내고;
- [0258] A²는 각각의 경우 독립적으로 0 또는 결합을 나타내며;

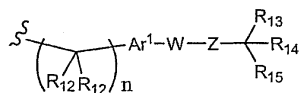
- [0259] 화학식 2로 나타내어지는 화합물의 임의의 입체중심에서의 입체화학 배열은 R, S, 또는 이들 배열의 혼합이다.
- [0260] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_2 및 R_7 이 히드록실인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0261] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_2 및 R_7 이 히드록실이고, R_4 , R_5 및 R_6 이 H인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0262] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_2 및 R_7 이 히드록실이고, R_4 , R_5 및 R_6 이 H이고, m 및 n이 1인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0263] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_2 및 R_7 이 히드록실이고, R_4 , R_5 및 R_6 이 H이고, m 및 n이 1이고, R_3 이 메틸인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0264] 본 발명의 다른 국면은 화학식 3으로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 관한 것이다.

화학식 3



- [0265]
- [0266] 상기 식에서,
- [0267] Y는 $-C(R_9)_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ 또는 $-C(=NR_{10})-$ 이고;
- [0268] X는 $-N(R_{11})-$, 임의로 치환된 페닐기 또는 결합이고;
- [0269] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;
- [0270] n은 각각의 경우 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타내고;
- [0271] R_1 은 알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬이거나, 또는 화학식 3a를 가지거나

화학식 3a

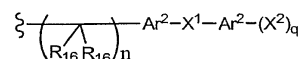


- [0272]
- [0273] [상기 식에서,
- [0274] R_{12} 는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 알킬을 나타내고; 여기서, 임의의 2개의 R_{12} 는 공유 결합에 의해 연결될 수 있고;
- [0275] Ar^1 은 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 아릴이거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴이고;
- [0276] W는 결합이거나, 또는 2개의 알킬, 알케닐 또는 알키닐 쉐이고;
- [0277] Z는 결합, $-(C(R_{12})_2)_n-$ 또는 $-O(C(R_{12})_2)_n-$ 이고;
- [0278] R_{13} 및 R_{14} 는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 할라이드, 알케닐, 알키닐, 아미노알킬, 티올, 티오알킬, 실릴, 니트로, 니트릴, 알콕실, 아실, 아실아미노, $-COR_{10}$, $-CO_2R_{10}$ 또는 $-A^1-A^2-A^3$ 이거나, 또는 함께 취해진 R_{13} 및 R_{14} 는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성하거나, 또는 R_{15} 와 함께 취해진 R_{13} 및 R_{14} 는 시클로알케닐 고리, 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리를

형성하고;

[0279] R_{15} 는 할라이드, 히드록실, 알콕실, 아릴, 아릴옥시, 아실옥시, $-N(R_{10})_2$, 아실아미노, 아르알킬, 니트로, 아실티오, 카르복사미드, 카르복실, 니트릴, $-COR_{10}$, $-CO_2R_{10}$, $-N(R_{10})CO_2R_{10}$, $-OC(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})SO_2R_{10}$, $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})(C(R_9)_2)_n-A^1-A^2-A^3$, $-(C(R_9)_2)_n$ -할로젠, $-CH_2O$ -헤테로시클릴, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 실릴옥시, 티올, 아실티오, 포스페이트, 실릴, 티오알킬, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 알킬술포닐옥시 또는 아릴술포닐옥시이거나, 또는 R_{13} 및 R_{14} 와 함께 취해진 R_{15} 는 시클로알케닐 고리, 방향족 고리 또는 헤테로 방향족 고리를 형성함]; 또는 R_1 또는 R_{15} 는 독립적으로 화학식 3b로 나타내어지고

화학식 3b



[0280]

[상기 식에서,

[0281]

[0282] R_{16} 은 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할라이드, 히드록실, 알콕실, 아릴옥시, 아실옥시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아실아미노, 아르알킬아미노, 니트로, 아실티오, 카르복사미드, 카르복실, 니트릴, $-COR_{10}$, $-CO_2R_{10}$, $-N(R_{10})CO_2R_{10}$, $-OC(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})SO_2R_{10}$ 또는 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 를 나타내고; 여기서, 임의의 2개의 R_{16} 은 공유 결합에 의해 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

[0283] Ar^2 는 각각의 경우 독립적으로 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 아릴을 나타내거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴을 나타내고;

[0284] X^1 은 각각의 경우 독립적으로 결합, O, S, $S(O)$, $S(O)_2$, $S(O)_3$, 아미노, 알킬아미노 이중라디칼, 알콕실 이중라디칼, 알킬 이중라디칼, 알케닐 이중라디칼, 알키닐 이중라디칼, 아미도, 카르보닐, $-N(R_{10})CO_2R_{10}$, $-OC(O)N(R_{10})_2$ 또는 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 를 나타내고;

[0285] X^2 는 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 히드록실, 알콕실, 아릴옥시, 아실옥시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아실아미노, 아르알킬아미노, 니트로, 아실티오, 카르복사미드, 카르복실, 니트릴, $-COR_{10}$, $-CO_2R_{10}$, $-N(R_{10})CO_2R_{10}$, $-OC(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})SO_2R_{10}$, $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 또는 $-CH_2O$ -헤테로시클릴을 나타내고;

[0286] q 는 각각의 경우 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5를 나타냄];

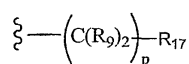
[0287] R_2 및 R_7 은 독립적으로 H, 히드록실, 알킬, 할라이드, 알콕실, 아릴옥시, 아실옥시, 실릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아실아미노, 아르알킬아미노, 니트로, 술포히드릴, 알킬티오, 아실티오, 카르복사미드, 카르복실, 포스페이트, 실릴, 티오알킬, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 알킬술포닐옥시, 아릴술포닐옥시, 니트릴, $-COR$, $-CO_2R$ 또는 $-CH_2O$ -헤테로시클릴이거나, 또는 함께 취해진 R_2 및 R_7 은 $-OC(O)O-$ 연쇄, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 임의로 치환된 알킬 연쇄를 형성하거나, 또는 R_7 은 R_8 과의 결합이고;

[0288] R_3 및 R_6 은 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 히드록실, 아미노, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 알콕실, 아릴옥시, 아실옥시, 실릴옥시, 알킬아미노, 아릴아미노, 아실아미노 또는 아르알킬아미노를 각각 나타내고;

[0289] R_4 및 R_5 는 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 알콕실, 아릴옥시, 아실옥시, 실릴옥시, 알킬아미노, 아릴아미노, 아실아미노 또는 아르알킬아미노를 각각 나타내고;

[0290] R_8 은 분지형 또는 비-분지형 알킬, 비시클로알킬, 아르알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬이거나, 또는 화학식 3c를 가지고

화학식 3c



[0291]

[0292]

[0293]

[0294]

[0295]

[0296]

[0297]

[0298]

[0299]

[0300]

[0301]

[상기 식에서,

p는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

R₁₇은 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, -N(R₁₈)₂, -OR₁₈ 또는 -CO₂R₁₀이고; 여기서, R₁₈은 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아르알킬, -A¹-A²-A³ 또는 -CR₉=CR₉(C(R₉)₂)_nCR₉=C(R₉)₂이거나, 또는 함께 취해진 2개의 R₁₈은 고리를 형성함];

R₉는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 알킬을 나타내고;

R₁₀ 및 R₁₁은 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬을 각각 나타내고;

R₁₉는 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 또는 -A¹-A²-A³을 나타내고;

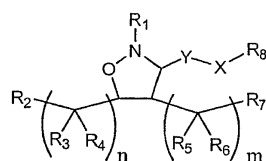
A¹ 및 A³은 각각의 경우 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬을 각각 나타내고;

A²는 각각의 경우 독립적으로 O 또는 결합을 나타내며;

화학식 3으로 나타내어지는 화합물의 임의의 입체중심에서의 입체화학 배열은 R, S, 또는 이들 배열의 혼합이다.

본 발명의 다른 국면은 화학식 4로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 관한 것이다.

화학식 4



[0302]

[0303]

[0304]

[0305]

[0306]

[0307]

[0308]

상기 식에서,

Y는 -C(R₉)₂-, -C(O)-, -C(S)- 또는 -C(=NR₁₀)-이고;

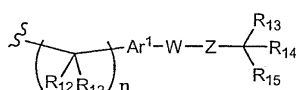
X는 O, S, -N(R₁₁)-, 아릴 또는 결합이고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

n은 각각의 경우 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타내고;

R₁은 알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬이거나, 또는 화학식 4a를 가지거나

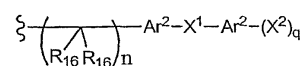
화학식 4a



[0309]

- [0310] [상기 식에서,
- [0311] R_{12} 는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 알킬을 나타내고; 여기서, 임의의 2개의 R_{12} 는 공유 결합에 의해 연결될 수 있고;
- [0312] Ar^1 은 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 아릴이거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴이고;
- [0313] W는 결합이거나, 또는 2개의 알킬, 알케닐 또는 알키닐 쉐이고;
- [0314] Z는 결합, $-(C(R_{12})_2)_n-$ 또는 $-O(C(R_{12})_2)_n-$ 이고;
- [0315] R_{13} 및 R_{14} 는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 할라이드, 알케닐, 알키닐, 아미노알킬, 티올, 티오알킬, 실릴, 니트로, 니트릴, 알콕실, 아실, 아실아미노, $-COR_{10}$, $-CO_2R_{10}$ 또는 $-A^1-A^2-A^3$ 이거나, 또는 함께 취해진 R_{13} 및 R_{14} 는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성하거나, 또는 R_{15} 와 함께 취해진 R_{13} 및 R_{14} 는 시클로알케닐 고리, 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리를 형성하고;
- [0316] R_{15} 는 할라이드, 히드록실, 알콕실, 아릴, 아릴옥시, 아실옥시, $-N(R_{10})_2$, 아실아미노, 아르알킬, 니트로, 아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 니트릴, $-COR_{10}$, $-CO_2R_{10}$, $-N(R_{10})CO_2R_{10}$, $-OC(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})SO_2R_{10}$, $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})(C(R_9)_2)_n-A^1-A^2-A^3$, $-(C(R_9)_2)_n$ -할로젠, $-CH_2O$ -헤테로시클릴, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 실릴옥시, 티올, 아실티오, 포스페이트, 실릴, 티오알킬, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 알킬술포닐옥시 또는 아릴술포닐옥시이거나, 또는 R_{13} 및 R_{14} 와 함께 취해진 R_{15} 는 시클로알케닐 고리, 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리를 형성함]; 또는 R_1 또는 R_{15} 는 화학식 4b로 나타내어지고

화학식 4b



- [0317]
- [0318] [상기 식에서,
- [0319] R_{16} 은 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할라이드, 히드록실, 알콕실, 아릴옥시, 아실옥시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아실아미노, 아르알킬아미노, 니트로, 아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 니트릴, $-COR_{10}$, $-CO_2R_{10}$, $-N(R_{10})CO_2R_{10}$, $-OC(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})SO_2R_{10}$ 또는 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 를 나타내고; 여기서, 임의의 2개의 R_{16} 은 공유 결합에 의해 연결되어 고리를 형성할 수 있고;
- [0320] Ar^2 는 각각의 경우 독립적으로 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 아릴을 나타내거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴을 나타내고;
- [0321] X^1 은 각각의 경우 독립적으로 결합, O, S, S(O), S(O)₂, S(O)₃, 아미노, 알킬아미노 이중라디칼, 알콕실 이중라디칼, 알킬 이중라디칼, 알케닐 이중라디칼, 알키닐 이중라디칼, 아미노, 카르보닐, $-N(R_{10})CO_2R_{10}$, $-OC(O)N(R_{10})_2$ 또는 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 를 나타내고;
- [0322] X^2 는 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 히드록실, 알콕실, 아릴옥시, 아실옥시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아실아미노, 아르알킬아미노, 니트로, 아실티오, 카르복스아미드, 카르복실, 니트릴, $-COR_{10}$, $-CO_2R_{10}$, $-N(R_{10})CO_2R_{10}$, $-OC(O)N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})SO_2R_{10}$, $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 또는 $-CH_2O$ -헤테로시클릴을 나타내고;
- [0323] q는 각각의 경우 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5를 나타냄];

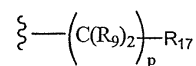
[0324] R_2 및 R_7 은 독립적으로 히드록실 또는 알콕실이고;

[0325] R_3 , R_4 및 R_5 는 H이고;

[0326] R_6 은 메틸, 에틸 또는 프로필이고;

[0327] R_8 은 H, 분지형 또는 비-분지형 알킬 또는 알케닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 비시클로알킬, R_7 과의 결합, 아르알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬이거나, 또는 화학식 4c를 가지고

화학식 4c



[0328]

[상기 식에서,

[0329]

p 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0330]

R_{17} 은 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 알콕실, 헤테로아릴, $-\text{OR}_{18}$, $-\text{SR}_{18}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2$ -알킬, $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})$ 아릴, 또는 8 내지 14개의 탄소 원자를 함유하는 폴리시클릭 고리이고; 여기서, R_{18} 은 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아르알킬, 아실, $-\text{A}^1-\text{A}^2-\text{A}^3$ 또는 $-\text{CR}_9=\text{CR}_9(\text{C}(\text{R}_9)_2)_n\text{CR}_9=\text{C}(\text{R}_9)_2$ 이거나, 또는 함께 취해진 2개의 R_{18} 은 고리를 형성함];

[0331]

R_9 는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 알킬을 나타내고;

[0332]

R_{10} 및 R_{11} 은 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬을 각각 나타내고;

[0333]

R_{19} 는 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬 또는 $-\text{A}^1-\text{A}^2-\text{A}^3$ 을 나타내고;

[0334]

A^1 및 A^3 은 각각의 경우 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬을 각각 나타내고;

[0335]

A^2 는 각각의 경우 독립적으로 0 또는 결합을 나타내며;

[0336]

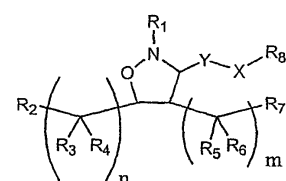
화학식 4로 나타내어지는 화합물의 임의의 입체중심에서의 입체화학 배열은 R, S, 또는 이들 배열의 혼합이다.

[0337]

본 발명의 다른 국면은 화학식 5로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 관한 것이다.

[0338]

화학식 5



[0339]

상기 식에서,

[0340]

Y 는 $-\text{C}(\text{R}_9)_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$ 또는 $-\text{C}(=\text{NR}_{10})-$ 이고;

[0341]

X 는 O, S 또는 $-\text{N}(\text{R}_{11})-$ 이고;

[0342]

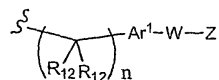
m 은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0343]

[0344] n은 각각의 경우 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타내고;

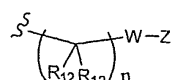
[0345] R₁은 알킬, 아르알킬, 헤테로알킬이거나, 또는 화학식 5a 또는 5b를 가지고

화학식 5a



[0346]

화학식 5b



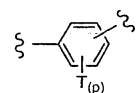
[0347]

[0348] [상기 식에서,

[0349] R₁₂는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 알킬을 나타내고; 여기서, 임의의 2개의 R₁₂는 공유 결합에 의해 연결될 수 있고;

[0350] Ar¹은 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 아릴이거나, 또는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 독립적으로 S, O 또는 N인 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴이거나, 또는 Ar¹은 화학식 5c로 나타내어지고

화학식 5c



[0351]

[0352] (여기서, T는 각각의 경우 독립적으로 H, 할라이드, 분지형 또는 비-분지형 알킬, 알케닐, 알릴, 알콕시, 아릴, 아르알킬, 히드록실, 아미노, 아미노알킬, 아미도, 카르복스아미드, 시클로알킬, 시클로알케닐, 비시클로알킬, 비시클로알케닐, 시클로알칼킬, 헤테로방향족, 헤테로아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클로알킬, 할로알킬, 에스테르, 카르복실, 비스 아릴, 비스 아릴 에테르, 헤테로시클릭 치환된 아릴이거나, 또는 함께 취해진 2개의 T는 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성하고; p는 0, 1, 2, 3 또는 4임);

[0353] W는 결합이거나, 또는 2가의 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기이고;

[0354] Z는 결합, H, -SR, -S(O)₂R, -NRSO₂R, -S(O)R, -N(R)₂, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -C(S)N(R)₂, -CH₂C(O)헤테로시클릴, -NRC(O)R, -NRCO₂R, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)(C(R₉)₂)_nN(R)₂, -NC(O)CH(R)₂, -C(=NR)N(R)₂, -C(=NR)R, 히드록시알킬, 또는 모노 또는 비시클릭 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기이고; 여기서, R은 각각의 경우 독립적으로 H, 분지형 또는 비-분지형 알킬, 알케닐, 알릴, 알콕시, 할로알킬, 아실, 메실레이트, 토실레이트, 에스테르, -(C(R₉)₂)_nT, -CH((C(R₉)₂)_nT)₂이거나, 또는 함께 취해진 2개의 R은 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성함];

[0355] R₂ 및 R₇은 독립적으로 H, 히드록실, 알킬, 알콕실, 아미노, 알킬아미노, 에스테르 또는 카르복스아미드이고;

[0356] R₃ 및 R₆은 각각의 경우 독립적으로 H, 히드록실 또는 알킬을 각각 나타내고;

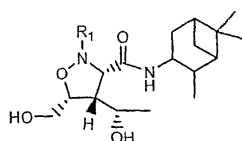
[0357] R₄ 및 R₅는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 알킬을 각각 나타내고;

[0358] R₈은 H, 분지형 또는 비-분지형 알킬 또는 알케닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 비시클로알킬, 분지형 또는 비-분지형 아미노알킬, 또는 아르알킬기로 치환된 헤테로시클로알킬기이고;

[0359] R₉, R₁₀ 및 R₁₁은 각각의 경우 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알칼킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬을 나타내고;

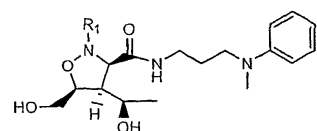
- [0360] 단, Ar^1 , W 및 Z는 할라이드, 아미도, 알콕시, 에테르, $-NO_2$, 히드록실, $-NR_2$ 또는 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 추가로 치환될 수 있고; 적용가능한 경우에 Ar^1 , W 및 Z는 서로 오르토, 메타 또는 파라 위치에서 결합될 수 있으며;
- [0361] 화학식 5로 나타내어지는 화합물의 임의의 입체중심에서의 입체화학 배열은 R, S, 또는 이들 배열의 혼합이다.
- [0362] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_2 가 OH인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0363] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_6 이 메틸 또는 에틸이고, R_7 이 히드록실인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0364] 특정 실시양태에서, 본 발명은 Y가 $-C(O)-$ 이고, X가 $-N(R_{11})-$ 이고, R_8 이 비시클로알킬인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0365] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_1 이 화학식 5a를 가지는 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0366] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_1 이 화학식 5a를 가지고, R_{12} 가 H 또는 메틸인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0367] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_1 이 화학식 5a를 가지고, Ar^1 이 벤젠 고리인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0368] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_1 이 화학식 5a를 가지고, W가 결합, $-CH_2-$ 또는 벤젠 고리인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0369] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_1 이 화학식 5b를 가지고, R_{12} 가 H 또는 메틸인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0370] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_1 이 화학식 5b를 가지고, n이 4인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0371] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R_1 이 화학식 5b를 가지고, Z가 $N(R)_2$ 인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0372] 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 5d 또는 5e를 가지는 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.

화학식 5d



[0373]

화학식 5e

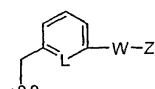


[0374]

[0375] [상기 식에서,

[0376] R_1 은 화학식 5f (여기서, L은 N 또는 CR이고, W, Z, R_{13} , R_{14} , R_{15} 및 n은 상기 정의한 바와 같음)를 가짐]

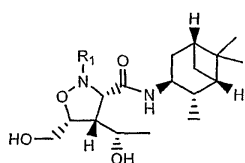
화학식 5f



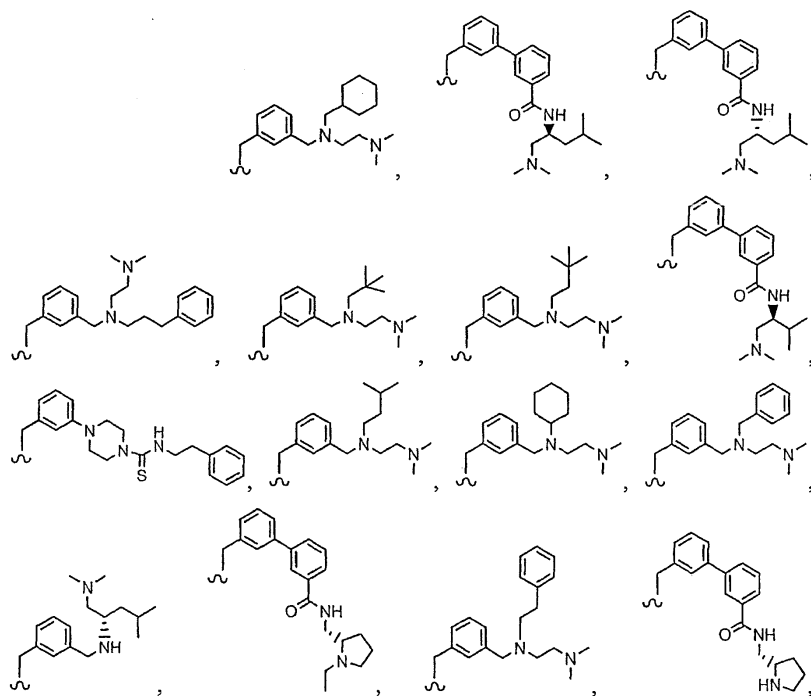
[0377]

- [0378] 특정 실시양태에서, 본 발명은 L이 CH이고, W가 벤젠 고리이고, Z가 $-C(O)N(R)_2$ 인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0379] 특정 실시양태에서, 본 발명은 L이 CR이고, R이 알콕시이고, W가 벤젠 고리이고, Z가 $-C(O)N(R)_2$ 인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0380] 특정 실시양태에서, 본 발명은 L이 COMe이고, W가 벤젠 고리이고, Z가 $-C(O)N(R)_2$ 인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0381] 특정 실시양태에서, 본 발명은 L이 COEt이고, W가 벤젠 고리이고, Z가 $-C(O)N(R)_2$ 인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0382] 특정 실시양태에서, 본 발명은 L이 $COCH_2$ (시클로프로필)이고, W가 벤젠 고리이고, Z가 $-C(O)N(R)_2$ 인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0383] 특정 실시양태에서, 본 발명은 L이 CH이고, W가 벤젠 고리이고, Z가 H인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0384] 특정 실시양태에서, 본 발명은 L이 CH이고, W가 $-CH_2-$ 이고, Z가 $-N(R)_2$ 인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0385] 특정 실시양태에서, 본 발명은 L이 CH이고, W가 피페라진 고리이고, Z가 $-C(S)N(R)_2$ 인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0386] 특정 실시양태에서, 본 발명은 L이 CH이고, W가 피페라진 고리이고, Z가 $-C(O)N(R)_2$ 인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0387] 특정 실시양태에서, 본 발명은 L이 CH이고, W가 결합이고, Z가 $N(R)_2$ 인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0388] 특정 실시양태에서, 본 발명은 L이 CH이고, W가 결합이고, Z가 $-NRCO_2R$ 또는 $-OC(O)N(R)_2$ 인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0389] 특정 실시양태에서, 본 발명은 L이 CH이고, W가 결합이고, Z가 $-NRC(O)(C(R_9)_2)_nN(R)_2$ 인 상기 언급된 화합물에 관한 것이다.
- [0390] 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 5g의 화합물에 관한 것이다.

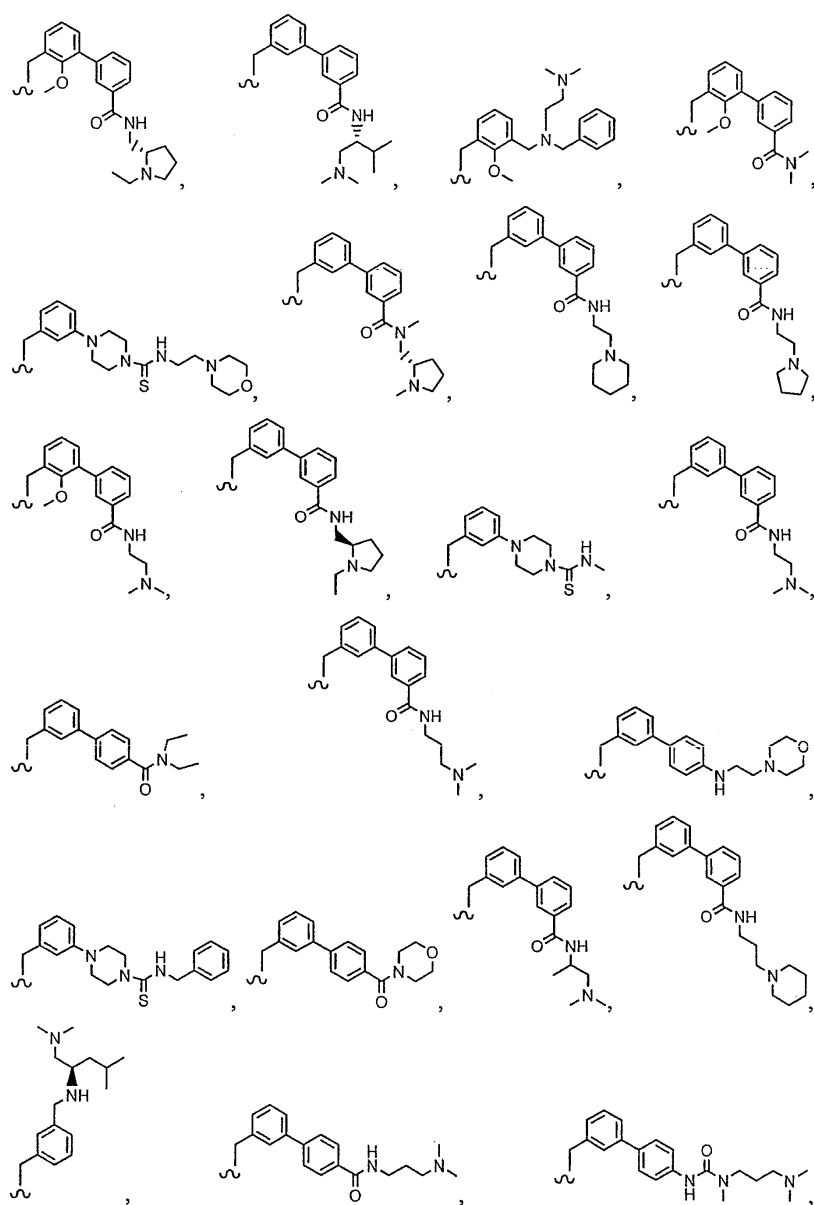
화학식 5g



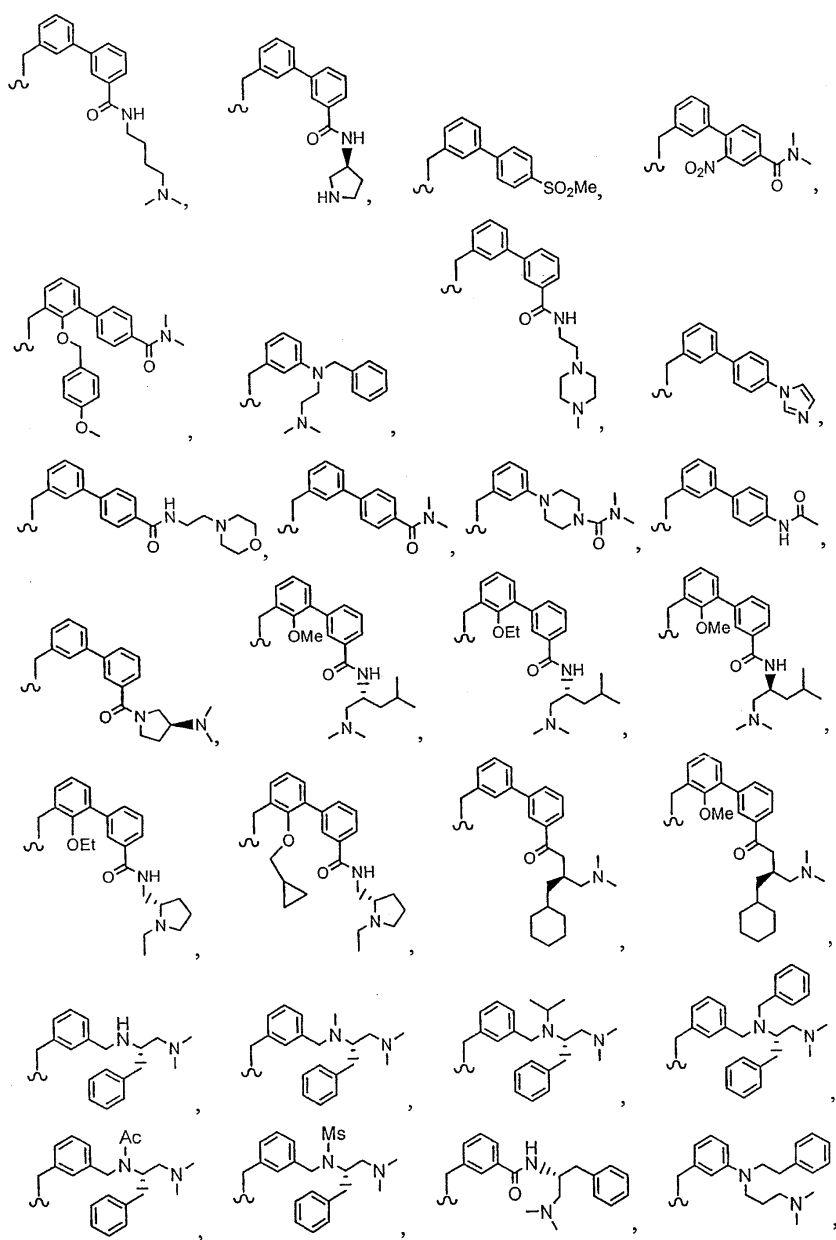
- [0391]
- [0392] 상기 식에서,



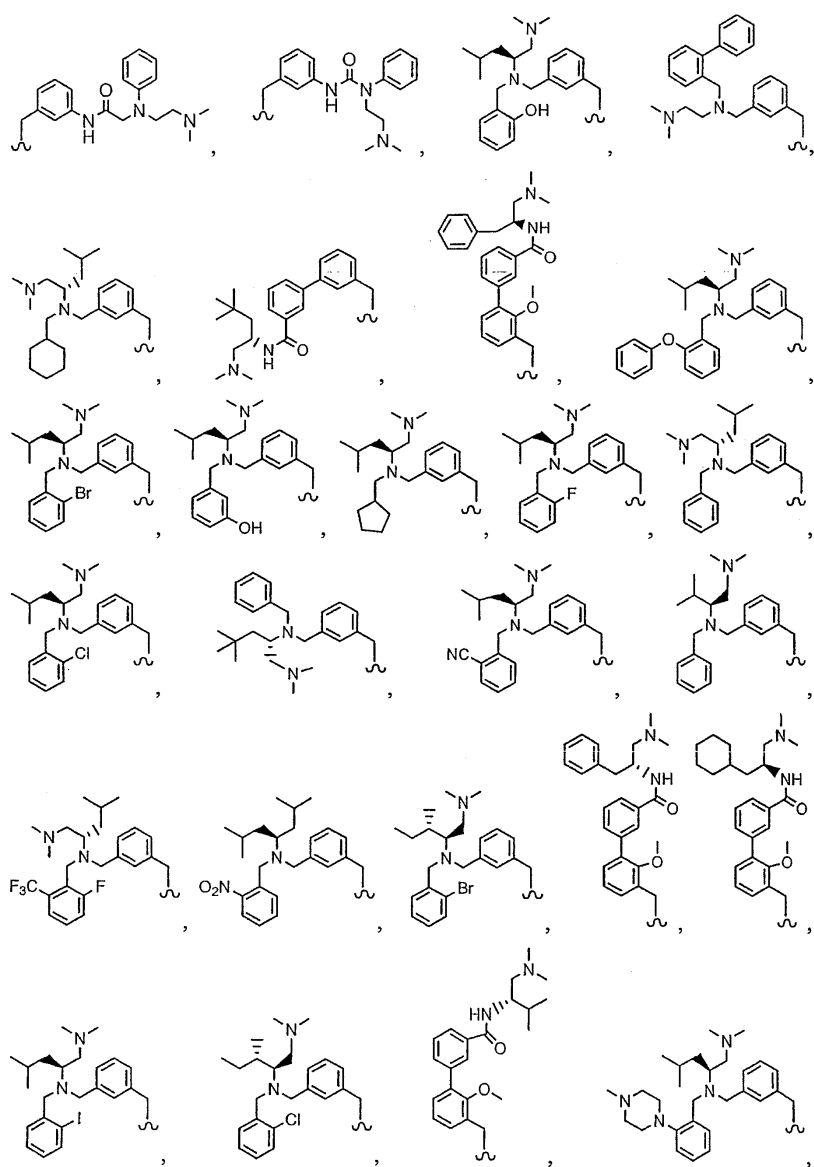
[0393] R₁은



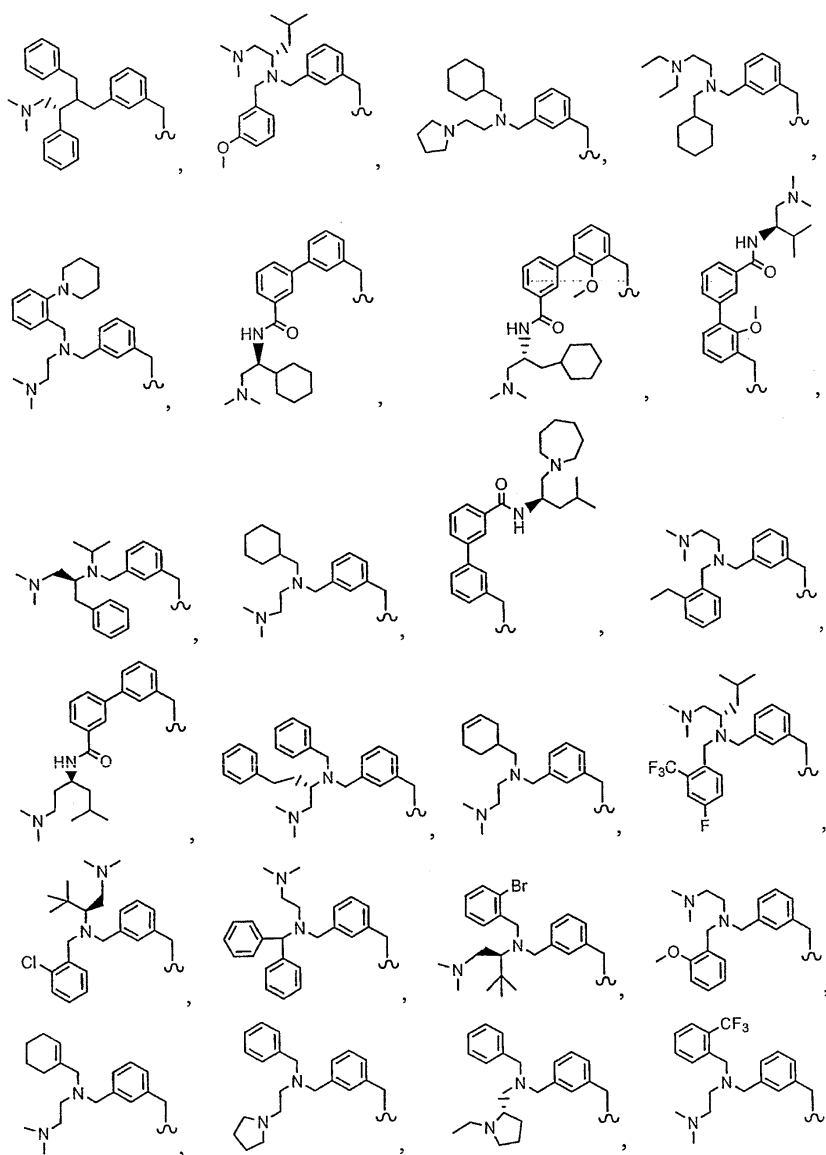
[0394]



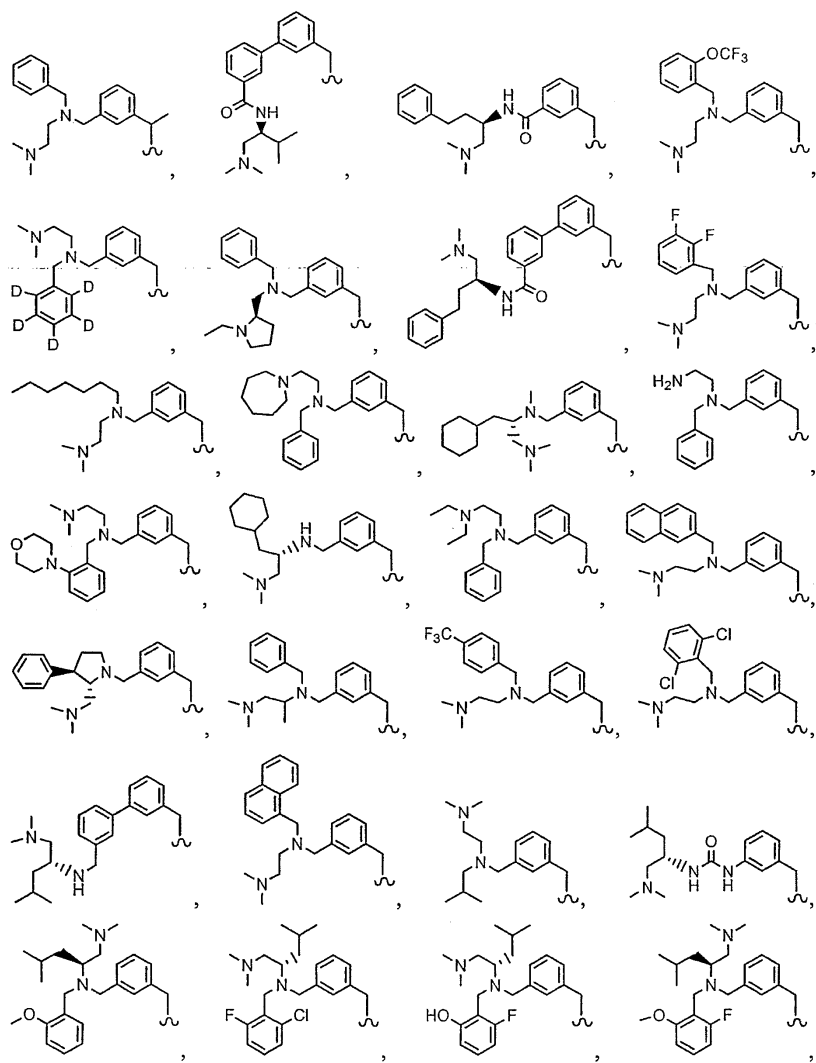
[0395]



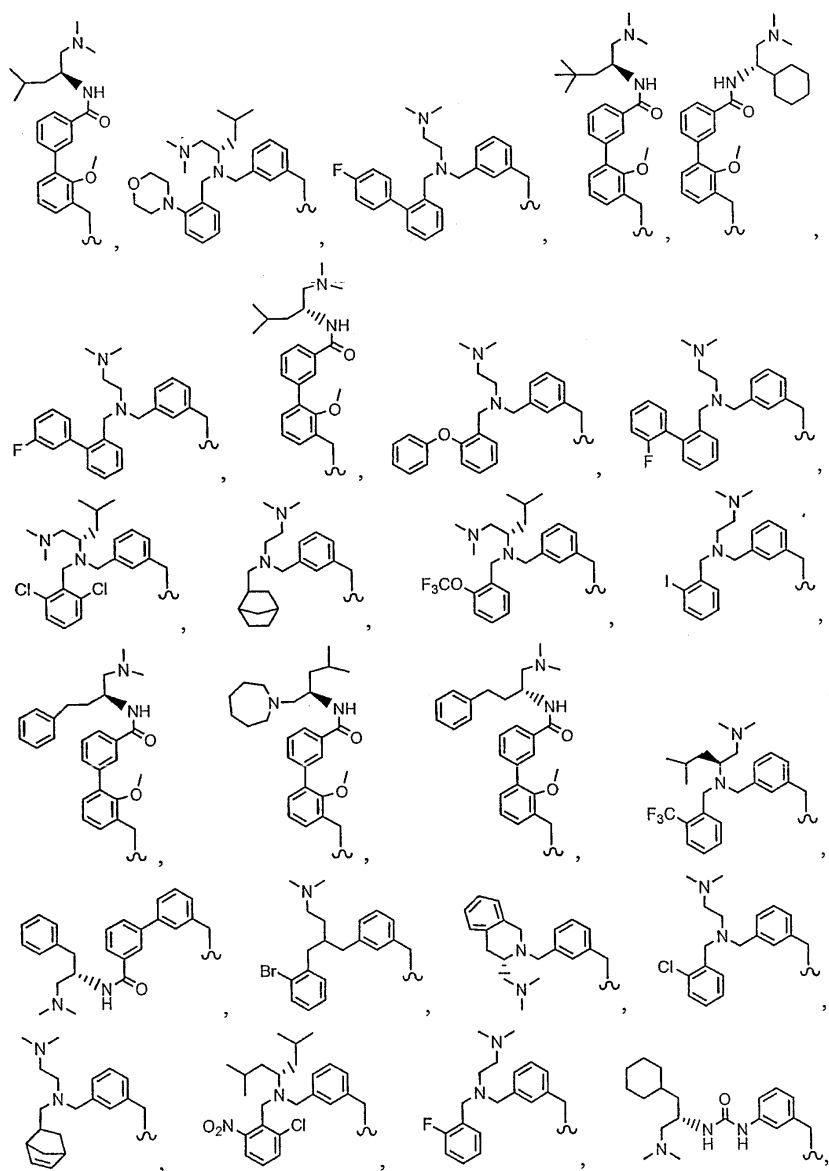
[0396]



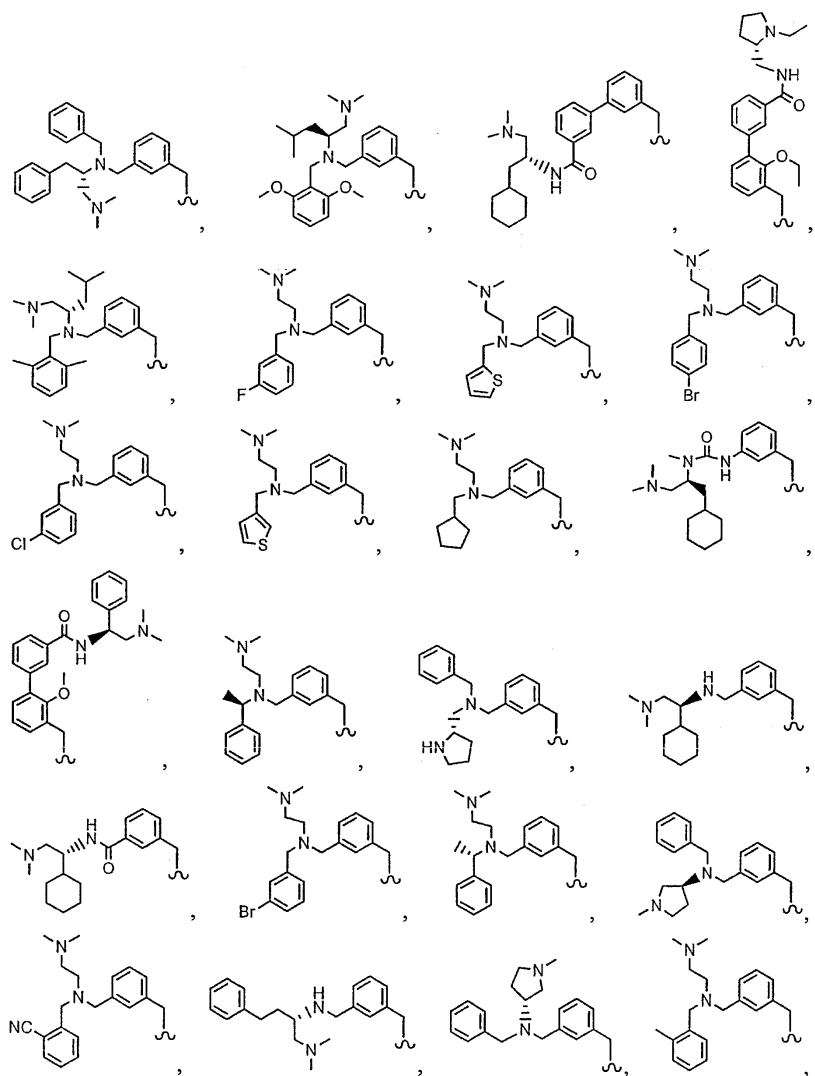
[0397]



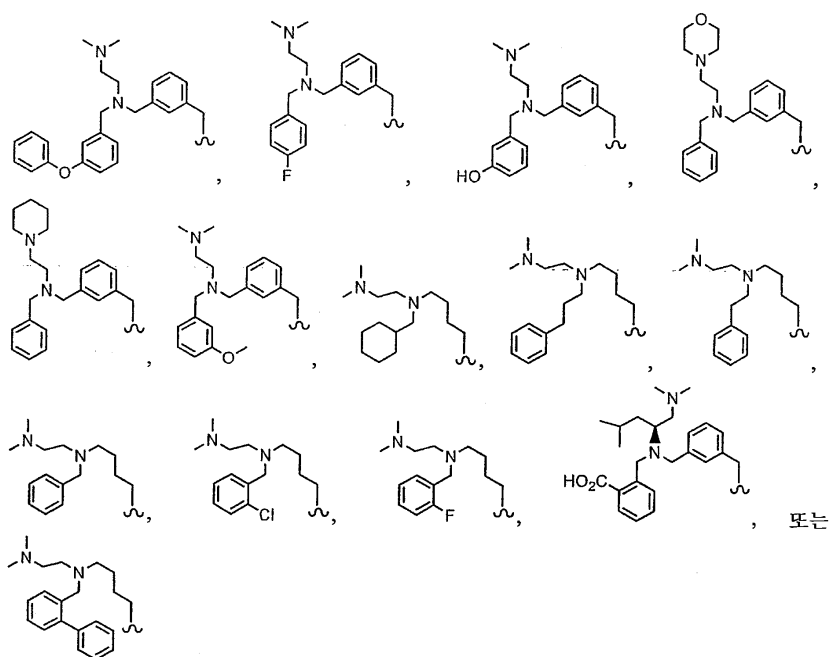
[0398]



[0399]



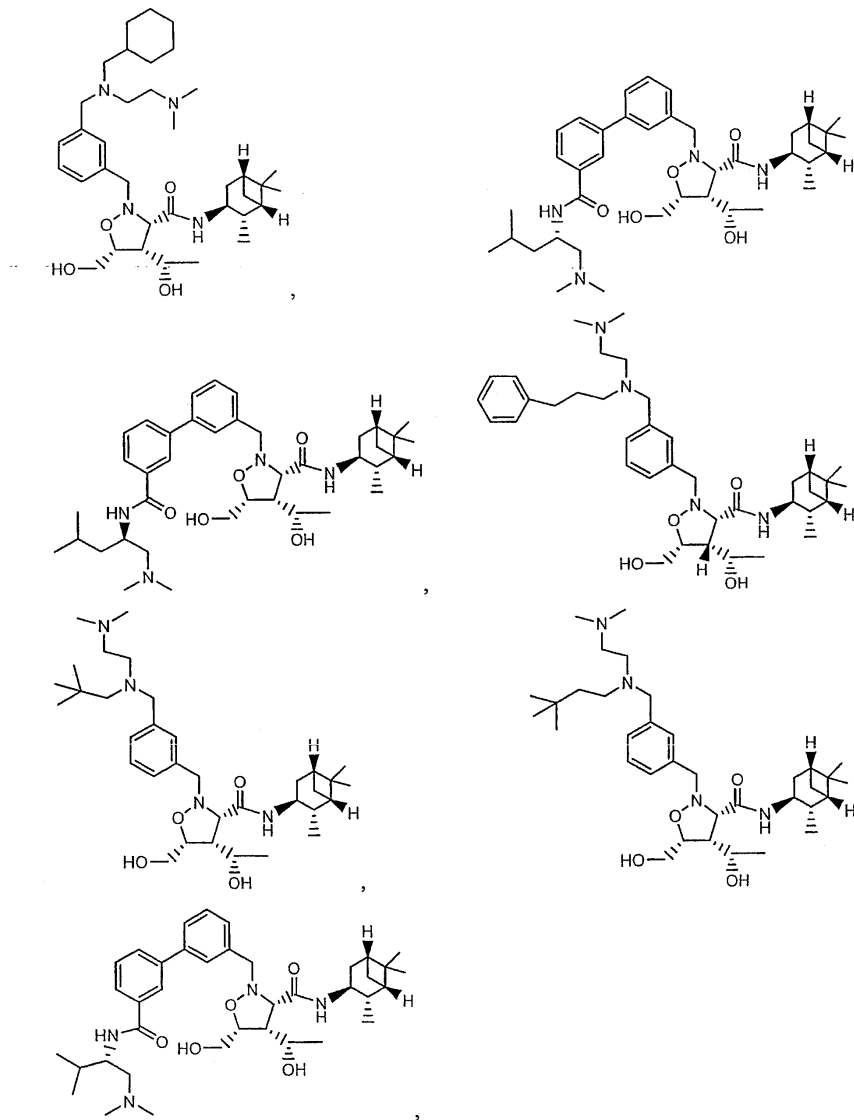
[0400]



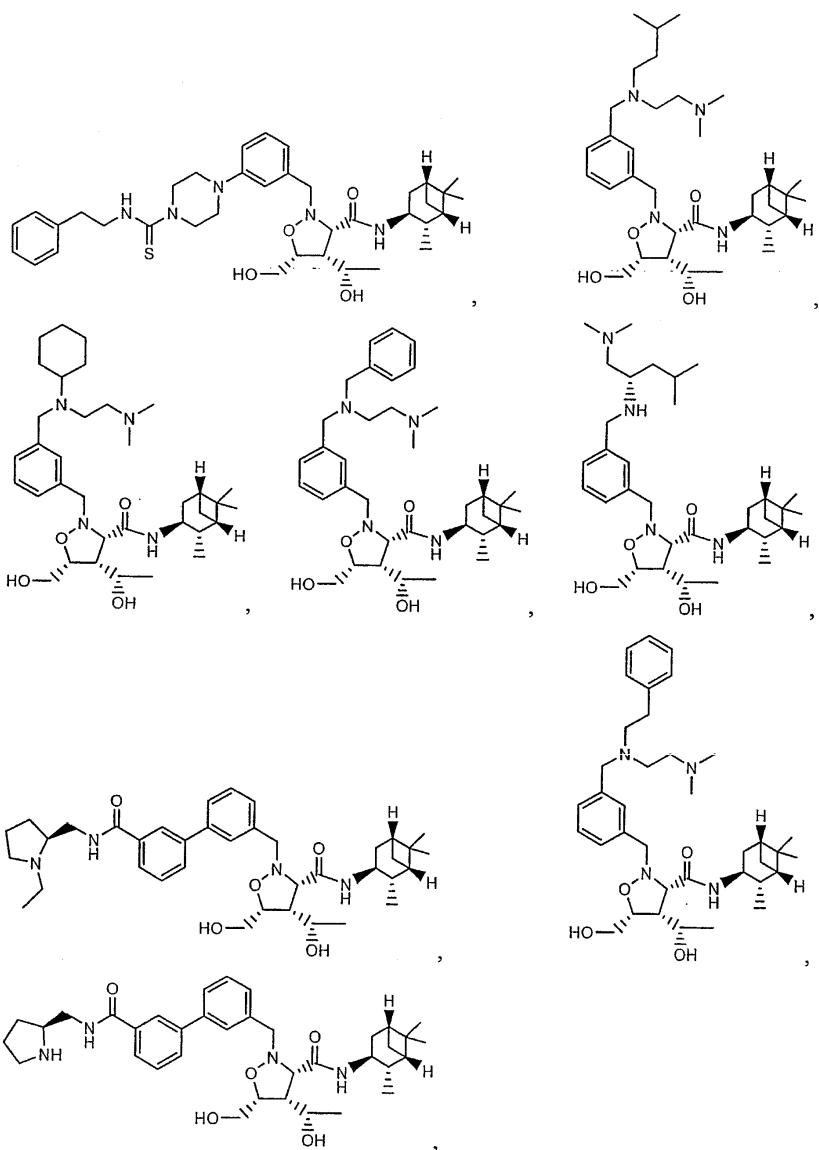
[0401]

이다.

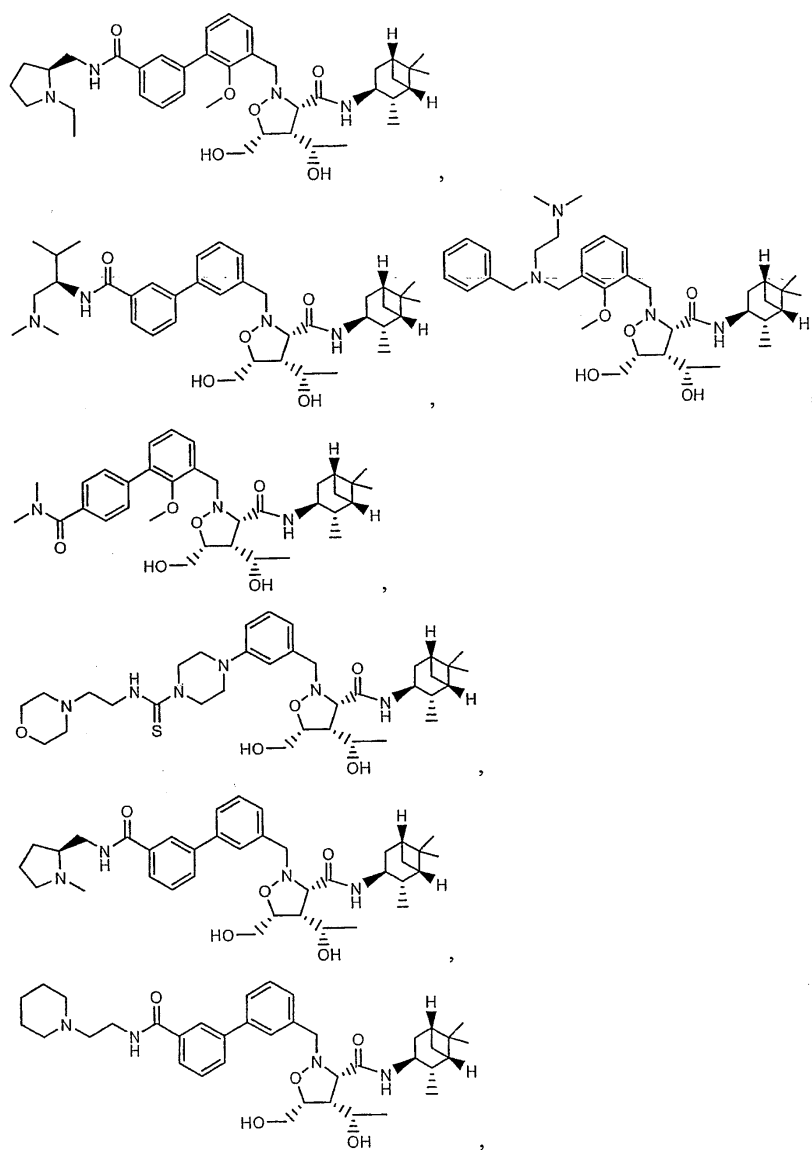
[0402] 본 발명의 다른 국면은



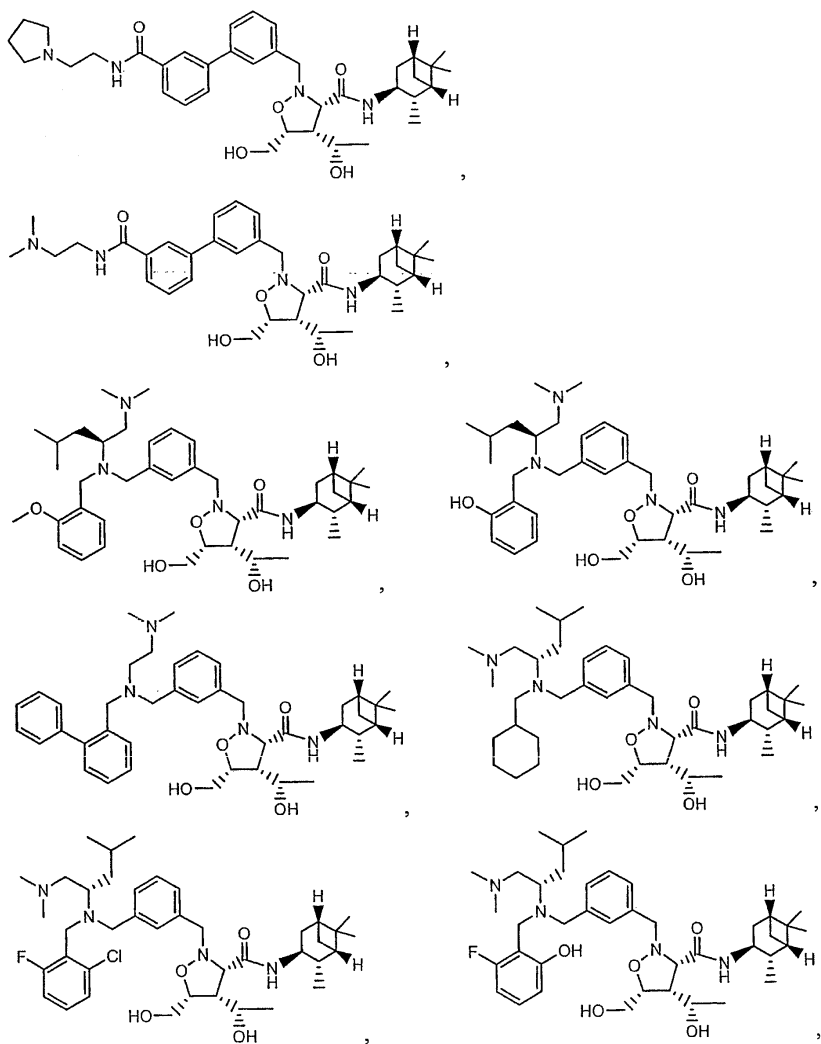
[0403]



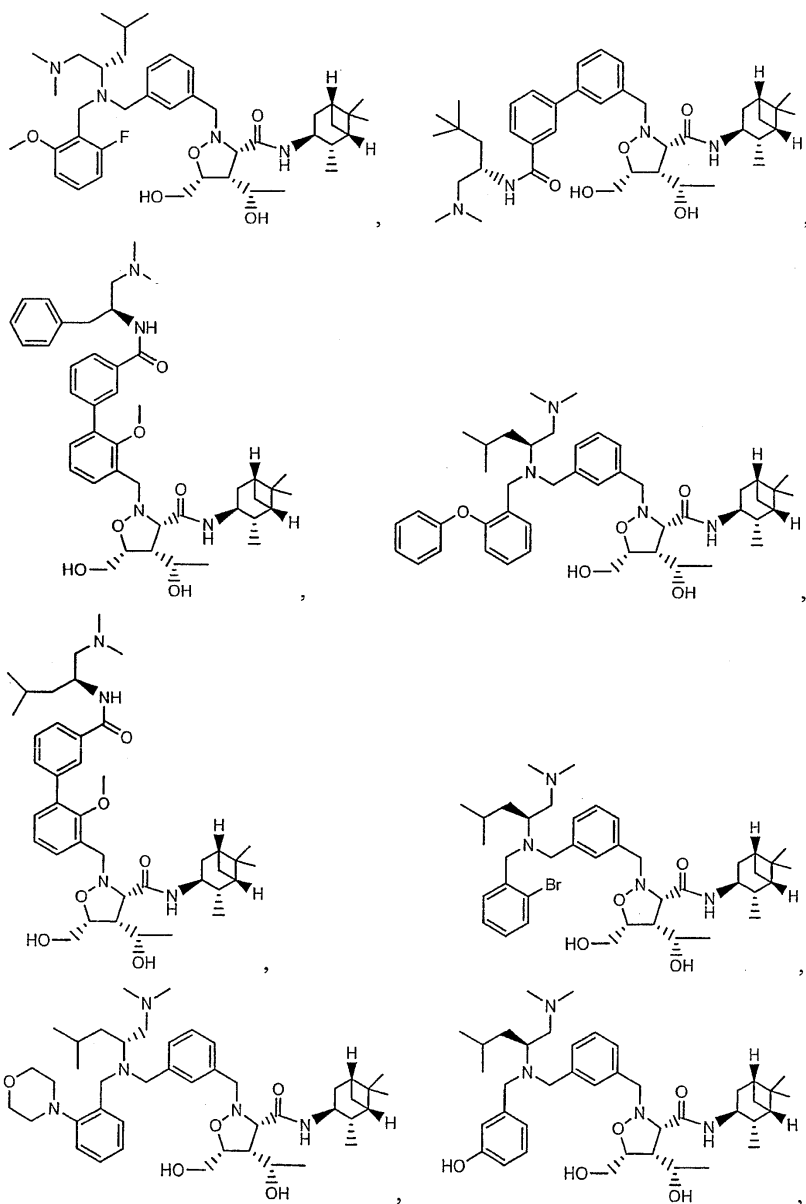
[0404]



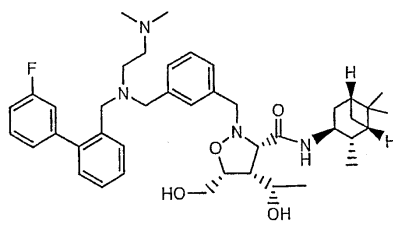
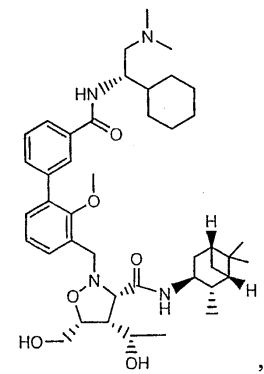
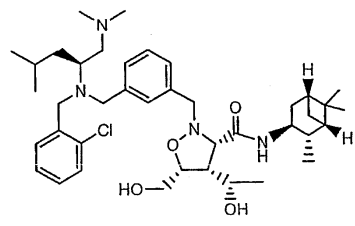
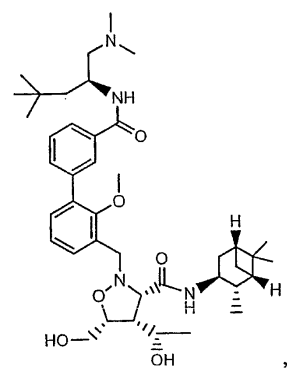
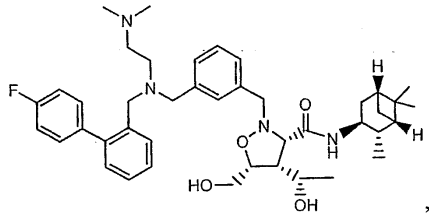
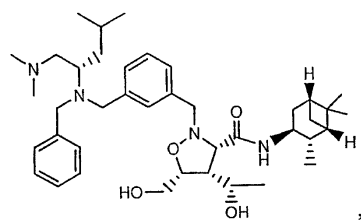
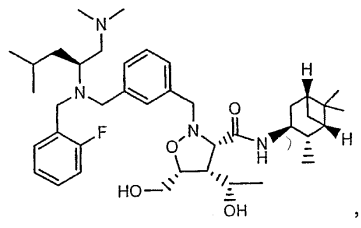
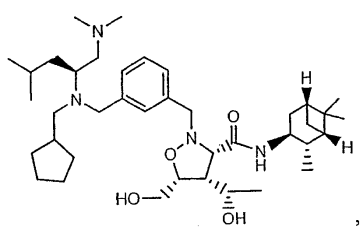
[0405]



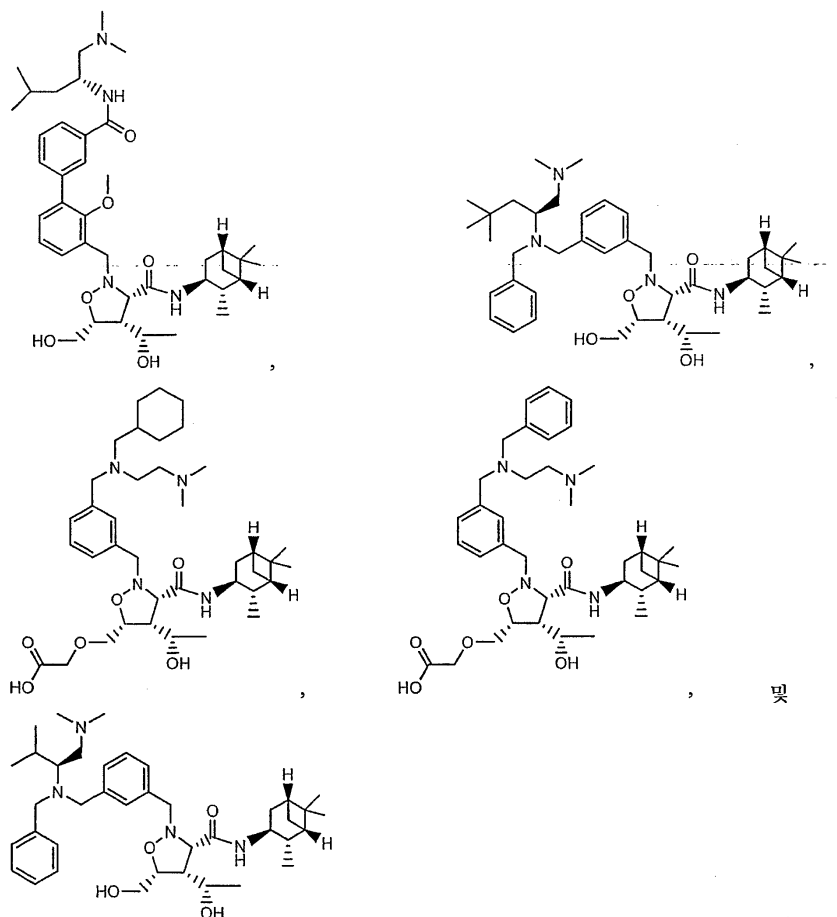
[0406]



[0407]



[0408]



[0409] OH 로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물에 관한 것이다.

[0410] 본 발명의 다른 국면은 상기 기술된 바와 같은 화학식 1, 2, 3, 4 또는 5의 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0411] 본 발명의 방법

[0412] 본 발명의 한 국면은 치료 유효량의 상기 기술된 바와 같은 화학식 1, 2, 3, 4 또는 5의 화합물을 Bcl-매개 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, Bcl-매개 장애의 치료 방법에 관한 것이다.

[0413] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 Bcl-매개 장애가 암 또는 종양성 질환인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.

[0414] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 압 또는 종양성 질환이 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 골수모구성, 전골수구성, 골수단구성, 단구성, 적백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수구성 (과립구성) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 진성적혈구증가증, 호지킨병, 비-호지킨병; 다발골수종, 발덴스트롬 마크로글로블린 혈증, 증쇄병, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 윤활막종, 증피종, 유원종양, 평활근육종, 횡문근육종, 대장암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평세포암종, 기저세포암종, 썸암종, 한선암종, 피지선암종, 유두암종, 유두모양썸암종, 낭썸암종, 수질암종, 기관지원성암종, 신세포암종, 간암, 담관암종, 융모막암종, 고환종, 배아암종, 율름즈종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환종양, 폐암종, 소세포폐암종, 방광암종, 상피암종, 신경아교종, 별아교세포종, 속질모세포종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경초종, 희소돌기아교세포종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 망막모세포종 및 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.

[0415] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 암이 소포림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 외투세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 전립선암, 유방암, 신경모세포종, 결장직장암, 자궁내막암, 난소암, 폐암, 간세포암종, 다발골수종, 두부 및 경부 또는 고환성 암인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.

[0416] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 암이 Bcl 단백질을 과다발현하는 것인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.

- [0417] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 암이 성장 및 생존에 대해 Bcl 단백질에 따라 달라지는 것인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0418] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 Bcl 단백질이 Bcl-2인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0419] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 Bcl 단백질이 Bcl-xL인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0420] 특정 실시양태에서, 본 발명은 암이 t(14;18) 염색체 전위를 나타내는 것인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0421] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 화합물이 비경구로 투여되는 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0422] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 화합물이 근육내로, 정맥내로, 피하로, 경구로, 폐로, 경막내로, 국소로 또는 비강내로 투여되는 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0423] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 화합물이 전신으로 투여되는 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0424] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 환자가 포유동물인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0425] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 환자가 영장류인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0426] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 환자가 인간인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0427] 다른 국면에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학요법제를 치료 유효량의 상기 기술된 바와 같은 화학식 1, 2, 3, 4 또는 5의 화합물과 조합하여 Bcl-매개 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, Bcl-매개 장애의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0428] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 Bcl-매개 장애가 암 또는 종양성 질환인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0429] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 암 또는 종양성 질환이 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 골수모구성, 전골수구성, 골수단구성, 단구성, 적백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수구성 (과립구성) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 진성적혈구증가증, 호지킨병, 비-호지킨병; 다발골수종, 발덴스트롬 마크로글로불린 혈증, 중쇄병, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 윤활막종, 중피종, 유잉종양, 평활근육종, 횡문근육종, 대장암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평세포암종, 기저세포암종, 샘암종, 한선암종, 피지선암종, 유두암종, 유두모양샘암종, 낭샘암종, 수질암종, 기관지원성암종, 신세포암종, 간암, 담관암종, 용모막암종, 고환종, 배아암종, 윌름즈종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환종양, 폐암종, 소세포폐암종, 방광암종, 상피암종, 신경아교종, 별아교세포종, 속질모세포종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경초종, 희소돌기아교세포종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 망막모세포종 및 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0430] 특정 실시양태에서, 본 발명은 암이 Bcl 단백질을 과다발현하는 것인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0431] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 암이 성장 및 생존에 대해 Bcl 단백질에 따라 달라지는 것인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0432] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 Bcl 단백질이 Bcl-2인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0433] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 Bcl 단백질이 Bcl-xL인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0434] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 암이 t(14;18) 염색체 전위를 나타내는 것인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0435] 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 1, 2, 3, 4 또는 5의 화합물의 양으로 Bcl 환자 단백질의 세포 수준이 감소되고, 상기 화학요법제의 양으로 상기 Bcl 환자 단백질이 효과적으로 억제되는 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0436] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 화합물이 비경구로 투여되는 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0437] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 화합물이 근육내로, 정맥내로, 피하로, 경구로, 폐로, 경막내로, 국소로 또는 비강내로 투여되는 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0438] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 화합물이 전신으로 투여되는 상기 언급된 방법에 관한 것이다.

- [0439] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 환자가 포유동물인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0440] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 환자가 영장류인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0441] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 환자가 인간인 상기 언급된 방법에 관한 것이다.
- [0442] 제약 조성물
- [0443] 다른 국면에서, 본 발명은 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 (첨가제) 및/또는 희석제와 함께 제제화된, 치료 유효량의 하나 이상의 상기 기술된 화합물을 포함하는 제약상 허용되는 조성물을 제공한다. 하기에 상세하게 기술되는 본 발명의 제약 조성물은 (1) 경구 투여, 예를 들어, 물약 (수성 또는 비-수성 용액제 또는 현탁액제), 정제 (예컨대, 볼, 설하 및 전신 흡수에 대해 표적화된 것), 볼루스, 분말제, 과립제, 혀에 적용되는 페이스트; (2) 비경구 투여, 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액으로서의 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막외 주사에 의하거나, 또는 지연-방출 제제; (3) 국소 도포, 예를 들어, 피부에 도포되는 크림, 연고 또는 제어-방출 패치 또는 스프레이로서; (4) 질내로 또는 직장내로, 예를 들어, 질좌제, 크림 또는 폼으로서; (5) 설하로; (6) 안구로; (7) 경피로; (8) 비내로; (9) 폐로; 또는 (10) 경막내로에 대해 적합한 것을 포함하는 고체 또는 액체 형태의 투여를 위해 특수하게 제제화될 수 있다.
- [0444] 본원에 사용되는 어구 "치료 유효량"은 적어도 아집단의 동물의 세포에서 임의의 의료적 치료에 적용가능한 합리적인 유익/유해 비율로 약간의 목적하는 치료학적 효과를 생성하는데 효과적인, 화합물, 물질, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 양을 의미한다.
- [0445] 어구 "제약상 허용되는"은 본원에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제, 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시키는데 사용하기에 적합한, 안전 의료 평가의 범위 내에 있는 합리적인 유익/유해 비율에 상응하는 상기 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 제형을 의미하기 위해 사용된다.
- [0446] 본원에 사용되는 어구 "제약상 허용되는 담체"는 대상 화합물을 한 기관 또는 신체의 부분으로부터 또다른 기관 또는 신체의 부분으로 운반하거나 수송하는데 관여하는 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조제 (예컨대, 윤활제, 활석 마그네슘, 칼슘 또는 아연 스테아레이트, 또는 스테아르산), 또는 물질 캡슐화 용매를 의미한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과의 상용성의 의미에서 "허용가능한" 것임이 분명하며, 환자에 유해하지 않다. 제약상 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 몇몇 예는 (1) 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분쇄된 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화씨유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 피로젠-무함유 수; (17) 등장성 염수; (18) 링거 용액; (19) 에틸 알코올; (20) pH 완충 용액; (21) 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/또는 폴리무수물; 및 (22) 제약 제제에 사용되는 다른 무독성 상용성 물질을 포함한다.
- [0447] 상기 개시된 바와 같은 특정 실시양태의 본 발명의 화합물은 아미노 또는 알킬아미노와 같은 염기성 관능기를 함유할 수 있으며, 따라서 제약상 허용되는 산과 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이 점에서 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 비교적 무독성인 무기 및 유기 산 부가염을 의미한다. 상기 염은 투여 비히클 또는 투여 형태 제조 방법의 동일계에서 제조될 수 있거나, 또는 유리 염기 형태의 정제된 본 발명의 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산과 개별적으로 반응시키고, 이렇게 형성된 염을 후속적 정제 동안에 분리하여 제조할 수 있다. 대표적인 염은 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 술페이트, 비술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 아세테이트, 발러레이트, 올레에이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토비오네이트 및 라우릴술포네이트 염 등을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19] 참조).
- [0448] 대상 화합물의 제약상 허용되는 염은 예컨대 무독성 유기 또는 무기 산으로부터의 화합물의 통상적인 무독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 상기 통상적인 무독성 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산 등과 같은 무기 산으로부터 유래된 것; 및 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐

산, 벤조산, 살리시클릭산, 술폰산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이소티온산 등과 같은 유기 산으로부터 제조된 염을 포함한다.

- [0449] 다른 경우, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 산성 관능기를 함유할 수 있으며, 따라서 제약상 허용되는 염기로 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이 점에서 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 비교적 무독성인 무기 및 유기 염기 부가염을 의미한다. 상기 염은 마찬가지로 투여 비히클 또는 투여 형태 제조 방법의 동일계에서 제조될 수 있거나, 또는 유리 산 형태의 정제된 화합물을 적합한 염기, 예컨대 제약상 허용되는 금속 양이온의 히드록시드, 카르보네이트 또는 비카르보네이트, 암모니아, 또는 제약상 허용되는 유기 1급, 2급 또는 3급 아민과 개별적으로 반응시켜 제조할 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토 금속염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기 부가염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다. (예를 들어, 상기 문헌 [Berge et al.] 참조).
- [0450] 나트륨 라우릴 술페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 습윤제, 유화제 및 윤활제뿐만 아니라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 보존제 및 산화방지제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.
- [0451] 제약상 허용되는 산화방지제의 예는 (1) 수용성 산화방지제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 나트륨 비술페이트, 나트륨 메타비술페이트, 나트륨 술파이트 등; (2) 지용성 산화방지제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속 킬레이트제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등을 포함한다.
- [0452] 본 발명의 제제는 경구, 비내, 국소 (볼 및 설하 포함), 직장, 질 및/또는 비경구 투여에 적합한 것을 포함한다. 제제는 편리하게는 단위 투여 형태로 존재할 수 있고, 제약업계에 익히 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 숙주, 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료학적 효과를 생성하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 상기 양은 활성 성분의 약 0.1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30%일 것이다.
- [0453] 특정 실시양태에서, 본 발명의 제제는 시클로텍스트린, 셀룰로스, 리포솜, 미셀 성형제 (예컨대 담즙산) 및 중합체성 담체 (예컨대 폴리에스테르 및 폴리무수물)로 이루어진 군으로부터 선택되는 부형제, 및 본 발명의 화합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 언급된 제제는 본 발명의 화합물을 경구로 생체이용가능하게 한다.
- [0454] 상기 제제 또는 조성물의 제조 방법은 본 발명의 화합물을 담체, 및 경우에 따라 하나 이상의 보조적 성분과 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 제제는 본 발명의 화합물을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하게 및 균질하게 결합시킨 다음, 필요한 경우, 생성물을 성형화시켜 제조한다.
- [0455] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 활성 성분으로서 소정량의 본 발명의 화합물을 함유하는, 캡슐제, 카세제, 환제, 정제, 로젠지제 (향기나는 성분, 일반적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트를 사용함), 분말제, 과립제 형태이거나, 또는 수성 또는 비-수성 액체의 용액제 또는 현탁액제, 또는 수중유형 또는 유중수형 액체 유탁액제, 또는 엘릭시르제 또는 시럽제, 또는 파스틸제 (불활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아를 사용함), 및/또는 합수제 등으로서의 형태일 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.
- [0456] 경구 투여용 본 발명의 고체 투여 형태 (캡슐제, 정제, 환제, 당제, 분말제, 과립제, 트로키제 등) 중의 활성 성분은 나트륨 시트레이트 또는 이칼슘 포스페이트와 같은 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 및/또는 임의의 (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예컨대 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨; (5) 용액 지연제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 가속화제, 예컨대 4급 암모늄 화합물, 및 표면활성제, 예컨대 폴록사머 및 나트륨 라우릴 술페이트; (7) 습윤제, 예컨대 세틸 알코올, 글리세롤 모노스테아레이트 및 비이온성 표면활성제; (8) 흡착제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 아연 스테아레이트, 나트륨 스테아레이트, 스테아르산, 및 이들의 혼합물; (10) 착색제; 및 (11) 제어 방출제, 예컨대 크로스포비돈 또는

에틸 셀룰로스와 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 제약 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당, 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 상기 부형제를 사용한 연질- 및 경질-외피 젤라틴 캡슐제에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[0457] 정제는 경우에 따라 하나 이상의 보조적 성분과 함께 압축 또는 몰딩하여 제조할 수 있다. 압축된 정제는 결합제 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제 (예를 들어, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스), 표면활성제 또는 분산화제를 사용하여 제조할 수 있다. 몰딩된 정제는 분쇄된 습윤성 화합물과 불활성 액체 희석제의 혼합물을 적합한 기계로 몰딩하여 제조할 수 있다.

[0458] 정제, 및 본 발명의 제약 조성물의 다른 고체 투여 형태, 예컨대 당제, 캡슐제, 환제 및 과립제는 임의로 스코어팅되거나, 또는 코팅 및 외피, 예컨대 장용 코팅 및 제약 제제 업계에 익히 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이는 또한 그 안의 활성 성분의 느린 또는 제어된 방출을 제공하기 위해, 예를 들어, 목적하는 방출 프로파일, 다른 중합체 기질, 리포솜 및/또는 마이크로스피어를 제공하기 위한 다양한 비율의 히드록시프로필메틸 셀룰로스를 사용하여 제제화될 수 있다. 이는 빠른 방출을 위해 제제화, 예컨대 동결-건조될 수 있다. 이는 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통해 여과하거나, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 몇몇 다른 주입 가능한 멸균 매질 중에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균화 작용제를 혼입함으로써 멸균화될 수 있다. 상기 조성물은 또한 임의로 불투명화제를 함유할 수 있고, 단지 활성 성분(들)을 우선적으로 위장관의 특정 부분에서, 경우에 따라 지연식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포괄적인 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한 적절한 경우, 하나 이상의 상기-기술된 부형제를 함유한 마이크로-캡슐화 형태일 수 있다.

[0459] 본 발명의 화합물의 경구 투여용 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 유탕액제, 미세유탕액제, 용액제, 현탁액제, 시럽제 및 엘릭시르제를 포함한다. 활성 성분 이외에, 액체 투여 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 맥아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0460] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 착색제, 방향제 및 보존제와 같은 아유반트를 포함할 수 있다.

[0461] 현탁액제는 활성 화합물 이외에 현탁화제, 예를 들어 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트라가칸트, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0462] 직장 또는 질 투여용 본 발명의 제약 조성물의 제제는 하나 이상의 본 발명의 화합물을 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌제 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 하나 이상의 적합한 무자극성 부형제 또는 담체와 혼합하여 제조될 수 있는 좌제로서 제공될 수 있으며, 이는 실온에서는 고체이지만 체온에서는 액체이므로 직장 또는 질 강 내에서 용해되어 활성 화합물을 방출할 것이다.

[0463] 질 투여에 적합한 본 발명의 제제는 또한 적절한 것으로 당업계에 공지되어 있는 상기 담체를 함유하는 질좌제, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제제를 포함한다.

[0464] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여용 투여 형태는 분말제, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액제, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 멸균 조건 하에서 제약상 허용되는 담체, 및 요구될 수 있는 임의의 보존제, 완충제 또는 분사제와 혼합될 수 있다.

[0465] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 본 발명의 활성 화합물 이외에 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다.

[0466] 분말제 및 스프레이는 본 발명의 화합물 이외에 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 칼슘 실리케이트 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 스프레이는 추가로 통상적인 분사제, 예컨대 클로로플루오로탄화수소 및 휘발성 비치환된 탄화수소 (예컨대 부탄 및 프로판)를 함유할 수 있다.

[0467] 경피 패치는 본 발명의 화합물의 신체로의 제어된 전달을 제공한다는 추가의 이점이 있다. 상기 투여 형태는

화합물을 적당한 매질 중에 용해시키거나 분산시켜 제조할 수 있다. 흡수 증진제는 또한 피부를 횡단하는 화합물의 유동을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 상기 유동 속도는 막을 조절하는 속도로 제공되거나, 또는 중합체 기질 또는 젤에 화합물을 분산시켜 조절될 수 있다.

- [0468] 안과 제제, 안연고, 분말제, 용액제 등이 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로서 고려된다.
- [0469] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 제약 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물을 당, 알코올, 산화방지제, 완충제, 정균제, 제제를 예정된 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질, 현탁화제 또는 증점제를 함유할 수 있는 하나 이상의 제약상 허용되는 멸균 등장성 수용액 또는 비-수용액, 분산액, 현탁액 또는 유탁액, 또는 사용하기 직전에 멸균 주사액 또는 분산액 중에 재구성될 수 있는 멸균 분말과 조합하여 포함한다.
- [0470] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비-수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일 (예컨대 올리브유), 및 주사가 가능한 유기 에스테르 (예컨대 에틸 올레이트)를 포함한다. 적당한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지, 및 표면활성제의 사용으로 유지될 수 있다.
- [0471] 상기 조성물은 또한 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산화제와 같은 아췌반트를 함유할 수 있다. 대상 화합물에서의 미생물의 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함시킴으로써 보장될 수 있다. 이는 또한 등장성 작용제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 주사가 가능한 제약 형태의 연장된 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연하는 작용제를 포함시킴으로써 초래될 수 있다.
- [0472] 일부 경우, 약물의 효과를 연장하기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터의 약물의 흡수를 느리게 하는 것이 바람직하다. 이는 낮은 수용해도를 갖는 결정성 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용으로 달성될 수 있다. 약물 흡수의 속도는 결정 크기 및 결정성 형태에 따라 변할 수 있는 이의 용해 속도에 따라 달라진다. 별법으로, 비경구-투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 중에 약물을 용해시키거나 현탁시킴으로써 달성된다.
- [0473] 주사가 가능한 저장 형태는 대상 화합물의 마이크로캡슐제 기질을 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 중합체로 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비, 및 사용되는 특정 중합체의 특성에 따라, 약물 방출의 속도가 조절될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 주사가 가능한 저장 제제는 또한 약물을 신체 조직과 상용적인 리포솜 또는 미세유탁액에 포착시켜 제조된다.
- [0474] 본 발명의 화합물이 인간 및 동물에게 제약으로서 투여되는 경우, 이는 그 자체로 제공되거나, 또는 예를 들어 활성 성분 0.1 내지 99% (더 바람직하게는, 10 내지 30%)를 제약상 허용되는 담체와 조합하여 함유하는 제약 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0475] 본 발명의 제제는 경구로, 비경구로, 국소로 또는 직장으로 제공될 수 있다. 제제는 물론 각각의 투여 경로에 적합한 형태로 제공된다. 예를 들어, 제제는 정제 또는 캡슐제 형태로, 주사, 흡입, 안 로션, 연고, 좌제 등으로 투여 (주사, 주입 또는 흡입에 의한 투여; 로션 또는 연고에 의한 국소 투여; 및 좌제에 의한 직장 투여)된다. 경구 투여가 바람직하다.
- [0476] 본원에 사용되는 어구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여되는"은 경장 및 국소 투여 이외의, 일반적으로 주사에 의한 투여 방식을 의미하고, 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 포내, 안와내, 심장내, 진피내, 복막내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 거미막하, 척추관내 및 복장내 주사 및 주입을 포함한다.
- [0477] 본원에 사용되는 어구 "전신 투여", "전신으로 투여되는", "말초 투여" 및 "말초로 투여되는"은 환자의 계통에 들어간 후 대사 및 다른 유사 과정에 적용되는 것, 예를 들어 피하 투여와 같은, 화합물, 약물 또는 다른 물질의 중추 신경계로의 직접적 이외의 투여를 의미한다.
- [0478] 상기 화합물은 경구, 비내 (예를 들어, 스프레이에 의한), 직장, 질내, 비경구, 수조내, 및 볼 및 설하를 포함한 국소 (분말제, 연고 또는 점적제에 의한)를 비롯한 임의의 적합한 투여 경로에 의해 치료를 위한 인간 및 다른 동물에게 투여될 수 있다.
- [0479] 선택되는 투여 경로에 상관없이, 적합한 수화된 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 화합물, 및/또는 본 발명의 제약 조성물은 당업계의 숙련자에게 공지된 통상적인 방법에 의해 제약상 허용되는 투여 형태로 제제화된다.
- [0480] 본 발명의 제약 조성물 중 활성 성분의 실제 투여 수준은 환자에게 유독하지 않으며, 특정 환자, 조성물 및 투

여 방식에 대한 목적하는 치료학적 반응을 달성하기 위해 효과적인 활성 성분의 양을 획득하기 위해 변화될 수 있다.

- [0481] 선택되는 투여 수준은 사용되는 본 발명의 특정 화합물, 또는 이의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 횟수, 사용될 특정 화합물의 배출 또는 대사 속도, 흡수 속도 및 정도, 치료 기간, 사용되는 특정 화합물과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 일반적 건강 및 이전 병력, 및 의료계에 익히 공지된 유사 요인을 비롯한 다양한 요인에 따라 달라질 것이다.
- [0482] 당업계의 통상적 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 요구되는 제약 조성물의 유효한 양을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 제약 조성물에 사용되는 본 발명의 화합물의 투여량을 목적하는 치료학적 효과를 달성하기 위해 요구되는 것보다 낮은 수준에서 시작하고, 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 서서히 증가시킬 수 있다.
- [0483] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 적합한 일일 투여량은 치료학적 효과를 생성하기 위한 최소의 유효한 양인 화합물의 양일 것이다. 상기 유효량은 일반적으로 상기 기술된 요인에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 지시된 진통 효과를 위해 사용되는 경우, 환자에 대한 본 발명의 화합물의 경구, 정맥내, 뇌실내 및 피하 투여량은 일일 체중 kg당 약 0.0001 mg 내지 약 100 mg 범위일 것이다.
- [0484] 필요한 경우, 활성 화합물의 유효한 일일 투여량은 하루 동안에 적절한 간격으로 개별적으로 투여되는 2, 3, 4, 5, 6 이상의 부분-투여량으로서, 경우에 따라, 단위 투여량 형태로 투여될 수 있다. 바람직한 투여는 일일 1회 투여이다.
- [0485] 본 발명의 화합물은 단독으로 투여되는 것이 가능하지만, 화합물을 제약 제제 (조성물)로서 투여하는 것이 바람직하다.
- [0486] 본 발명에 따른 화합물은 다른 제약에서 유추하여, 인간 또는 수의학에 유용한 임의의 편리한 방식에서의 투여를 위해 제제화될 수 있다.
- [0487] 다른 국면에서, 본 발명은 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 (첨가제) 및/또는 희석제와 함께 제제화된, 치료 유효량의 하나 이상의 상기 기술된 대상 화합물을 포함하는 제약상 허용되는 조성물을 제공한다. 하기에 상세하게 기술되는 본 발명의 제약 조성물은 (1) 경구 투여, 예를 들어, 물약 (수성 또는 비-수성 용액제 또는 현탁액제), 정제, 볼루스, 분말제, 과립제, 혀에 적용되는 페이스트; (2) 비경구 투여, 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액으로서의 피하, 근육내 또는 정맥내 주사에 의함; (3) 국소 도포, 예를 들어, 피부에 도포되는 크림, 연고 또는 스프레이로서; (4) 질내로 또는 직장내로, 예를 들어, 질좌제, 크림 또는 폼으로서; (5) 설하로 또는 볼로; (6) 안구로; (7) 경피로; 또는 (8) 비내로에 대해 적합한 것을 비롯한 고체 또는 액체 형태의 투여를 위해 특수하게 제제화될 수 있다.
- [0488] 용어 "치료"는 또한 예방, 요법 및 치유를 포함하는 것으로 한다.
- [0489] 상기 치료를 받는 환자는 일반적으로 영장류, 특히 인간, 및 다른 포유동물, 예컨대 말, 소, 돼지 및 양; 및 가금류 및 애완동물을 비롯한, 치료가 필요한 임의의 동물이다.
- [0490] 본 발명의 화합물은 그 자체로서 또는 제약상 허용되는 담체와 혼합하여 투여될 수 있고, 또한 페니실린, 세팔로스포린, 아미노글리코사이드 및 글리코펩티드와 같은 항생제와 함께 투여될 수 있다. 따라서, 공동요법은 먼저 투여되는 것의 치료학적 효과가 후속물이 투여되는 경우에 완전히 사라지지 않는다는 점에서, 활성 화합물의 순차적, 동시적 및 개별적 투여를 포함한다.
- [0491] 동물 식품에의 본 발명의 활성 화합물의 첨가는 바람직하게는 활성 화합물을 유효량으로 함유하는 적절한 식품 프리믹스 (premix)를 제조하고, 프리믹스를 완전한 규정식품에 혼입함으로써 달성된다.
- [0492] 별법으로, 활성 성분을 함유하는 중간 농축물 또는 식품 보충물이 식품 속에 블렌딩될 수 있다. 상기 식품 프리믹스 및 완전한 규정식품이 제조되고 투여될 수 있는 방식은 참고서 (예컨대 문헌 ["Applied Animal Nutrition", W.H. Freedman and CO., San Francisco, U.S.A., 1969] 또는 ["Livestock Feeds and Feeding" O and B books, Corvallis, Ore., U.S.A., 1977])에 기술되어 있다.
- [0493] 미셀
- [0494] 최근, 제약 산업에 일부 친지질성 (수 불용성) 약제의 생체이용률을 개선시키기 위한 미세유화 기법이 도입되었다. 예로는 트리메트린 (Trimetrine) (문헌 [Dordunoo, S. K., et al, Drug Development and Industrial

Pharmacy, 17(12), 1685-1713, 1991] 참조) 및 REV 5901 (문헌 [Sheen, P. C., et al., J Pharm Sci 80(7), 712-714, 1991] 참조)이 있다. 특히, 미세유화는 우선적으로 순환계 대신 림프계로 바로 흡수시켜 증진된 생체 이용률을 제공하고, 이에 의해 간을 우회하고 간담즙성 순환 중에 화합물의 파괴를 방지한다.

[0495] 모든 적합한 양친매성 담체가 고려되지만, 현재 바람직한 담체는 일반적으로 안전하다고 인정되는 (Generally-Recognized-as-Safe: GRAS) 상태를 가지고, 용액이 복합성 물 상 (예컨대 인간의 위장관에서 발견되는 것)과 접촉하게 되는 경우, 본 발명의 화합물을 가용화하고 후속 단계에서 이를 미세유화시킬 수 있는 것이다. 일반적으로, 상기 요건을 만족시키는 양친매성 성분은 2 내지 20의 HLB (친수성 대 친지질성 균형) 값을 가지고, 이의 구조는 C-6 내지 C-20의 직쇄 지방족 라디칼을 함유한다. 예는 폴리에틸렌-글리콜화 지방 글리세리드 및 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0496] 상업적으로 입수가 가능한 양친매성 담체는 특히 겔루시르 (Gelucire)-계열, 라브라필 (Labrafil), 라브라솔 (Labrasol) 또는 라우로글리콜 (Lauroglycol) (모두 프랑스 세인트 프리스트에 소재하는 가테포스 코포레이션 (Gattefosse Corporation)사에 의해 제조되고 배급됨), PEG-모노-올레레이트, PEG-디-올레레이트, PEG-모노-라우레이트 및 디-라우레이트, 레시틴 (Lecithin), 폴리소르베이트 (Polysorbate) 80 (미국 및 전세계에 있는 다수 회사에 의해 생산되고 배급됨) 등을 포함하는 것으로 고려된다.

[0497] 중합체

[0498] 본 발명에 사용하기에 적합한 친수성 중합체는 손쉽게 수용성이고, 소포-형성 지질에 공유결합으로 부착될 수 있고, 독성 효과 없이 생체 내에서 견디는 (즉, 생체적합한) 것이다. 적합한 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리락트산 (또한 폴리락티드로 지칭됨), 폴리글리콜산 (또한 폴리글리콜리드로 지칭됨), 폴리락트-폴리글리콜산 공중합체 및 폴리비닐 알코올을 포함한다. 바람직한 중합체는 약 100 또는 120 달톤 내지 약 5,000 또는 10,000 달톤, 더 바람직하게는 약 300 달톤 내지 약 5,000 달톤의 분자량을 갖는 것이다. 특히 바람직한 실시양태에서, 중합체는 약 100 내지 약 5,000 달톤, 더 바람직하게는 약 300 내지 약 5,000 달톤의 분자량을 갖는 폴리에틸렌글리콜이다. 특히 바람직한 실시양태에서, 중합체는 750 달톤의 폴리에틸렌글리콜 (PEG(750))이다. 중합체는 또한 여기서 단량체의 수로 정의될 수 있다; 본 발명의 바람직한 실시양태는 약 3개 이상의 단량체를 갖는 중합체, 예컨대 3개의 단량체 (대략 150 달톤)로 이루어진 PEG 중합체를 사용한다.

[0499] 본 발명에 사용하기에 적합할 수 있는 다른 친수성 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 폴리메톡사졸린, 폴리에틸옥사졸린, 폴리히드록시프로필 메타크릴아미드, 폴리메타크릴아미드, 폴리디메틸아크릴아미드, 및 히드록시메틸셀룰로스 또는 히드록시에틸셀룰로스와 같은 유도체화 셀룰로스를 포함한다.

[0500] 특정 실시양태에서, 본 발명의 제제는 폴리아미드, 폴리카르보네이트, 폴리알킬렌, 아크릴산 에스테르와 메타크릴산 에스테르의 중합체, 폴리비닐 중합체, 폴리글리콜리드, 폴리실록산, 폴리우레탄 및 이의 공중합체, 셀룰로스, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리스티렌, 락트산과 글리콜산의 중합체, 폴리무수물, 폴리(오르토)에스테르, 폴리(부트산), 폴리(발러르산), 폴리(락티드-공-카프로락톤), 폴리사카리드, 단백질, 폴리히아루론산, 폴리시아노아크릴레이트, 및 이의 블렌드, 혼합물 또는 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 생체적합한 중합체를 포함한다.

[0501] 시클로텍스트린

[0502] 시클로텍스트린은 각각 그리스 문자 .알파., .베타. 또는 .감마.로 명시되는 6, 7 또는 8 글루코스 유닛으로 이루어진 시클릭 올리고사카리드이다. 6 미만의 글루코스 유닛을 갖는 시클로텍스트린은 현재 공지되어 있지 않다. 글루코스 유닛은 알파-1,4-글루코시드 결합에 의해 결합된다. 당 유닛의 의자 입체구조의 중요성에 따라, (C-2, C-3에서의) 모든 2급 히드록실기는 고리의 한 면 상에 위치하는 반면, C-6에서의 모든 1급 히드록실기는 반대 면 상에 위치하게 된다. 그 결과, 외부 면은 시클로텍스트린이 수용성이 되도록 하는 친수성이다. 반대로, 시클로텍스트린은 C-3 및 C-5의 수소 원자, 및 어느 한 쪽의 산소에 의해 정렬되기 때문에, 시클로텍스트린의 강은 소수성이다. 상기 기질은 예를 들어, 17.베타.-에스트라디올과 같은 스테로이드 화합물을 비롯한 다양한 비교적 소수성 화합물과의 복합화를 가능케 한다 (예컨대, 문헌 [van Uden et al. Plant Cell Tiss. Org. Cult. 38:1-3-113 (1994)] 참조). 복합화는 반 데르 발스 (Van der Waals) 상호작용 및 수소 결합 형성에 의해 일어난다. 시클로텍스트린 화학의 일반적 검토를 위해, 문헌 [Wenz, Agnew. Chem. Int. Ed. Engl., 33: 803-822 (1994)]를 참조한다.

[0503] 시클로텍스트린 유도체의 물리화학적 특성은 치환의 종류 및 정도에 따라 매우 달라진다. 예를 들어, 이의 수용해도는 불용성 (예컨대, 트리아세틸-베타-시클로텍스트린) 내지 147% 가용성 (w/v) (G-2-베타-시클로텍스트린

린) 범위이다. 또한, 이는 많은 유기 용매에 가용성이다. 시클로텍스트린의 특성은 이의 용해도를 증가시키거나 감소시킴으로써 다양한 제제 구성성분의 용해도를 제어할 수 있게 한다.

- [0504] 수많은 시클로텍스트린 및 이의 제조에 대한 방법이 기술되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Parmeter (I), et al., 미국 특허 제3,453,259호] 및 [Gramera, et al., 미국 특허 제3,459,731호]는 전기적중성 시클로텍스트린을 기술하고 있다. 다른 유도체는 양이온성 특성을 갖는 시클로텍스트린 (문헌 [Parmeter (II), 미국 특허 제3,453,257호] 참조), 불용성 가교된 시클로텍스트린 (문헌 [Solms, 미국 특허 제3,420,788호] 참조), 및 음이온성 특성을 갖는 시클로텍스트린 (문헌 [Parmeter (III), 미국 특허 제3,426,011호] 참조)을 포함한다. 음이온성 특성을 갖는 시클로텍스트린 유도체 중에서, 카르복실산, 아인산, 아포스핀산, 포스폰산, 인산, 티오포스폰산, 티오술피산 및 술폰산은 모 시클로텍스트린에 첨부된다 (상기 문헌 [Parmeter (III)] 참조). 추가로, 술포알킬 에테르 시클로텍스트린 유도체가 문헌 [Stella, et al., 미국 특허 제5,134,127호]에 기술되어 있다.
- [0505] 리포솜
- [0506] 리포솜은 수성 내부 구획을 포위하고 있는 하나 이상의 지질 2중 막으로 구성되어 있다. 리포솜은 막 유형 및 크기에 의해 특징지어질 수 있다. 소단층소포 (SUVS)는 단일 막을 가지고, 전형적으로 직경이 0.02 내지 0.05 μm 범위이고; 대단층소포 (LUVS)는 전형적으로 0.05 μm 이상이다. 대올리고층소포 및 다층소포는 일반적으로 동심성의 다중 막 층을 가지고, 전형적으로 0.1 μm 이상이다. 몇몇 비-동심성 막을 갖는 리포솜, 즉, 보다 큰 소포 내에 함유된 몇몇의 보다 작은 소포는 다소포성 소포로 지칭된다.
- [0507] 본 발명의 한 국면은 본 발명의 화합물을 함유하는, 리포솜을 포함하는 제제에 관한 것이며, 여기서, 리포솜 막은 리포솜이 증가된 운반 용량을 갖추도록 제제화된다. 별법으로, 또한, 본 발명의 화합물은 리포솜의 리포솜 2중막 내에 함유되거나 또는 그 상에 흡수될 수 있다. 본 발명의 화합물은 지질 표면활성제와 함께 집합되어, 리포솜의 내부 공간 내로 운반될 수 있다; 이 경우, 리포솜 막은 활성제-표면활성제 집합체의 분열 효과를 막도록 제제화된다.
- [0508] 본 발명의 한 실시양태에 따라, 리포솜의 지질 2중막은 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 쇄가 지질 2중막의 안쪽 표면으로부터 리포솜에 의해 캡슐화된 내부 공간 속으로 연장되고 지질 2중막의 바깥쪽으로부터 주위 환경 속으로 연장되는 것과 같은 PEG로 유도체화된 지질을 함유한다.
- [0509] 본 발명의 리포솜 내에 함유된 활성제는 가용화 형태이다. 표면활성제와 활성제 (예컨대 유착액제 또는 관심 활성제를 함유하는 미셀)의 집합체는 본 발명에 따른 리포솜의 내부 공간 내에 포획될 수 있다. 표면활성제는 활성제를 분산시키고 가용화하는 작용을 하고, 비제한적으로 다양한 쇄 길이 (예를 들어, 약 C_{14} 내지 약 C_{20})의 생체적합한 리소포스파티딜콜린 (LPC)을 비롯한, 임의의 적합한 지방족, 시클로지방족 또는 방향족 표면활성제로부터 선택될 수 있다. PEG-지질과 같은 중합체-유도체화 지질은 또한 이들이 미셀/막 융합을 억제하는 작용을 할 것이고, 표면활성제 분자에의 중합체의 첨가가 표면활성제의 CMC를 감소시키고 미셀 형성을 보조함에 따라 미셀 형성에 대해 사용될 수 있다. 바람직하게는 마이크로몰 범위의 CMC를 갖는 표면활성제이다; 보다 높은 CMC 표면활성제가 본 발명의 리포솜 내에 포획된 미셀을 제조하는데 사용될 수 있으나, 미셀 표면활성제 단량체가 리포솜 2중막 안정성에 영향을 미칠 수 있으며 목적하는 안정성의 리포솜을 제조하는 한 요인일 것이다.
- [0510] 본 발명에 따른 리포솜은 당업계에 공지된 임의의 다양한 기법에 의해 제조될 수 있다 (예컨대, 미국 특허 제4,235,871호; 공개된 PCT 출원 WO 96/14057, 문헌 [New RRC, Liposomes: A practical approach, IRL Press, Oxford (1990), pages 33-104], [Lasic DD, Liposomes from physics to applications, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1993] 참조).
- [0511] 예를 들어, 본 발명의 리포솜은 친수성 중합체로 유도체화된 지질을 예비형성된 리포솜 안으로 확산시켜, 예컨대 리포솜에 요구되는 유도체화된 지질의 최종 몰분율에 상응하는 지질 농도로 예비형성된 리포솜을 지질-그라프트된 중합체로 구성된 미셀에 노출시켜 제조할 수 있다. 친수성 중합체를 함유하는 리포솜은 또한 당업계에 공지된 바와 같은 균질화, 지질-분야 수화 또는 압출 기법에 의해 형성될 수 있다.
- [0512] 본 발명의 다른 국면에서, 리포솜은 실질적으로 선택된 크기 범위의 균질한 크기를 가지도록 제조된다. 한 효과적인 규격화 방법은 리포솜의 수성 현탁액을 선택된 균일한 기공 크기를 갖는 일련의 폴리카르보네이트 막을 통해 분출시키는 것을 포함하며, 막의 기공 크기는 상기 막을 통한 분출에 의해 생성된 리포솜의 가장 큰 크기와 대략 일치할 것이다 (예컨대, 미국 특허 제4,737,323호 (1988년 4월 12일) 참조).
- [0513] 방출 변형제

[0514] 본 발명의 제제의 방출 특성은 캡슐화 물질, 캡슐화된 약물의 농도 및 방출 변형제의 존재에 따라 달라진다. 예를 들어, 방출은 pH 의존적인 것으로, 예를 들어, 위에서와 같은 낮은 pH에서만 방출하거나 장에서와 같은 높은 pH에서만 방출하는 pH 민감성 코팅을 사용하여 조종될 수 있다. 장용 코팅은 발생부터 위를 통해 통과한 후까지의 방출을 방지하기 위해 사용될 수 있다. 다중 코팅 또는 상이한 물질로 캡슐화된 시아나미드의 혼합물이 위에서의 초기 방출 후에 장에서의 후기 방출을 획득하기 위해 사용될 수 있다. 방출은 또한 캡슐제로부터의 확산에 의해 수분 흡수 또는 약물의 방출을 증가시킬 수 있는 염 또는 기공 성형제를 함유함으로써 조종될 수 있다. 약물의 가용성을 변형시키는 부형제는 또한 방출 속도를 제어하기 위해 사용될 수 있다. 기질의 분해 또는 기질로부터의 방출을 증진시키는 작용제가 또한 혼입될 수 있다. 이는 약물에 첨가되고, 개별적 상으로서 (즉, 미립자로서) 첨가될 수 있거나, 또는 화합물에 따라 달라지는 중합체 상 중에 공-용해될 수 있다. 모든 경우, 양은 0.1 내지 30% (w/w 중합체)이어야 한다. 분해 증진제의 유형은 황산암모늄 및 염화암모늄과 같은 무기 염, 시트르산, 벤조산 및 아스코르브산과 같은 유기 산, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산아연 및 수산화아연과 같은 무기 염기, 프로타민 술페이트, 스페르민, 콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민 및 트리에탄올아민과 같은 유기 염기, 및 트윈® (Tween®) 및 플루로닉® (Pluronic®)을 포함한다. 미세구조를 기질에 첨가하는 기공 성형제 (즉, 무기 염 및 당과 같은 수용성 화합물)가 미립자로서 첨가된다. 범위는 1 내지 30% (w/w 중합체)이어야 한다.

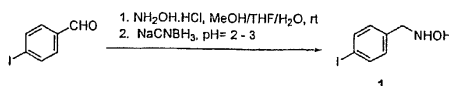
[0515] 흡수는 또한 창자에서의 입자의 체류 시간을 변경함으로써 조종될 수 있다. 이는 예를 들어, 입자를 점막 접착 중합체로 코팅하거나, 또는 캡슐화 물질로서 이를 선택하여 달성될 수 있다. 예는 유리 카르복실기를 갖는 대부분의 중합체, 예컨대 키토산, 셀룰로스, 특히 폴리아크릴레이트 (본원에 사용되는 폴리아크릴레이트는 시아노아크릴레이트 및 메타크릴레이트와 같은 아크릴레이트기 및 변형된 아크릴레이트기를 포함하는 중합체를 의미함)를 포함한다.

실시예

[0516] 본 발명을 일반적으로 기술하며, 하기 실시예를 참고로 하면 본 발명을 더 쉽게 이해할 것이나, 하기 실시예는 단지 본 발명의 특정 면 및 실시양태의 예시를 목적으로 하고, 본 발명을 제한하고자 함이 아니다.

[0517] 실시예 1

[0518] 벤질 히드록시아민의 합성



[0519]

[0520] MeOH/THF (40 mL, 3:1) 중 4-요오도벤즈알데히드 (0.025 mmol)의 용액에 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (10 mL) 수용액을 첨가하였다. 6 N KOH를 사용하여 pH를 9로 조정하였다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하고, NaCNBH_3 (1.5 g, 0.025 mmol), 이어서 메틸 오렌지의 결정을 첨가하였다. 1N HCl을 첨가하여 용액을 pH 2로 산성화시키고 반응 동안 생성된 루비 적색을 유지시켰다. 2시간 후, NaCNBH_3 (1.5 g, 0.025 mmol)의 다른 분획을 첨가하였다. 혼합물을 14시간 동안 교반하고, 이 때 용매의 2/3를 증발시키고, 6 N KOH 수용액을 첨가하여 pH를 9-10으로 상승시켰다. 상기 혼합물을 CH_2Cl_2 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 물 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 건조하고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 증발시켜 회백색 고체 1 (5.7 g, 91%)을 수득하였다.

[0521] 실시예 2



[0522]

[0523] 4-요오도벤즈알데히드 대신 3-요오도벤즈알데히드를 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 목적 생성물 수율 90%로 히드록시아민 2를 합성하였다.

[0524]

실시예 3



[0525]

[0526]

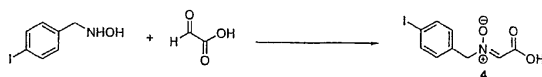
4-요오도벤즈알데히드 대신 2-요오도벤즈알데히드를 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 목적 생성물 수율 85%로 히드록시아민 3을 합성하였다.

[0527]

실시예 4

[0528]

[3+2] 시클로첨가에 사용하기 위한 니트론산의 합성



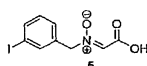
[0529]

[0530]

(문헌 [Keirs, D.; Overton, K. Heterocycles 1989, 28, 841-848]) 질소 하에서 CH_2Cl_2 (200 mL) 중 *N*-(4-요오도벤질)히드록실아민 (10 g, 42.5 mmol)의 현탁액에 글리옥실산 모노히드레이트 (4.7 g, 51.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (2 x 200 mL), 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. Et_2O (50 mL)를 황색 고체에 첨가하고, 현탁액을 적정하고, 여과하여 크림색 고체로 화합물 4를 수득하였다. 모액을 진공에서 농축하고 고체를 Et_2O 로 세척한 후 여과하여 화합물 4 (11.8 g, 수율 93%)를 수득하였다.

[0531]

실시예 5



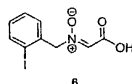
[0532]

[0533]

N-(4-요오도벤질)히드록실아민 대신 *N*-(3-요오도벤질)히드록실아민을 사용하여 실시예 4에 기재된 방법에 따라 목적 생성물 수율 90%로 니트론산 5를 합성하였다.

[0534]

실시예 6



[0535]

[0536]

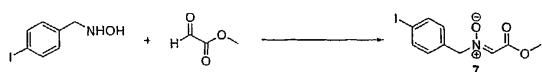
N-(4-요오도벤질)히드록실아민 대신 *N*-(2-요오도벤질)히드록실아민을 사용하여 실시예 4에 기재된 방법에 따라 목적 생성물 수율 90%로 니트론산 6을 합성하였다.

[0537]

실시예 7

[0538]

[3+2] 시클로첨가에 사용하기 위한 니트론 카르복실산 메틸 에스테르의 합성



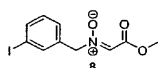
[0539]

[0540]

벤젠 (320 mL) 중 *N*-(4-요오도벤질)히드록실아민 (16 g, 64 mmol)의 용액에 메틸 글리옥실레이트 (6.8 g, 80 mmol)를 첨가하였다. 딥 스타크 트랩을 사용하여 혼합물을 3시간 동안 120°C로 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각하고, 용매를 진공에서 농축하여 황색 고체로 화합물 7 (19.1 g, 93%)을 수득하였다.

[0541]

실시예 8



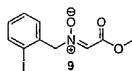
[0542]

[0543]

N-(4-요오도벤질)히드록실아민 대신 *N*-(3-요오도벤질)히드록실아민을 사용하여 실시예 7에 기재된 방법에 따라 목적 생성물 수율 85%로 니트론 메틸 에스테르 8을 합성하였다.

[0544]

실시예 9



[0545]

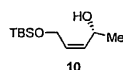
[0546] *N*-(4-요오도벤질)히드록실아민 대신 *N*-(2-요오도벤질)히드록실아민을 사용하여 실시예 7에 기재된 방법에 따라 목적 생성물 수율 90%로 니트론 메틸 에스테르 9를 합성하였다.

[0547]

실시예 10

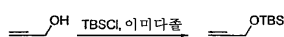
[0548]

디폴라로파일(dipolarophile)의 합성



[0549]

[0550] 부분 A

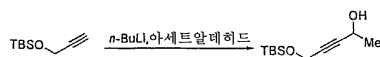


[0551]

[0552] 0℃에서 CH_2Cl_2 (1.2 L) 중 TBSCl (215 g, 1.43 mol)의 용액에 이미다졸 (97 g, 1.43 mol)을 첨가하였다. 프로파르길 알콜 (83 mL, 1.43 mol)을 적가하고, 현탁액을 실온으로 가온하고, 60분 동안 교반하였다. 물 (500 mL)을 첨가하여 반응을 켜쳤다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 헥산 (3 x 500 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하여 오일을 수득하고, 이를 증류 (70℃/~10 mmHg)로 정제하여 목적 생성물 (179 g, 74%)을 수득하였다.

[0553]

부분 B

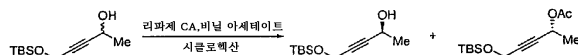


[0554]

[0555] -78℃에서 THF (300 mL) 중 tert-부틸디메틸(2-프로피닐옥시)실란 (프레쉬 증류됨, 27 g, 0.16 mol)의 용액에 n-BuLi (헥산 중 1.6 M 119 mL, 0.19 mol)을 첨가하였다. 15분 후 아세트알데히드 (10 mL, 0.19 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 5% (m/v) NH_4Cl 수용액 (50 mL) 및 물 (100 mL)로 켜쳤다. THF 부피의 절반을 진공에서 증발시키고, 혼합물을 물 (150 mL) 중에 부었다. 상기 혼합물을 헥산 (3 x 200 mL) 및 Et_2O (100 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조하고 (Mg_2SO_4), 진공에서 농축하였다. 증류 (115℃ / 1 mm Hg (배치 온도 155℃))로 조 생성물을 정제하여 생성물 (30 g, 88%)을 수득하였다.

[0556]

부분 C

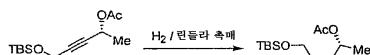


[0557]

[0558] 리파제 CA (마크로포스(macropous) 아크릴 수지 상에 고정된 칸디다 안타티카(Candida Antarctica), 시그마 (Sigma) L-4777 로트 11K127) (1 g)을 시클로헥산 (380 mL) 중 프로파르길 알콜 (10 g, 0.47 mol) 및 비닐 아세테이트 (129 mL, 0.14 mol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 48시간 동안 교반한 후, 여과하고, EtOAc (50 mL)로 레진을 행구었다. 여과액 및 행굼액을 합하고, 진공에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산 / EtOAc, 95:5에서 80:20으로)로 조 물질을 정제하여 알콜 5.3 g 및 아세테이트 6.5 g을 수득하였다 (93% ee).

[0559]

부분 D

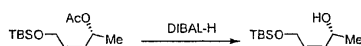


[0560]

[0561] EtOAc (700 mL) 중 프로파르길 아세테이트 (60 g, 0.23 mmol)의 교반 용액에 퀴놀린 (30 mL) 및 린들라 촉매 (6 g)를 첨가하고, H_2 분위기 하에 놓았다. 9시간 후 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공에서 농축하였다.

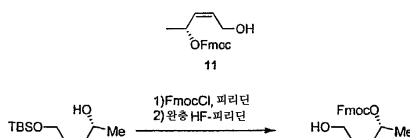
컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 95:5)로 조물질을 정제하여 목적 생성물 (57.5 g, 97%)을 수득하였다.

부분 E



-78℃에서 CH₂Cl₂ (400 mL) 중 알릴 아세테이트 (50 g, 0.19 mol)의 교반 용액에 DIBAL-H (헵탄 중 1 M 용액 426 mL, 0.43 mol)을 첨가하였다. 15분 후 반응을 Et₂O (400 mL)로 희석하고, 염수 (150 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 80:20)로 조 혼합물을 정제하여 목적 생성물 (41 g)을 수득하였다.

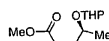
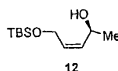
실시예 11



0℃에서 피리딘 (400 mL) 및 CH₂Cl₂ (100 mL) 중 알릴 알콜 (40 g, 0.19 mol)의 교반 용액에 Fmoc-Cl (62 g)을 첨가하였다. 반응을 실온으로 가온하고, 추가 30분 동안 교반하고, 물 (500 mL)로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수층을 Et₂O (2 x 200 mL)로 추출하고, 합한 추출물을 CuSO₄ (aq), 물, 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 Fmoc-보호된 알콜을 수득하였다. 조 물질을 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

조 생성물 (35 g)을 플라스틱 병에 넣고 THF (100 mL), 이어서 HF-피리딘 (HF-Py (7.7 mL)/피리딘 (15.4 mL)/THF (76.9 mL)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 실온을 유지시키고 60분 동안 TMSOMe로 처리하고, 물 (500 mL) 중에 부었다. 층을 분리하고, 수층을 Et₂O (3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 수집하고, 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 조 알릴 알콜을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피로 조 물질을 정제하여 목적 생성물 14.4 g을 수득하였다.

실시예 12



부분 A 하기 에스테르 구조로의 이동

THF (2 L) 중 비스(2,2,2-트리플루오로에틸)포스포노아세트산 메틸 에스테르 (28 g, 0.1 mmol) 및 18-크라운-6 (132 g, 0.50 mmol)의 용액을 질소 하에서 -78℃로 냉각하였다. 차가운 용액에 톨루엔 중 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 0.6 M 용액 (20 g, 0.1 mmol)을 첨가하였다. 이어서 (S)-2-(테트라히드로피라닐옥시)프로판알 (문헌 [J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 1994, 2791]에 기재된 바와 같이 합성) (16 g, 0.1 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 -78℃에서 교반하였다. 이어서 포화 암모늄 클로라이드를 첨가하고, 생성물을 Et₂O (3 x 500 mL)로 추출하였다. 에테르 추출물을 합하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 조 물질을 정제하여 생성물 13.5 g을 수득하였다.

부분 B

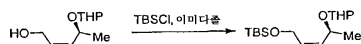


문헌 [J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1 1994, 2791]에 기재된 방법에 따라 DIBAL-H를 사용하여 4(S)-(테트

라히드로-피란-2-일옥시)-펜트-2-엔산 메틸 에스테르 (10 g, 46.7 mmol)를 환원시켜 88% 수율로 4(S)-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-펜트-2-엔-1-올을 수득하였다.

[0577] 부분 C

[0578]

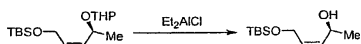


[0579]

THF (20 mL) 중 4(S)-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-펜트-2-엔-1-올 (4.0 g, 22 mmol)의 용액에 이미다졸(천천히) (3.66 g, 53.5 mmol), 이어서 TBSCl (1.2 eq., 3.89 g, 25.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 4시간 동안 교반하고, 물 (20 mL)로 켄칭하고, Et₂O (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (5 x 50 mL), 및 염수 (1 x 50 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (2:1 헥산/EtOAc)로 오일을 정제하여 무색 오일의 목적 TBDMS 에테르 (5.9 g, 92 %)를 수득하였다.

[0580] 부분 D

[0581]

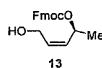


[0582]

문헌 [*Tetrahedron Letters* 1984, 25, 663]에 기재된 방법에 따라 t-부틸-디메틸-[4(S)-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-펜트-2-엔일옥시]-실란 (10 g, 33 mmol)으로부터 THP 보호기를 제거하여 83% 수율로 생성물을 수득하였다.

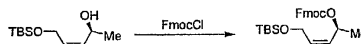
[0583] 실시예 13

[0584]



[0585] 부분 A

[0586]

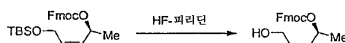


[0587]

피리딘 (20 mL) 중 5-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-펜트-3-엔-2(S)-올 (3.95 g, 18.3 mmol)의 용액에 FmocCl (6.14 g, 23.7 mmol, 1.3 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 천천히 물 (20 mL)로 켄칭하고 Et₂O (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (3 x 50 mL), 5% KH₂PO₄ (3 x 50 mL), 및 염수 (1 x 50 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하였다. 농축하고, 컬럼 크로마토그래피하여 담황색 오일 6.98 g (87 %)을 수득하였다.

[0588] 부분 B

[0589]



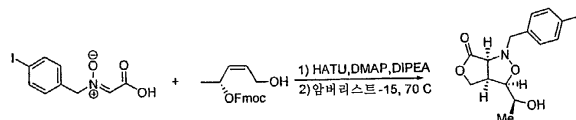
[0590]

플라스틱 와르톤(Warton)(등록상표) 튜브에서 Et₂O (5 mL) 중 탄산 4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1-메틸-부틸-2(S)-에닐 에스테르 9H-플루오렌-9-일 메틸 에스테르 (700 mg, 1.60 mmol)의 용액에 HF/피리딘 (피리딘 중 70% HF, 6 mL) 6 분획을 첨가하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 종결됐을 때 빙수조로 혼합물을 0°C로 냉각한 후 TMSOMe (10 mL)로 켄칭하였다. 주변 온도로 가온하는 동안 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL) 중에 붓고, 층을 분리하고, 수층을 Et₂O (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (3 x 30 mL), 5% KH₂PO₄ (3 x 30 mL), 염수 (1 x 30 mL)로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하였다. 농축하고, 컬럼 크로마토그래피하여 투명한 무색 오일 471 mg (91%)을 수득하였다.

[0591] 실시예 14

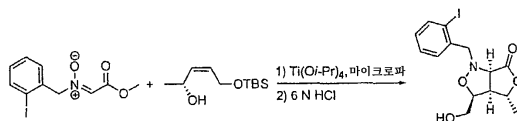
[0592] [3+2] 시클로첨가의 일반적 방법

방법 1



CH₂Cl₂ 중 니트론카르복실산 4 (1.4 g, 3.1 mmol)의 용액에 알릴 알콜 11 (1.0 g, 3.1 mmol), HATU (2.0 g, 6 mmol) 및 DMAP (0.56 g, 4.6 mmol)를 첨가하였다. 용액을 빙수조에서 냉각하고, 1.0시간 동안 교반하였다. 디이소프로필에틸 아민 (0.44 g, 0.6 mL, 4.6 mmol)을 15분 동안 적가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 CH₂Cl₂-5% NaHCO₃ (300 mL, 1:1)로 희석하고, 수층을 CH₂Cl₂ (2 x 125 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 합하고, 물 (200 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 THF (10 mL) 중에 현탁시키고, 디이소프로필에틸아민 (0.12 g, 0.167 mL, 1 mmol)을 첨가하고, 용액을 1시간 동안 환류가열하고, 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 THF (8 mL) 중에 취하고, 암버리스트(Amberlyst)-15 1.33 g을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 70℃에서 가열하였다. 다시 용액을 냉각하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 플래시 크로마토그래피로 조 물질을 정제하여 59% 수율로 목적 생성물을 수득하였다.

방법 2



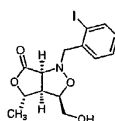
톨루엔 (40 mL) 중 니트론 메틸 에스테르 9 (8.1 g, 38 mmol) 및 2급 알콜 10 (12 g, 38 mmol)의 용액에 Ti(OCH(CH₃)₂)₄ (16 g, 17 mL, 56 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 마이크로파 오븐에서 30분 동안 140℃로 가열하고, 실온으로 냉각하였다. 용액을 EtOAc (150 mL) 및 3-(디메틸아미노)-1,2-프로판디올 (7 g, 7 mL, 58 mmol)로 희석하고, 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 용액에 물 (100 mL)을 첨가하고, 유기상을 분리하고, 수상을 EtOAc (3 x 30 mL)로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 플래시 크로마토그래피 (Et₂O/CH₂Cl₂, 1:29)로 조 물질을 정제하여 락톤 (13.5 g, 71%)을 수득하였다.

THF (120 mL) 중 이속사졸리딘 (13.5 g, 26 mmol)의 용액에 6 N HCl (67 mL)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 물 (25 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 80 mL)로 추출하고, 유기 추출물을 합하고 포화 NaHCO₃ (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 실리카 겔 (230-400 메시) 상 크로마토그래피 (Et₂O-CH₂Cl₂, 1:4에서 1:2로의 구배)로 조 물질을 정제하여 목적 생성물 (9.5 g, 2단계에 대한 총 수율 64%)을 수득하였다.

상기 2가지 방법은 포터(Porter) 및 조지스(Georges) 및 홉킨스(Hopkins)로부터 도움을 받았다.

실시예 15

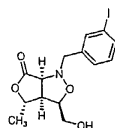
이속사졸리딘 코어의 합성



14

니트론 메틸 에스테르 7 대신 니트론 메틸 에스테르 9 및 알릴 알콜 10 대신 알릴 알콜 12를 사용하여 일반적 방법 2에 따라 이속사졸리딘 14를 합성하였다. 수율: 40-60%.

[0605] 실시예 16

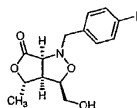


15

[0606]

[0607] 니트론 메틸 에스테르 7 대신 니트론 메틸 에스테르 8 및 알릴 알콜 10 대신 알릴 알콜 12를 사용하여 일반적 방법 2에 따라 이속사졸리딘 15를 합성하였다. 수율: 40-60%.

[0608] 실시예 17

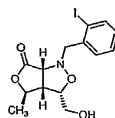


16

[0609]

[0610] 알릴 알콜 10 대신 알릴 알콜 12 및 니트론 메틸 에스테르 7을 사용하여 일반적 방법 2에 따라 이속사졸리딘 16를 합성하였다. 수율: 40-60%.

[0611] 실시예 18

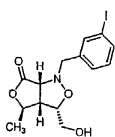


17

[0612]

[0613] 니트론 메틸 에스테르 7 대신 니트론 메틸 에스테르 9 및 알릴 알콜 10을 사용하여 일반적 방법 2에 따라 이속사졸리딘 17을 합성하였다. 수율: 40-60%.

[0614] 실시예 19

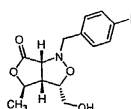


18

[0615]

[0616] 니트론 메틸 에스테르 7 대신 니트론 메틸 에스테르 8 및 알릴 알콜 10을 사용하여 일반적 방법 2에 따라 이속사졸리딘 18를 합성하였다. 수율: 40-60%.

[0617] 실시예 20

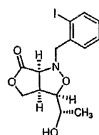


19

[0618]

[0619] 니트론 메틸 에스테르 7 및 알릴 알콜 10을 사용하여 일반적 방법 2에 따라 이속사졸리딘 19를 합성하였다. 수율: 40-60%.

[0620] 실시예 21

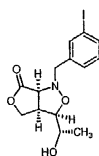


20

[0621]

[0622] 니트론산 4 대신 니트론산 6 및 알릴 알콜 11을 사용하여 일반적 방법 1에 따라 이속사졸리딘 20를 합성하였다. 수율: 50-60%.

[0623] 실시예 22

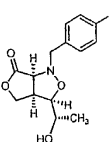


21

[0624]

[0625] 니트론산 4 대신 니트론산 5 및 알릴 알콜 11을 사용하여 일반적 방법 1에 따라 이속사졸리딘 21를 합성하였다. 수율: 50-60%.

[0626] 실시예 23

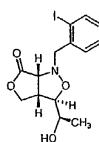


22

[0627]

[0628] 니트론산 4 및 알릴 알콜 12를 사용하여 일반적 방법 1에 따라 이속사졸리딘 22를 합성하였다. 수율: 50-60%.

[0629] 실시예 24

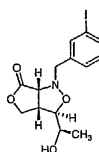


23

[0630]

[0631] 니트론산 4 대신 니트론산 6 및 알릴 알콜 11 대신 알릴 알콜 13을 사용하여 일반적 방법 1에 따라 이속사졸리딘 23를 합성하였다. 수율: 50-60%.

[0632] 실시예 25



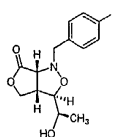
24

[0633]

[0634] 니트론산 4 대신 니트론산 5 및 알릴 알콜 11 대신 알릴 알콜 13을 사용하여 일반적 방법 1에 따라 이속사졸리딘 24를 합성하였다. 수율: 50-60%.

[0635]

실시예 26



25

[0636]

[0637]

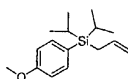
니트론산 4 및 알릴 알콜 11 대신 알릴 알콜 13을 사용하여 일반적 방법 1에 따라 이속사졸리딘 25를 합성하였다. 수율: 50-60%.

[0638]

실시예 27

[0639]

알릴 실란 링커의 합성



26

[0640]

[0641]

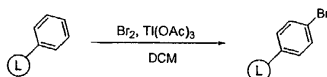
문헌 [Tallarico et al., *J. Chem. Comb.* 2001, 3, 312-318]에 기재된 방법에 따라 알릴 실란 26을 합성하였다.

[0642]

실시예 28

[0643]

미모투스 랜턴(Mimotopes lantern)의 실릴 링커로의 개질

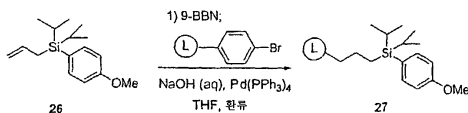


[0644]

[0645]

랜턴 32,000개 (Ph 고리 2.22 mol, 신페이스(SynPhase)-PS L-시리즈 랜턴; 호주 클레이튼 빅토리아에 소재한 미모투스)를 5-목 분리가능 헤드 및 테플론(Teflon)(등록상표) 스크류 바텀 포트가 장치된 22 L 반응기 플라스크에 첨가하였다. 헤드를 16 cm-와이드 테플론(등록상표) 패들, 아르곤 입구, 첨가 깔대기 (250 mL), 온도 프로브 및 HBr 트랩 (물 500 mL가 채워진 1 L 플라스크)용 출구를 갖는 공기-구동 오버헤드 교반기에 연결하였다. 반응기를 아르곤으로 15분 동안 플러싱한 후 무수 DCM (14.8 L)을 첨가하였다. 10분 후, 탈륨 아세테이트 (76 g, 0.20 mol, 0.090 eq)를 첨가하였다. 반응조를 알루미늄 호일로 피복하고 주변 온도에서 150분 동안 교반하였다. DCM (100 mL) 중 브롬 (177 g, 1.11 mol, 0.50 eq)을 첨가 깔때기에 넣고, 15분 동안 반응기 내로 적가하고, 반응 온도를 19.3 내지 27.0℃로 가온하였다. 브롬 첨가 후, 반응을 추가 60분 동안 교반하였다. 이어서 반응을 MeOH (1.5 L)로 켄칭하고, 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 용액을 폐액으로 유출시키고, 하기 프로토콜에 따라 랜턴을 세척하였다: (10-20분 동안 각각 12 L) DCM, 3:1 THF:IPA, 3:1 THF:물, 물, 및 THF (2 x). 감압 하에서 랜턴으로부터 용매를 제거하였다. 랜턴 5개의 브롬 원소 분석은 $34.2 \pm 0.7 \text{ } \mu\text{mol/랜턴}$ 의 평균 브롬 적재량 수준 (35.0이 목표임 (Br 혼입 98%))을 나타내었다.

[0646]



[0647]

분리가능 5-목 헤드를 갖는 테플론(등록상표)-스크류 바텀 포트가 장치된 22 L 반응기 플라스크를 용매 또는 아르곤 입구, 16 cm-와이드 테플론(등록상표) 패들, 온도 프로브, 및 2개의 컨덴서를 갖는 공기-구동 (스파크프루프(sparkproof)) 오버헤드 교반기에 연결하였다. 반응기 플라스크를 3-발 가열 맨틀 스탠드에 넣고 워크-인 후드의 벽에 고정하였다. 무수 THF (500 mL, H₂O 40 ppm (KF 시험))를 플라스크에 첨가하고, 용매를 격렬하게 교반하고, 물을 제거하기 위해 플라스크 벽을 행구었다. 아르곤의 흐름하에서 바텀 포트를 통해 용매를 폐액으로 유출시켰다. 플라스크를 아르곤으로 10분 동안 플러싱한 후 디-이소프로필(4-메톡시페닐)알릴실란 (353 g, 1.34 mol, 1.2 eq., 메이브리지(Maybridge) # M001086ZZ)을 도입하였다. 무수 THF (11 L)를 첨가하였다. 1/8"-와이드 테플론(등록상표) 호스를 사용하여 용매를 통해 20분 동안 아르곤을 격렬하게 버블링하였다. 이이

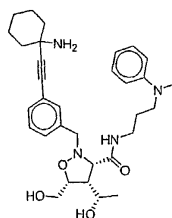
서, 9-BBN (167 g, 1.34 mol, 1.2 eq.)을 첨가하고, 용액을 아르곤 하에서 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 내 체크 (NMR, CDCl_3)는 알릴실란이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 아르곤의 흐름하에서 브롬화 랜턴 (32,000, 1.11 mol Br, 1.0 eq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (65 g, 0.056 mol, 0.05 eq., 스트렘 케미컬(Strem Chemical) # 40-2150) 및 2 N NaOH (1.34 L, 2.69 mol, 2.4 eq.)을 첨가하였다. 아르곤의 흐름하에서 교반하면서 반응 혼합물을 40시간 동안 내부 온도 65°C 로 가열하였다. 반응을 냉각하고, 유출시키고 THF, 3:1 THF:IPA, 3:1 THF:1 N NaCN (수성) (1시간 또는 랜턴 상에 흑색이 사라질 때까지), 물 (2 x), 3:1 THF:물, THF (2 x) 및 DCM의 순서로 세척 (10-20분 각각 10 L)하였다. 감압 하에서 랜턴으로부터 용매를 제거하였다. 랜턴 5개의 실리콘 원소 분석은 $22.2 + 2.2 \text{ } \mu\text{mol}$ /랜턴의 평균 실리콘 적재 수준을 나타내었다. 브롬 분석은 $5.5 \text{ } \mu\text{mol}$ /랜턴의 잔류 브롬을 나타내었다.

[0648]

실시예 29

[0649]

이속사졸리딘 코어의 적재 및 개질

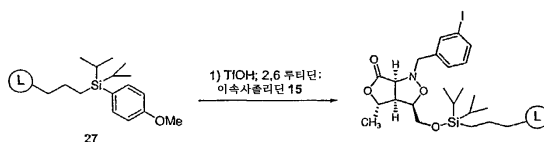


28

[0650]

[0651]

부분 A



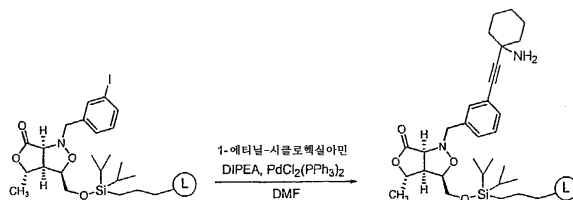
[0652]

[0653]

랜턴 1808개를 플레임 건조된 2 L 플라스크에 넣었다. 교반 바를 넣고, 질소로 플라스크를 퍼징하고, 고무 셉타로 닫았다. CH_2Cl_2 (1.2 L)를 플라스크에 첨가하고, 랜턴을 상기 용액에 10분 동안 놓아둔 후 용매를 제거하였다. 무수 CH_2Cl_2 (1.2 L, 393 mmol, 3%, v/v) 중 3% 트리플산 용액을 첨가하고, 랜턴을 20분 동안 온화하게 교반하였다. 이어서 캐놀러를 통해 트리플산 용액을 제거하였다. CH_2Cl_2 (1.2 L) 및 2,6-루티딘 (62 mL, 532 mmol)을 첨가하였다. 랜턴을 상기 용액 중에서 10분 동안 교반하였다. 이어서 무수 이속사졸리딘 15 (10 g, 38 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하고, 이 때 용액을 경사하고, 하기 프로토콜에 따라 랜턴을 세척하였다: (2 x 10분) CH_2Cl_2 (1.5 L), THF (1.5 L), THF:IPA (3:1, 1.5 L), THF:물 (3:1, 1.5 L), THF:IPA (3:1, 1.5 L), 및 THF (1.5 L). 이어서 랜턴을 감압 하에서 밤새 건조하였다. 적재 수준 측정: 랜턴 5개를 각각 5 mL 폴리프로필렌 용기에 넣었다. 각 용기에 THF (300 μL) 및 HF-피리딘 (50 μL)을 첨가하였다. 랜턴을 6시간 동안 상기 용액에 넣어두고, 이 때 TMSOMe (500 μL)를 첨가하고, 랜턴을 추가 15분 동안 상기 용액에 넣어두었다. 이어서 반응 용액을 테어트(tared) 유리 등근-바닥 플라스크에 옮기고, 진공에서 농축하여 이속사졸리딘 15를 수득하였다. 분리된 물질을 계량하여 $14 \text{ } \mu\text{mol}$ /랜턴으로 평균 적재 수준이 계산되었다.

[0654]

부분 B



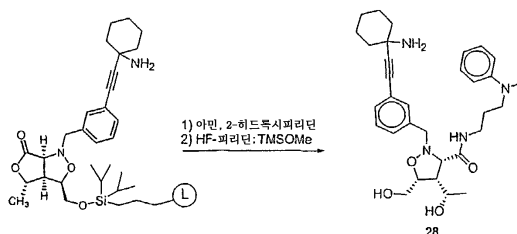
[0655]

[0656]

이속사졸리딘 코어가 적재된 랜턴 376개를 500 mL 플라스크에 넣었다. 플라스크를 질소로 플러싱하고 뚜껑을

달았다. $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (7.92 g, 11.3 mmol) 및 CuI (3.22 g, 16.9 mmol)를 플라스크에 첨가하였다. 반응 용기를 질소로 다시 플러싱하고, 뚜껑을 닫고 무수 DMF (300 mL)를 첨가하였다. 디이소프로필에틸아민 (30.0 mL, 172 mmol) 이어서 주사기를 통해 1-에티닐-시클로헥실아민 (110 mmol)을 첨가하였다. 이어서 반응 용기를 온화하게 2시간 동안 진탕하였다. 이어서 용액을 경사하고, 하기 프로토콜에 따라 랜턴을 세척하였다: (2 x 10분) DMF (300 mL), THF (300 mL), THF:IPA (3:1, 300 mL), THF:물 (3:1, 300 mL), THF:IPA (3:1, 300 mL), THF (300 mL), CH_2Cl_2 (300 mL). 반응 전환 측정: 랜턴 1개를 5 mL 폴리프로필렌 용기에 넣고, THF (300 μL) 및 HF-피리딘 (50 μL)으로 처리하였다. 랜턴을 상기 용액에 6시간 동안 넣어 두었다. 이 때 TMSOMe (500 μL)를 첨가하고, 랜턴을 상기 용액에 추가 15분 동안 넣어 두었다. 이어서 반응 용액을 진공에서 유리 등근-바닥 플라스크로 옮겨서 소노가시라(sonogashira) 생성물을 수득하였다.

[0657] 부분 C



[0658]

[0659] 랜턴 374개 이어서 2-히드록시피리딘 (THF 300 mL 중 0.35 M 용액 300 mL, 105 mmol)을 500 mL 등근-바닥 플라스크에 넣은 후 N_2 로 플러싱하고, 고무 설퍼으로 닫았다. N^1 -메틸- N^1 -페닐-프로판-1,3-디아민 (279 mmol)을 첨가하고, 반응을 16시간 동안 50°C로 가열하였다. 용매를 제거하고 하기 프로토콜에 따라 랜턴을 세척하였다: (2 x 10분) THF (300 mL), THF:IPA (3:1, 300 mL), THF:물 (3:1, 300 mL), THF:IPA (3:1, 300 mL), THF (300 mL), CH_2Cl_2 (300 mL). 반응 전환 측정: 랜턴 1개를 5 mL 폴리프로필렌 용기에 넣고 THF (160 μL), 피리딘 (200 μL) 및 HF- 피리딘 (40 μL)으로 처리하였다. 랜턴을 1시간 동안 상기 용액에 넣어 두고, 이 때 TMSOMe (500 μL)을 첨가하고, 랜턴을 추가 15분 동안 상기 용액에 넣어 두었다. 이어서 반응 용액을 유리 등근-바닥 플라스크에 옮기고 감압 하에서 농축하여 생성물을 수득하였다. LC-MS 분석법으로 이속사줄리딘 28을 특성분석하였다. 상기 및 다른 실시예에서 사용된 분석법을 위해 사용된 일반적 방법 및 조건을 하기에 나타내었다.

[0660] LC-MS 분석용 조건

[0661] 질량 분석기: 워터스(Waters) ZQ

[0662] HPLC: 워터스 2795 얼라이언스(Alliance) HT

[0663] 다이오드 어레이(Diode Array): 워터스 2696

[0664] 질량 분석기 조건:

[0665] 질량 분석기 이온화 모드: 포지티브 네거티브 스위칭으로 전기-분사

[0666] 질량 범위 150 - 1000 달톤

[0667] 모세관 (KV) 3.2

[0668] 콘(Cone) (V) 35

[0669] 추출기(Extractor) (V) 3

[0670] RF 렌즈 0

[0671] 소스 온도 120°C

[0672] 탈용매화 온도 350°C

[0673] 콘 가스 25 L/H

[0674]	탈용매화 가스	550 L/H
[0675]	HPLC 조건:	
[0676]	이동상:	A: 물 95% 아세트니트릴 5% 포름산 0.1%
[0677]		B: 물 5% 아세트니트릴 95% 포름산 0.1%
[0678]	유속:	1.00 mL/분
[0679]	컬럼:	워터스 시메트리(Symmetry) 4.6 mm, 50 mm 5 마이크로미터 C18
[0680]	컬럼 온도	50℃
[0681]	구배: A B 시간 유속	
[0682]		85 15 0.0 1.0
[0683]		85 15 1.0 1.0
[0684]		0 100 5.0 1.0
[0685]		0 100 6.0 1.0
[0686]		85 15 6.1 1.5
[0687]		85 15 7.0 1.5
[0688]		85 15 8.0 1.0
[0689]	주입 부피:	5 µL
[0690]	다이오드 어레이 조건:	파장 어레이: 220 nm - 400 nm
[0691]		분해능: 1.2 nm
[0692]	달리 언급되지 않으면 샘플 농도는 보통 0.2 mg/mL이다.	
[0693]	MS-TOF 분석법의 조건	
[0694]	질량 분석기:	마이크로매스(Micromass) LCT
[0695]	HPLC:	워터스 2795 엘라이언스 HT
[0696]	다이오드 어레이:	워터스 2696
[0697]	질량 분석기 조건:	
[0698]	질량 분석기 이온화 모드: 전기-분사 포저티브	
[0699]	질량 범위	150 - 1000 달톤
[0700]	모세관 (KV)	3.2
[0701]	콘 (V)	35
[0702]	추출기 (V)	3
[0703]	RF 렌즈	0
[0704]	소스 온도	120℃
[0705]	탈용매화 온도	350℃
[0706]	콘 가스	25 L/H
[0707]	탈용매화 가스	450 L/H
[0708]	HPLC 조건:	

[0709]	이동상:	A: 포름산 0.1% 함유 물				
[0710]		B: 포름산 0.1% 함유 메탄올 65%/2-프로판올 35%				
[0711]	유속:	1.00 mL/분				
[0712]	컬럼:	베리안 폴라리스(Varian Polaris) 2.1 mm, 50 mm 5 마이크로미터 C18				
[0713]	컬럼 온도	50℃				
[0714]	구배:	A	B	시간	유속	
[0715]			90	10	0.0	1.0
[0716]			90	10	0.5	1.0
[0717]			10	90	3.2	1.0
[0718]			10	90	3.4	1.0
[0719]			0	100	3.5	1.0
[0720]			0	100	4.0	1.0

[0721] 다음 샘플의 분석 동안 컬럼 평형화를 진행하기 위해서 주입기 시스템은 2개의 컬럼 재생성에서 구동한다.

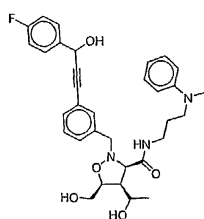
[0722] 주입 부피: 5 μ L

[0723] 다이오드 어레이 조건: 파장 어레이: 220 nm - 400 nm

[0724] 분해능: 1.2 nm

[0725] 달리 언급되지 않으면 샘플 농도는 보통 2.0 mg/mL이다.

[0726] 실시예 30

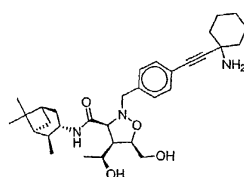


29

[0727]

[0728] 이속사졸리딘 15 대신 이속사졸리딘 18, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 1-(4-플루오로-페닐)-프로프-2-인-1-올 및 *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 화합물 29를 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 576.4 (M+H)⁺.

[0729] 실시예 31



30

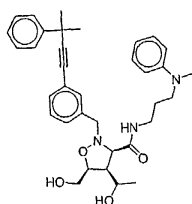
[0730]

[0731] 이속사졸리딘 15 대신 이속사졸리딘 18, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 1-(4-플루오로-페닐)-프로프-2-인-1-올 및 *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민 대신 (+)-이소피노캄페일아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따

라 화합물 30을 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 538.3 (M+H)⁺.

[0732]

실시예 32



31

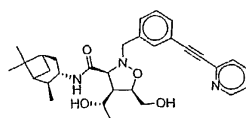
[0733]

[0734]

이속사졸리딘 15, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 (1,1-디메틸-프로프-2-이닐)-벤젠 및 N¹-메틸-N¹-페닐-프로판-1,3-디아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 화합물 31을 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 570.4 (M+H)⁺.

[0735]

실시예 33



32

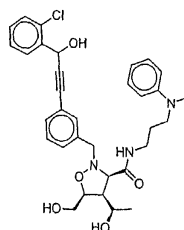
[0736]

[0737]

이속사졸리딘 15, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 2-에티닐-피리딘 및 N¹-메틸-N¹-페닐-프로판-1,3-디아민 대신 (+)-이소피노캄페일아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 화합물 32를 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 518.4 (M+H)⁺.

[0738]

실시예 34



33

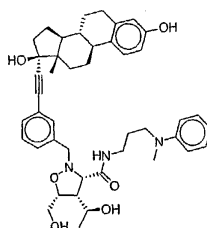
[0739]

[0740]

이속사졸리딘 15 대신 이속사졸리딘 18, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 1-(2-클로로-페닐)-프로프-2-인-1-올 및 N¹-메틸-N¹-페닐-프로판-1,3-디아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 화합물 33을 합성하였다.

[0741]

실시예 35



34

[0742]

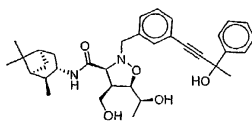
[0743]

이속사졸리딘 15, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 17-α-에티닐에스트라디올 및 N¹-메틸-N¹-페닐-프로판-1,3-디아

민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 화합물 34를 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 722.4 (M+H)⁺.

[0744]

실시예 36

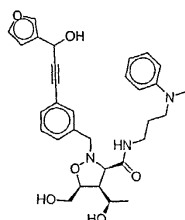


[0745]

이속사졸리딘 15, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 2-페닐-부트-3-인-2-올 및 N¹-메틸-N¹-페닐-프로판-1,3-디아민 대신 (+)-이소피노캄페일아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 화합물 35를 합성하였다.

[0747]

실시예 37

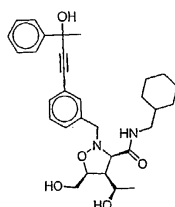


[0748]

이속사졸리딘 15 대신 이속사졸리딘 18, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 1-푸란-3-일-프로프-2-인-1-올 및 N¹-메틸-N¹-페닐-프로판-1,3-디아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 화합물 36을 합성하였다.

[0750]

실시예 38

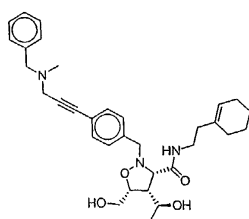


[0751]

이속사졸리딘 15 대신 이속사졸리딘 18, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 2-페닐-부트-3-인-2-올 및 N¹-메틸-N¹-페닐-프로판-1,3-디아민 대신 시클로헥실-메틸아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 화합물 37을 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 521.6 (M+H)⁺.

[0753]

실시예 39



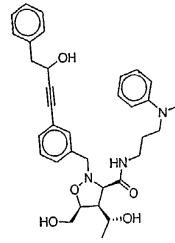
[0754]

이속사졸리딘 15 대신 이속사졸리딘 16, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 벤질-메틸-프로프-2-이닐-아민 및 N¹-메틸-N¹-페닐-프로판-1,3-디아민 대신 2-시클로헥스-1-에닐-에틸아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라

화합물 38을 합성하였다 .

[0756]

실시예 40



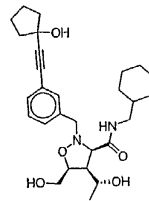
39

[0757]

[0758] 이속사졸리딘 15 대신 이속사졸리딘 18, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 1-페닐-부트-3-인-2-올 및 *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 화합물 39를 합성하였다.

[0759]

실시예 41



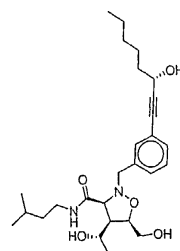
40

[0760]

[0761] 이속사졸리딘 15 대신 이속사졸리딘 18, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 1-에티닐-시클로펜탄올 및 *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민 대신 시클로헥실-메틸아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 화합물 40을 합성하였다.

[0762]

실시예 42



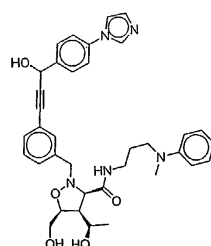
41

[0763]

[0764] 이속사졸리딘 15, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 옥트-1-인-3-올 및 *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민 대신 3-메틸-부틸아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 화합물 41을 합성하였다.

[0765]

실시예 43

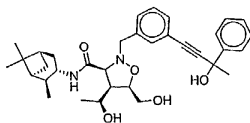


42

[0766]

[0767] 이속사졸리딘 15 대신 이속사졸리딘 18, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 1-(4-이미다졸-1-일-페닐)-프로프-2-인-1-올 및 *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 화합물 42를 합성하였다. MS (ESI(H⁻)) m/e 624.4 (M+H)⁺.

[0768] **실시예 44**

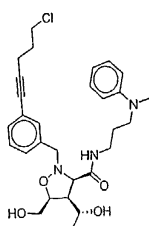


43

[0769]

[0770] 이속사졸리딘 15, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 2-페닐-부트-3-인-2-올 및 *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민 대신 (+)-이소피노캄페일아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 화합물 43을 합성하였다. MS (ESI(H⁻)) m/e 561.3 (M+H)⁺.

[0771] **실시예 45**

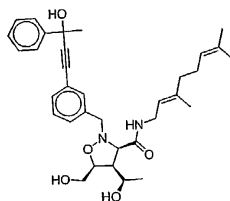


44

[0772]

[0773] 이속사졸리딘 15 대신 이속사졸리딘 18, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 5-클로로-펜트-1-인 및 *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 화합물 44를 합성하였다.

[0774] **실시예 46**



45

[0775]

[0776] 이속사졸리딘 15 대신 이속사졸리딘 18, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 2-페닐-부트-3-인-2-올 및 *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민 대신 제라닐아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 화합물 45를 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 561.7 (M+H)⁺.

CN(C)CCNC(=O)C1C(O)C(O)C(C1)C2=CC=CC=C2C#CC(O)CCCC

[0778]

[0779]

CC(C)[C@H](NC(=O)N1[C@H](CO)[C@@H](CO)[C@H]1Cc2ccccc2C#CC3(CCCCCC3)N)C(=O)OC

[0781]

[0782]

C[C@H](O)[C@@H](CO)N1C(=O)N(CCN(C)Cc2ccccc2)C2O[C@H](C3=CC=C(C=C3)C#CC4=CC=CC=C4[C@H](O)C5=CC=CC=C5)C12

[0784]

[0785]

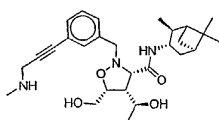
[0787]

[0788]

572.3 (M+H)⁺.

[0789]

실시예 51



50

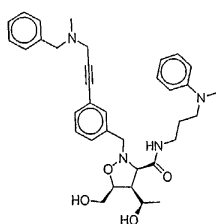
[0790]

[0791]

이속사졸리딘 15, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 메틸-프로프-2-이닐-아민 및 *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민 대신 (+)-이소피노캄페일아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 화합물 50을 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 484.2 (M+H)⁺.

[0792]

실시예 52



51

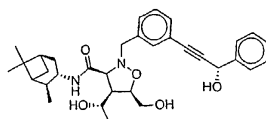
[0793]

[0794]

이속사졸리딘 15 대신 이속사졸리딘 18, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 벤질-메틸-프로프-2-이닐-아민 및 *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 화합물 51을 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 585.3 (M+H)⁺.

[0795]

실시예 53



52

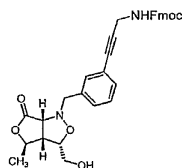
[0796]

[0797]

이속사졸리딘 15, 1-에티닐-시클로헥실아민 대신 1-페닐-프로프-2-인-1-올 및 *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민 대신 (+)-이소피노캄페일아민을 사용하여 실시예 29에 기재된 방법에 따라 화합물 52를 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 547.3 (M+H)⁺.

[0798]

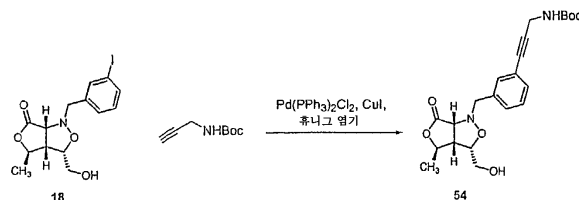
실시예 54



53

[0799]

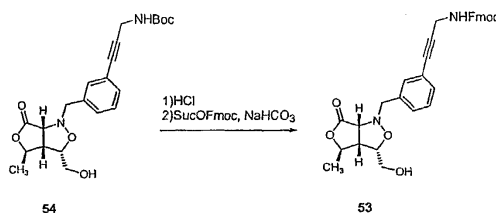
[0800] 부분 A



[0801]

[0802] 이속사졸리딘 18 (0.1 g, 0.26 mmol)의 용액에 DMF (3 mL) 중 *N*-Boc-프로파르길 아민 (0.08 g, 0.51 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (54 mg, 0.3 mmol), 및 CuI (20 mg, 0.1 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.14 mL, 0.77 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 유지시켰다. 이어서 이것을 EtOAc-포화 수성 NH₄Cl (60 mL, 1:1) 사이에 분배시켰다. 수층을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하고 모든 유기 분획을 합하고 포화 수성 NH₄Cl (2 x 50 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산-EtOAc, 1:1)로 조 물질을 정제하여 목적 생성물을 수득하였다. 수율 90%.

[0803] 부분 B

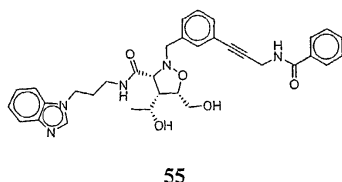


[0804]

[0805] 0℃에서 EtOAc (6 mL) 중 Boc-보호된 프로파르길아민 54의 용액에 HCl (1,4-디옥산 중 4 M 용액 0.12 mL, 0.24 umol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하니 침전물이 형성되었고 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다 (TLC로 SM의 존재 확인). 추가 HCl (120 mL)을 첨가하고, 반응을 실온에서 24시간 동안 유지시켰다. TLC가 반응의 종결을 나타내지 않았고; 이어서 농축하여 건조시키고; 잔류물을 CH₂Cl₂ (6 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각하고 TFA (1 mL)를 적가하였다. 용액을 실온에서 10분 동안 교반하고 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 Fmoc-숙신아미드 (0.13 g, 0.39 mmol), 1:1 CH₂Cl₂-물 (3 mL) 및 NaHCO₃ (220 mg, 2.60 mmol)와 합하였다. 혼합물을 실온에서 14시간 동안 격렬하게 교반하였다. 유기상을 분리하고 수상을 CH₂Cl₂로 추출하고, 유기 추출물을 합하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc-헥산 1:1에서 5:1로의 구배)로 잔류물을 정제하여 목적 생성물 (89 mg, 60%)을 수득하였다.

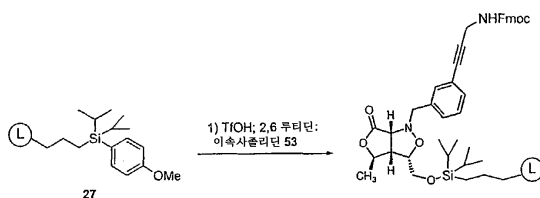
[0806]

실시예 55



[0807]

[0808] 부분 A



[0809]

[0810]

랜턴 1808개를 플레임 건조된 2 L 플라스크에 넣었다. 교반 바를 넣고 플라스크를 질소로 퍼징하고 고무 셉타로 닫았다. 무수 CH_2Cl_2 (1.2 L)를 플라스크에 첨가하고, 랜턴을 상기 용액에 10분 동안 넣어 두고 이어서 용매를 제거하였다. 무수 CH_2Cl_2 중 3% 트리플산 용액 (1.2 L, 393 mmol, 3% v/v)을 첨가하고, 랜턴을 20분 동안 온화하게 교반하였다. 이어서 캐놀라를 통해 트리플산 용액을 제거하였다. 무수 CH_2Cl_2 (1.2 L) 및 2,6-루티딘 (62 mL, 532 mmol)을 첨가하였다. 랜턴을 상기 용액 중에서 10분 동안 교반한 후 이속사졸리딘 53 (10 g, 38 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하고, 이 때 반응 용액을 경사하고 하기 프로토콜에 따라 랜턴을 세척하였다: (2 x 10분) CH_2Cl_2 (1.5 L), THF (1.5 L), THF:IPA (3:1, 1.5 L), THF:물 (3:1, 1.5 L), THF:IPA (3:1, 1.5 L), 및 THF (1.5 L). 랜턴을 진공에서 밤새 건조하였다. 적재 수준 측정: 랜턴 5개를 각각 5 mL 폴리프로필렌 용기 내에 넣었다. 각 용기에 THF (300 μL) 및 HF-피리딘 (50 μL) 첨가하였다. 랜턴을 상기 용액 중에 6시간 동안 넣어 두었다. 이 때 TMSOMe (500 μL)를 첨가하고, 랜턴을 상기 용액 중에 추가 15분 동안 넣어 두었다. 이어서 반응 용액을 테어드 유리 등근-바닥 플라스크로 옮기고 감압 하에서 농축하여 이속사졸리딘 53을 수득하였다. 상기 물질을 계량하여 10 μmol /랜턴으로 평균 적재 수준이 계산되었다.

[0811]

부분 B



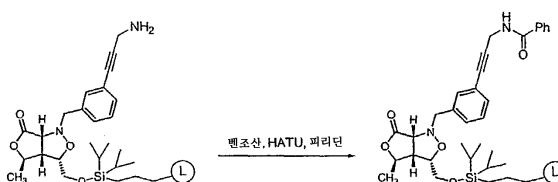
[0812]

[0813]

랜턴 9개 (0.09 mmol, 1 eq)를 DMF (9 mL) 중 피레피딘의 20% 용액 중에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 1시간 동안 진탕하고, 이 때 반응 용액을 유출시키고 DMF (9 mL) 중 20% 피레피딘을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 진탕하였다. 이어서 랜턴을 제거하고하기 프로토콜에 따라 세척하였다: (2 x 10분) CH_2Cl_2 (9 mL), THF (9 mL), THF:EPA (3:1, 9 mL), THF:물 (3:1, 9 mL), THF:IPA (3:1, 9 mL), 및 THF (9 mL). 반응 전환 측정: 랜턴 1개를 5 mL 폴리프로필렌 용기 내에 넣고 THF (300 μL) 및 HF-피리딘 (50 μL)으로 처리하였다. 랜턴을 상기 용액에 6시간 동안 넣어 두었다. 이어서 TMSOMe (500 μL)를 첨가하고, 랜턴을 상기 용액에 추가 15분 동안 넣어 두었다. 이어서 반응 용액을 유리 등근-바닥 플라스크로 옮기고 감압 하에서 농축하여 유리 아민을 수득하였다.

[0814]

부분 C

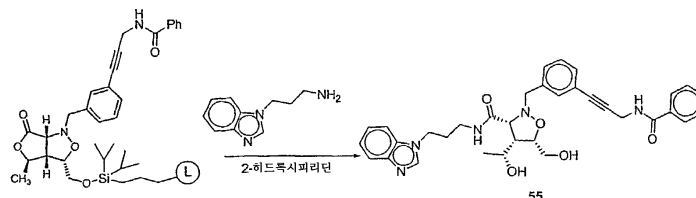


[0815]

[0816]

랜턴 1개 (0.01 mmol, 1 eq)를 DMF/THF (1:1, 0.8 mL)의 용액 중에 넣었다. 이어서 벤조산 (0.02 g, 0.20 mmol, 20 eq), 이어서 HATU (0.02 g, 0.1 mmol, 10 eq), 및 피리딘 (0.014 g, 0.10 mmol, 10 eq)을 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 질소 분위기 하에서 17시간 동안 진탕하고, 이 때 랜턴을 제거하고 하기 절차에 따라 세척하였다: (2 x 10분) CH_2Cl_2 (1 mL), THF (1 mL), THF:IPA (3:1, 1 mL), THF: 물 (3:1, 1 mL), THF:IPA (3:1, 1 mL), 및 THF (1 mL). 반응 전환 측정: 랜턴 1개를 5 mL 폴리프로필렌 용기 내에 넣고 THF (300 μL) 및 HF-피리딘 (50 μL)으로 처리하였다. 랜턴을 상기 용액에 6시간 동안 넣어 두었다. 이 때 TMSOMe (500 μL)를 첨가하고, 랜턴을 상기 용액에 추가 15분 동안 넣어 두었다. 이어서 반응 용액을 유리 등근-바닥 플라스크로 옮기고 감압 하에서 농축하여 목적 생성물을 수득하였다.

[0817] 부분 D

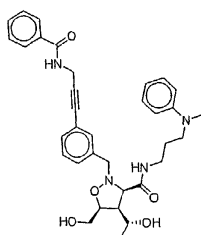


[0818]

[0819] 랜턴 52개 (0.52 mmol, 1 eq)를 밀봉된 플라스크 내에 넣고 질소로 퍼징하였다. 플라스크에 2-히드록시피리딘 (THF 중 0.35 M 용액 30 mL; 20 eq) 및 3-벤조이미다졸-1-일-프로필아민 (6.38 g, 36.4 mmol, 70 eq)을 첨가하였다. 질소의 분위기 하에서 반응 혼합물을 27시간 동안 50℃에서 진탕하고, 이 때 랜턴을 제거하고 하기 절차에 따라 세척하였다: (2 x 10분) CH₂Cl₂ (57 mL), THF (57 mL), THF:IPA (3:1, 57 mL), THF: 물 (3:1, 57 mL), THF:IPA (3:1, 57 mL), 및 THF (57 mL). 반응 전환 측정: 랜턴 1개를 5 mL 폴리프로필렌 용기 내에 넣고, THF (300 μL) 및 HF-피리딘 (50 μL)으로 처리하였다. 랜턴을 상기 용액에 6시간 동안 넣어 두었다. 이 때 TMSOMe (500 μL)를 첨가하고, 랜턴을 상기 용액에 추가 15분 동안 넣어 두었다. 이어서 반응 용액을 유리 등근-바닥 플라스크로 옮기고 감압 하에서 농축하여 목적 생성물을 수득하였다.

[0820]

실시예 56



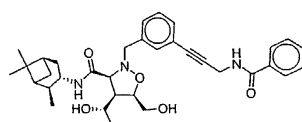
56

[0821]

[0822] 3-벤조이미다졸-1-일-프로필아민 대신 *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민을 사용하여 실시예 55에 기재된 방법에 따라 화합물 56을 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 585.4 (M+H)⁺.

[0823]

실시예 57



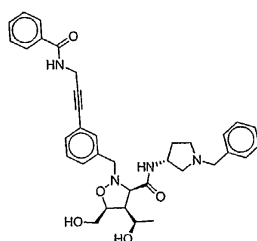
57

[0824]

[0825] 이속사졸리딘 코어 18 대신 이속사졸리딘 코어 15 및 3-벤조이미다졸-1-일-프로필아민 대신 (+)-이소피노캄페일 아민을 사용하여 실시예 55에 기재된 방법에 따라 화합물 57을 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 574.4 (M+H)⁺.

[0826]

실시예 58



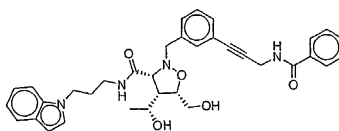
58

[0827]

[0828] 3-벤조이미다졸-1-일-프로필아민 대신 1-벤질-피롤리딘-3-일아민을 사용하여 실시예 55에 기재된 방법에 따라

화합물 58을 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 597.4 (M+H)⁺.

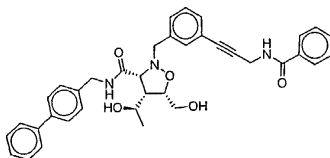
[0829] 실시예 59



[0830] 59

[0831] 이속사졸리딘 코어 18 대신 이속사졸리딘 코어 15 및 3-벤조이미다졸-1-일-프로필아민 대신 3-인돌-1-일-프로필아민을 사용하여 실시예 55에 기재된 방법에 따라 화합물 59를 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 574.4 (M+H)⁺.

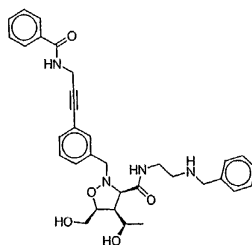
[0832] 실시예 60



[0833] 60

[0834] 3-벤조이미다졸-1-일-프로필아민 대신 4-페닐벤질 아민을 사용하여 실시예 55에 기재된 방법에 따라 화합물 60을 합성하였다.

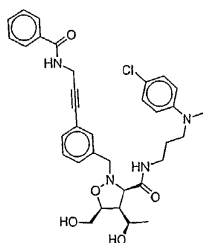
[0835] 실시예 61



[0836] 61

[0837] 3-벤조이미다졸-1-일-프로필아민 대신 N¹-벤질-에탄-1,2-디아민을 사용하여 실시예 55에 기재된 방법에 따라 화합물 61을 합성하였다.

[0838] 실시예 62

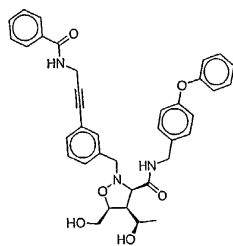


[0839] 62

[0840] 3-벤조이미다졸-1-일-프로필아민 대신 N¹-(4-클로로-페닐)-N¹-메틸-프로판-1,3-디아민을 사용하여 실시예 55에 기재된 방법에 따라 화합물 62를 합성하였다.

[0841]

실시예 63



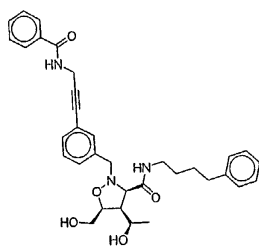
63

[0842]

[0843] 3-벤조이미다졸-1-일-프로필아민 대신 4-페녹시벤질아민을 사용하여 실시예 55에 기재된 방법에 따라 화합물 63을 합성하였다.

[0844]

실시예 64



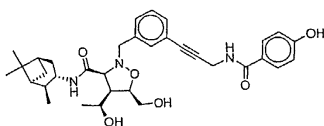
64

[0845]

[0846] 3-벤조이미다졸-1-일-프로필아민 대신 4-페닐-부틸아민을 사용하여 실시예 55에 기재된 방법에 따라 화합물 64를 합성하였다.

[0847]

실시예 65



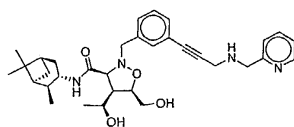
65

[0848]

[0849] 이속사졸리딘 코어 18 대신 이속사졸리딘 코어 15, 3-벤조이미다졸-1-일-프로필아민 대신 (+)-이소피노캄페일아민, 및 벤조산 대신 4-히드록시벤조산을 사용하여 실시예 55에 기재된 방법에 따라 화합물 65를 합성하였다.
MS (ESI(+)) m/e 590.5 (M+H)⁺.

[0850]

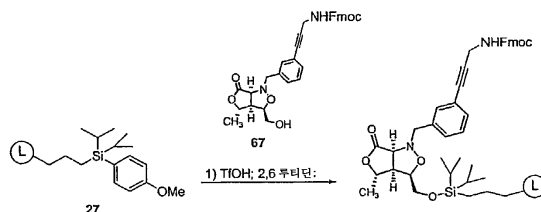
실시예 66



66

[0851]

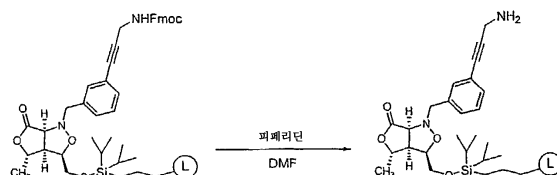
[0852] 부분 A



[0853]

[0854] 랜턴 1808개를 플레임 건조된 2 L 플라스크 내에 넣었다. 교반 바를 넣고 플라스크를 질소로 퍼징하고 고무 셉타로 닫았다. CH_2Cl_2 (1.2 L)를 플라스크에 첨가하고, 랜턴을 상기 용액에 10분 동안 넣어 두고, 용매를 제거하였다. 무수 CH_2Cl_2 (1.2 L, 393 mmol, 3% v/v) 중 트리플산 용액을 첨가하고, 랜턴을 20분 동안 온화하게 교반하였다. 이어서 캐놀라를 통해 트리플산 용액을 제거하였다. 무수 CH_2Cl_2 (1.2 L) 및 2,6-루티딘 (62 mL, 532 mmol)을 첨가하였다. 랜턴을 상기 용액 중에서 10분 동안 교반하였다. 이어서 이속사줄리딘 67 (실시예 54에 기재된 방법에 따라 제조됨) (10 g, 38 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이 때 반응 용액을 경사하고 랜턴을 하기 프로토콜에 따라 세척하였다: (2 x 10분) CH_2Cl_2 (1.5 L), THF (1.5 L), THF:IPA (3:1, 1.5 L), THF:물 (3:1, 1.5 L), THF:IPA (3:1, 1.5 L), 및 THF (1.5 L). 이어서 랜턴을 감압 하에서 건조하였다. 적재 수준 측정: 랜턴 5개를 각각 5 mL 폴리프로필렌 용기 내에 넣었다. 각 용기에 THF (300 μL) 및 HF-피리딘 (50 μL)를 첨가하였다. 랜턴을 상기 용액 중에 6시간 동안 넣어 두었다. 이 때 TMSOMe (500 μL)를 첨가하고 랜턴을 상기 용액 중에 추가 15분 동안 넣어 두었다. 이어서 반응 용액을 테어드 플라스크로 옮기고 진공에서 농축하여 이속사줄리딘 67을 수득하였다. 상기 물질의 질량을 측정하여 10 μmol /랜턴으로 평균 적재 수준이 계산되었다.

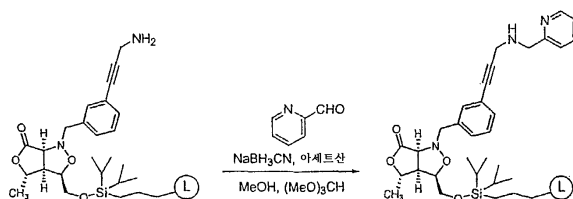
[0855] 부분 B



[0856]

[0857] 상기 실시예와 같이 랜턴 9개 (0.09 mmol, 1 eq)를 DMF (9 mL) 중 피레피딘의 20% 용액 중에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 1시간 동안 진탕하고, 이 때 반응 용액 유출시키고 추가 DMF (20% v/v, 9 mL) 중 피레피딘을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 진탕하였다. 이어서 랜턴을 제거하고 하기 프로토콜에 따라 세척하였다: (2 x 10분) CH_2Cl_2 (9 mL), THF (9 mL), THF:IPA (3:1, 9 mL), THF:물 (3:1, 9 mL), THF:IPA (3:1, 9 mL), 및 THF (9 mL). 반응 전환 측정: 랜턴 1개를 5 mL 폴리프로필렌 용기 내에 넣고 THF (300 μL) 및 HF-피리딘 (50 μL)으로 처리하였다. 랜턴을 상기 용액에 6시간 동안 넣어 두었다. 이 때 TMSOMe (500 μL)를 첨가하고, 랜턴을 상기 용액에 추가 15분 동안 넣어 두었다. 이어서 반응 용액을 유리 등근-바닥 플라스크로 옮기고 진공에서 농축하여 유리 아민을 수득하였다.

[0858] 부분 C

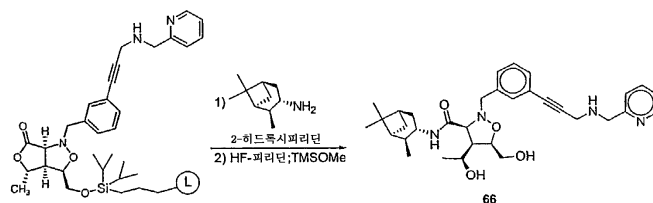


[0859]

[0860] 상기 실시예와 같이 랜턴 4개 (0.04 mmol, 1 eq)를 유리 바이알 내에 넣었다. 피리딘-2-카르복스알데히드 (0.08 g, 0.8 mmol, 20 eq), 이어서 트리메틸오르토포르메이트 (4 mL)를 첨가하였다. 랜턴을 온화하게 진탕하

면서 상기 용액 중에 45분 동안 넣어 두었다. NaBH_3CN (0.13 g, 2.1 mmol, 30 eq), 아세트산 (1 방울) 및 MeOH (1 방울)을 첨가하고, 질소 분위기하에서 반응 혼합물을 36시간 동안 진탕하였다. 이어서 랜턴을 제거하고 하기 프로토콜에 따라 세척하였다: (2 x 10분) CH_2Cl_2 (4 mL), THF (4 mL), THF:IPA (3:1, 4 mL), THF: 물 (3:1, 4 mL), THF:IPA (3:1, 4 mL), 및 THF (4 mL). 반응 전환 측정: 랜턴 1개를 5 mL 폴리프로필렌 용기 내에 넣고 THF (300 μL) 및 HF-피리딘 (50 μL)으로 처리하였다. 랜턴을 상기 용액에 6시간 동안 넣어 두었다. 이 때 TMSOMe (500 μL)를 첨가하고, 랜턴을 상기 추가 15분 동안 용액에 넣어 두었다. 이어서 반응 용액을 유리 등근-바닥 플라스크로 옮기고 감압 하에서 농축하여 목적 생성물을 수득하였다.

[0861] 부분 D

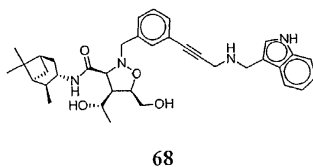


[0862]

[0863] 랜턴 52개 (0.52 mmol, 1 eq.)를 압력 플라스크 내에 넣고 질소로 퍼징하였다. 플라스크에 2-히드록시피리딘 (THF 중 0.35 M 용액 30 mL; 20 eq.) 및 (+)-이소피노캄페일아민 (5.57 g, 36.4 mmol, 70 eq.)을 첨가하였다. 질소의 분위기 하에서 반응 혼합물을 27시간 동안 50°C에서 진탕하였다. 이 때 랜턴을 제거하고 하기 절차에 따라 세척하였다: (2 x 10분) CH_2Cl_2 (57 mL), THF (57 mL), THF:DPA (3:1, 57 mL), THF:물 (3:1, 57 mL), THF:IPA (3:1, 57 mL), 및 THF (57 mL). 반응 전환 측정: 랜턴 1개를 5 mL 폴리프로필렌 용기 내에 넣고 THF (300 μL) 및 HF-피리딘 (50 μL)으로 처리하였다. 랜턴을 상기 용액에 6시간 동안 넣어 두었다. 이 때 TMSOMe (500 μL)를 첨가하고, 랜턴을 상기 용액에 추가 15분 동안 넣어 두었다. 반응 용액을 유리 등근-바닥 플라스크로 옮기고 감압 하에서 농축하여 목적 생성물을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 561.5 (M+H)⁺.

[0864]

실시예 67



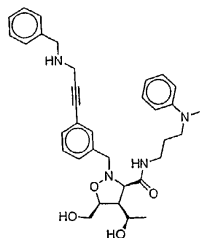
68

[0865]

[0866] 피리딘-2-카르브알데히드 대신 인돌-3-카르복스알데히드를 사용하여 실시예 66에 기재된 방법에 따라 화합물 68을 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 599.0 (M+H)⁺.

[0867]

실시예 68



69

[0868]

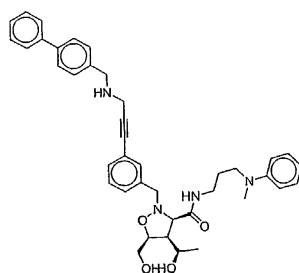
[0869] 이속사졸리딘 코어 15 대신 이속사졸리딘 코어 18, 및 피리딘-2-카르복스알데히드 대신 벤즈알데히드 및 (+)-이소피노캄페일아민 대신 N¹-메틸-N¹-페닐-프로판-1,3-디아민을 사용하여 실시예 66에 기재된 방법에 따라 화합물 69를 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 607.0 (M+H)⁺.

C[C@H](O)[C@@H](NC(=O)NCCCN(C)c1ccccc1)C1OC(C1)CN(Cc2ccccc2)C#CCNCc3nc[nH]3

[0871]

[0872]

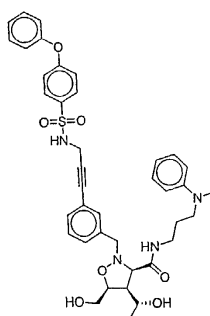
[0873]



[0874]

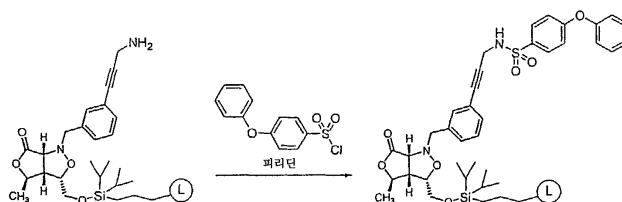
[0875]

[0876]



[0877]

[0878]

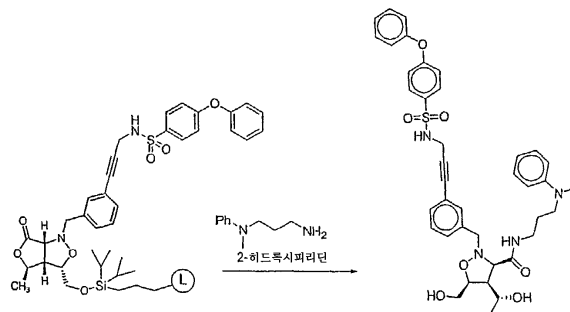


[0879]

[0880]

CH₂Cl₂ (0.4 mL), 및 피리딘 (18 μ L, 20 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에서 5일 동안 온화하게 진탕하였다. 이 때 랜턴을 제거하고 하기 절차에 따라 세척하였다: (2 x 10분) CH₂Cl₂ (1 mL), THF (1 mL), THF:IPA (3:1, 1 mL), THF: 물 (3:1, 1 mL), THF:IPA (3:1, 1 mL), 및 THF (1 mL). 반응 전환 측정: 랜턴 1개를 5 mL 폴리프로필렌 용기 내에 넣고 THF (300 μ L) 및 HF-피리딘 (50 μ L)으로 처리하였다. 랜턴을 상기 용액에 6시간 동안 넣어 두었다. 이 때 TMSOMe (500 μ L)를 첨가하고, 랜턴을 상기 용액에 추가 15분 동안 넣어 두었다. 이어서 반응 용액을 옮기고 감압 하에서 농축하여 목적 생성물을 수득하였다.

[0881] 부분 B

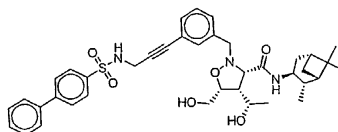


[0882]

[0883] 랜턴 52개 (0.52 mmol, 1 eq)를 감압 플라스크 내에 넣고 질소로 퍼징하였다. 플라스크에 2-히드록시피리딘 (THF 중 0.35 M 용액 30 mL; 20 eq.) 및 *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민 (5.97 g, 36.4 mmol, 70 eq.)을 첨가하였다. 질소의 분위기 하에서 반응 혼합물을 27시간 동안 50℃에서 진탕하였다. 이 때 랜턴을 제거하고 하기 절차에 따라 세척하였다: (2 x 10분) CH₂Cl₂ (57 mL), THF (57 mL), THF:IPA (3:1, 57 mL), THF: 물 (3:1, 57 mL), THF:IPA (3:1, 57 mL), 및 THF (57 mL). 반응 전환 측정: 랜턴 1개를 5 mL 폴리프로필렌 용기 내에 넣고 THF (300 μ L) 및 HF-피리딘 (50 μ L)으로 처리하였다. 랜턴을 상기 용액에 6시간 동안 넣어 두었다. 이 때 TMSOMe (500 μ L)를 첨가하고, 랜턴을 상기 용액에 추가 15분 동안 넣어 두었다. 반응 용액을 유리 둥근-바닥 플라스크로 옮기고 감압 하에서 농축하여 목적 생성물을 수득하였다. MS (ESI(+)) *m/e* 713.3 (M+H)⁺.

[0884]

실시예 72



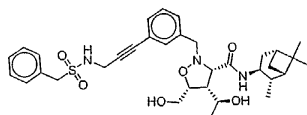
73

[0885]

[0886] 이속사졸리딘 코어 18 대신 이속사졸리딘 코어 15, *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민 대신 (+)-이소피노캄페닐아민, 및 4-페녹시벤젠 술폰일 클로라이드 대신 비페닐-4-술폰일 클로라이드를 사용하여 실시예 71에 기재된 방법에 따라 화합물 73을 합성하였다. MS (ESI(+)) *m/e* 686.5 (M+H)⁺.

[0887]

실시예 73



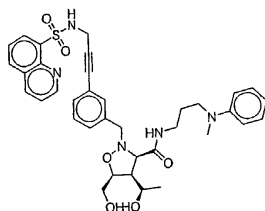
74

[0888]

[0889] 이속사졸리딘 코어 18 대신 이속사졸리딘 코어 15, *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민 대신 (+)-이소피노캄페닐아민, 및 4-페녹시벤젠 술폰일 클로라이드 대신 페닐-메탄술폰일 클로라이드를 사용하여 실시예 71에 기재된 방법에 따라 화합물 74를 합성하였다. MS (ESI(+)) *m/e* 624.5 (M+H)⁺.

[0890]

실시예 74



75

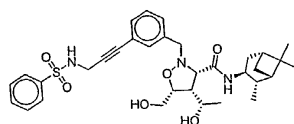
[0891]

[0892]

4-페녹시벤젠 술폰닐 클로라이드 대신 퀴놀린-8-술폰닐 클로라이드를 사용하여 실시예 71에 기재된 방법에 따라 화합물 75를 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 672.5 (M+H)⁺.

[0893]

실시예 75



76

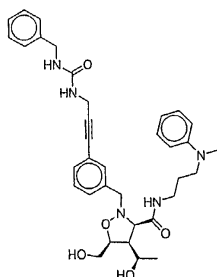
[0894]

[0895]

이속사졸리딘 코어 18 대신 이속사졸리딘 코어 15, N¹-메틸-N¹-페닐-프로판-1,3-디아민 대신 (+)-이소피노캄페일 아민, 및 4-페녹시벤젠 술폰닐 클로라이드 대신 페닐술폰닐 클로라이드를 사용하여 실시예 71에 기재된 방법에 따라 화합물 76을 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 610.5 (M+H)⁺.

[0896]

실시예 76

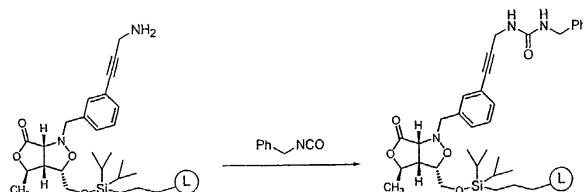


77

[0897]

[0898]

부분 A

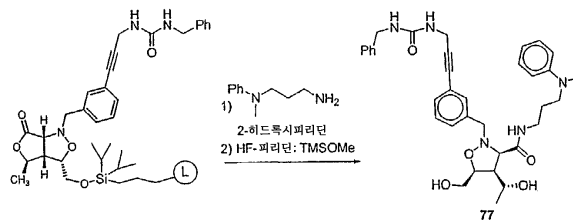


[0899]

[0900]

랜턴 1개를 유리 바이알 내에 첨가하고, 이어서 이소시아네이트메틸-벤젠 (26 mg, 10 eq) 및 CH₂Cl₂ (0.8 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 온화하게 진탕하였다. 이 때 랜턴을 제거하고 하기 절차에 따라 세척하였다: (2 x 10분) CH₂Cl₂ (1 mL), THF (1 mL), THF:IPA (3:1, 1 mL), THF: 물 (3:1, 1 mL), THF:IPA (3:1, 1 mL), 및 THF (1 mL). 반응 전환 측정: 랜턴 1개를 5 mL 폴리프로필렌 용기 내에 넣고 THF (300 μL) 및 HF-피리딘 (50 μL)으로 처리하였다. 랜턴을 상기 용액에 6시간 동안 넣어 두었다. 이 때 TMSOMe (500 μL)를 첨가하고, 랜턴을 상기 용액에 추가 15분 동안 넣어 두었다. 반응 용액을 유리 등근-바닥 플라스크로 옮기고 감압 하에서 농축하여 목적 생성물을 수득하였다.

[0901] 부분 B

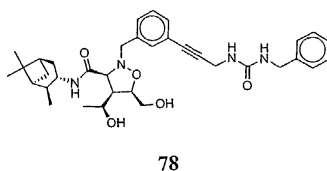


[0902]

[0903] 상기 실시예와 같이 랜턴 52개 (0.52 mmol, 1 eq.)를 감압 플라스크 내에 넣고 질소로 퍼징하였다. 플라스크에 2-히드록시피리딘 (THF 중 0.35 M; 30 mL, 20 eq.) 및 *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민 (5.97 g, 36.4 mmol, 70 eq.)을 첨가하였다. 질소의 분위기 하에서 반응 혼합물을 27시간 동안 50℃에서 진탕하였다. 이 때 랜턴을 제거하고 하기 절차에 따라 세척하였다: (2 x 10분) CH₂Cl₂ (57 mL), THF (57 mL), THF:IPA (3:1, 57 mL), THF:물 (3:1, 57 mL), THF:IPA (3:1, 57 mL), 및 THF (57 mL). 반응 전환 측정: 랜턴 1개를 5 mL 폴리프로필렌 용기 내에 넣고 THF (300 μL) 및 HF-피리딘 (50 μL)으로 처리하였다. 랜턴을 상기 용액에 6시간 동안 넣어 두었다. 이 때 TMSOMe (500 μL)를 첨가하고, 랜턴을 상기 용액에 추가 15분 동안 넣어 두었다. 이어서 반응 용액을 옮기로 감압 하에서 농축하여 목적 생성물을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 614.5 (M+H)⁺.

[0904]

실시예 77

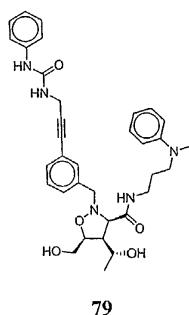


[0905]

[0906] 이속사졸리딘 코어 15 대신 이속사졸리딘 코어 18, *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민 대신 (+)-이소피노캄페일 아민, 및 이소시아네이트메틸-벤젠을 사용하여 실시예 76에 기재된 방법에 따라 화합물 78을 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 603.5 (M+H)⁺.

[0907]

실시예 78

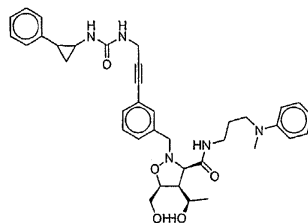


[0908]

[0909] 이소시아네이트메틸-벤젠 대신 페닐 이소시아네이트를 사용하여 실시예 76에 기재된 방법에 따라 화합물 79를 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 600.5 (M+H)⁺.

[0910]

실시예 79



80

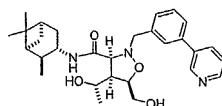
[0911]

[0912]

이소시아네이트메틸-벤젠 대신 1-이소시아네이트-2-페닐-시클로프로판을 사용하여 실시예 76에 기재된 방법에 따라 화합물 80을 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 640.5 (M+H)⁺.

[0913]

실시예 80

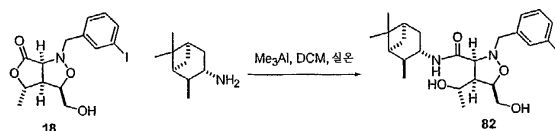


81

[0914]

[0915]

부분 A



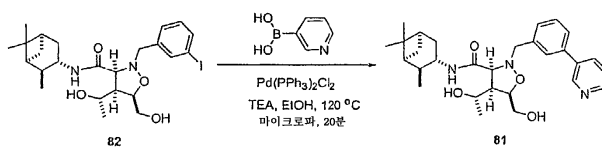
[0916]

[0917]

실온에서 CH₂Cl₂ (10 mL) 중 (+)-이소피노캄페일아민 (0.2 g, 1.3 mmol)의 용액에 AlMe₃ (톨루엔 중 2 M 용액 0.85 mL, 1.7 mmol)를 2.5분 동안 적가하였다. 용액을 실온에서 10분 동안 교반한 후, CH₂Cl₂ (10 mL) 중 락톤 18 (0.5 g, 0.02 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응을 1시간 동안 교반하고, CH₂Cl₂ (125 mL) 및 로셀(Rochell) 염의 포화 수용액 (125 mL)으로 희석하였다. 2 상이 형성될 때까지 혼합물을 2시간 동안 격렬하게 교반하였다. 층을 분리하고 유기상을 물, 염수로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 고체를 수득하였다. 추가 정제 없이 상기 물질을 다음 단계에 사용하였다. 조 수율: 0.7g (100%).

[0918]

부분 B



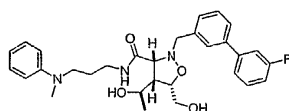
[0919]

[0920]

이속사줄리딘 82 (30 mg, 0.06 mmol), 3-피리딜보론산 (7 mg, 0.06 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (39 mg, 0.06 mmol), Et₃N (17 mg, 0.18 mmol), 및 EtOH (0.5 mL)을 실온에서 합하였다. 이어서 마이크로파를 사용하여 상기 혼합물을 30분 동안 120℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 플래시 크로마토그래피로 생성된 잔류물을 정제하여 담황색 오일로 화합물 81 (10 mg, 30%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 494.3 (M+H)⁺.

[0921]

실시예 81



83

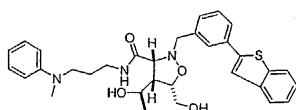
[0922]

[0923]

이속사졸리딘 코어 18 대신 이속사졸리딘 코어 15, (+)-이소피노캄페일아민 대신 *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민, 및 3-플루오로페닐 보론산을 사용하여 실시예 80에 기재된 방법에 따라 화합물 83을 합성하였다. 총 수율을 25%. MS (ESI(+)) *m/e* 522.3 (*M*+H)⁺.

[0924]

실시예 82



84

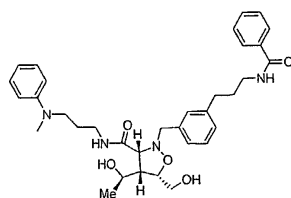
[0925]

[0926]

이속사졸리딘 코어 18 대신 이속사졸리딘 코어 15, (+)-이소피노캄페일아민 대신 *N*¹-메틸-*N*¹-페닐-프로판-1,3-디아민, 및 벤조티오페닐-2-보론산을 사용하여 실시예 80에 기재된 방법에 따라 화합물 84를 합성하였다. 총 수율을 17%.

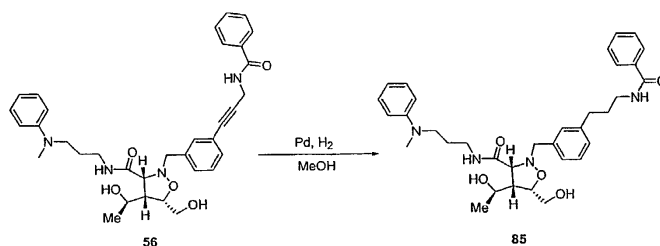
[0927]

실시예 83



85

[0928]



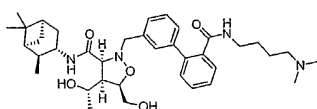
[0929]

[0930]

이속사졸리딘 56 (20 mg, 0.05 mmol)을 MeOH (10 mL) 중에 용해시키고 탄소 상 Pd 5 중량% (11 mg, 0.095 mmol)의 존재 하에서 12시간 동안 수소의 분위기하에 두고, 셀라이트를 통해 용액을 여과하고, 진공에서 농축하여 오일을 수득하였다. 오일을 정제용 플레이트 크로마토그래피 (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)하여 투명한 오일로 화합물 85 (18 mg, 62%)를 수득하였다. MS (ESI(+)) *m/e* 589.3 (*M*+H)⁺.

[0931]

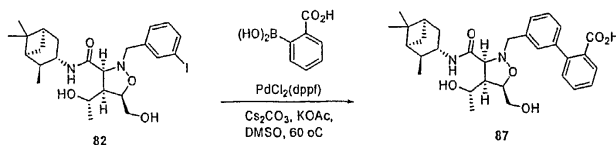
실시예 84



86

[0932]

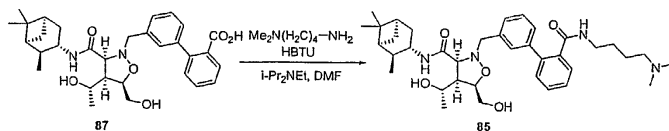
[0933] 부분 A



[0934]

[0935] 플라스크에 화합물 82 (0.33 g, 0.6 mmol), 2-카르복시페닐-보론산 (0.2 g, 1.2 mmol), Cs₂CO₃ (0.62 g, 1.9 mmol), KOAc (60 mg, 0.6 mmol, 1.0 eq.), 및 PdCl₂(dppf) (34.2 mg, 4.2 mol%)를 첨가하였다. 플라스크를 아르곤으로 퍼징하고 탈기된 DMSO (아르곤으로 30분, 10 mL)를 첨가하고, 아르곤의 분위기 하에서 60°C로 가열하였다. 5.5시간 후, PdCl₂(dppf)의 다른 분획 (34 mg, 4.1 mol%)을 첨가하고, 12시간 동안 가열하고, LCMS 및 TLC 분석 (30/70/0.5 헥산/EtOAc/AcOH, R_f = 0.38)으로 반응의 종결을 판단하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂/물 (2:1, 45 mL)로 희석하고, 6 M HCl (0.5 mL)로 pH 2로 산성화시켰다. 수층을 분리하고 CH₂Cl₂ (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물 (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 오일을 수득하였다. 크로마토그래피 (실리카 겔, 적재량 75/25, 용리 헥산/EtOAc/AcOH 50/50/0.5, 25/75/0.5 (2x), 0/100/0.5, 200 mL)로 오일을 정제하여 연주황색 무정형 고체로 화합물 87 (265 mg, 80%)을 수득하였다.

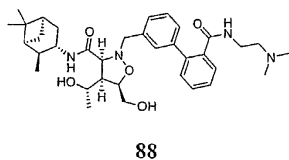
[0936] 부분 B



[0937]

[0938] 화합물 87 (15 mg, 0.03 mmol)의 DMF 용액 (0.7 mL)에 아민 (13 mg, 0.12 mmol), 디이소프로필에틸아민 (15 mg, 20 µL, 0.12 mmol) 및 HBTU (23 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 반응을 주변 온도에서 교반하였다. 90분 후, 아민의 추가 분획 (6 mg, 0.03 mmol), HBTU (11 mg, 0.03 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (7 mg, 10 µL)을 첨가하였다. 2시간 후, 반응을 MeOH (0.7 mL)로 희석하고, HPLC로 정제하여 화합물 85 (10 mg, 52%)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 635.4 (M+H)⁺.

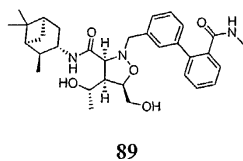
[0939] 실시예 85



[0940]

[0941] *N,N*-디메틸 부틸아민 대신 *N,N*-디메틸 에틸 아민을 사용하여 실시예 84에 기재된 방법에 따라 화합물 88을 합성하였다. 총 수율 40-70%. MS (ESI(+)) m/e 635.4 (M+H)⁺.

[0942] 실시예 86

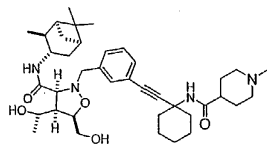


[0943]

[0944] *N,N*-디메틸 부틸아민 대신 메틸아민을 사용하여 실시예 84에 기재된 방법에 따라 화합물 89를 합성하였다. 총 수율 40-70%. MS (ESI(+)) m/e 550.2 (M+H)⁺.

[0945]

실시예 87

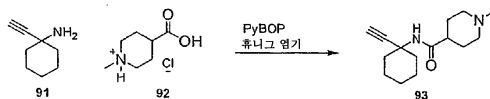


90

[0946]

[0947]

부분 A



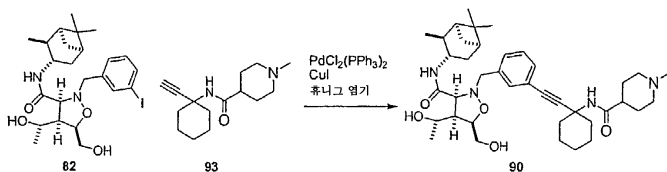
[0948]

[0949]

DMF (37 mL) 중 화합물 91 (0.5 g, 4.1 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (2.54 mL, 14.6 mmol), 화합물 92 (0.5 g, 4.1 mmol) 및 PyBOP (2.53 g, 4.87 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하니, 2개의 주요 성분이 TLC (MeOH)에 나타났다. 반응 용액을 물로 희석하고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 오일을 수득하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피로 조 물질을 정제하여 화합물 93 (0.9 g, 90%)을 수득하였다.

[0950]

부분 B



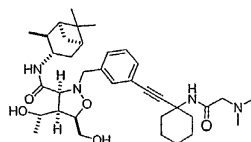
[0951]

[0952]

DMF (3 mL) 중 화합물 82 (70 mg, 0.1 mmol), CuI (8 mg, 0.04 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (22 mg, 0.03 mmol)의 혼합물에 화합물 93 (50 mg, 0.21 mmol), 이어서 디이소프로필에틸아민 (40 mg, 54.8 μ L, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 생성된 암갈색 혼합물을 주변 온도에서, 암실에서, 2일 동안 교반하였다. 반응을 EtOAc/물 (6 mL, 1:1)로 희석하고, 1 M HCl을 사용하여 용액을 pH 7로 중화하였다. 수상을 분리하고 EtOAc (2 x 4 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 오일을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피로 조 물질을 정제하여 화합물 90 (48 mg, 70%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 663.5 (M+H)⁺.

[0953]

실시예 88

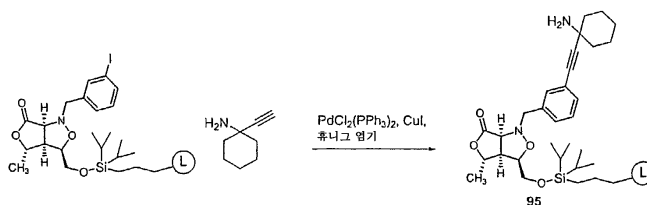


94

[0954]

[0955]

부분 A



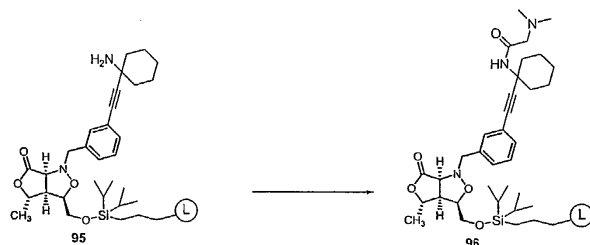
[0956]

[0957]

이속사졸리딘 코어 (적재량 12 μ mol/랜턴)를 함유하는 랜턴 110개를 반응 용기에 넣고 질소로 퍼징하였다. 반

응 용기에 DMF (77 mL), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.9 g, 2.6 mmol, 2 eq), CuI (0.75 g, 4 mmol, 3 eq), 1-에티닐시클로헥실아민 (3.7 g, 3.9 mL, 29 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (5 g, 6 mL, 40 mmol, 30 eq)을 첨가하였다. 이어서 반응 용기를 질소로 플라싱하고, 뚜껑을 닫고 48시간 동안 온화하게 진탕하였다. 이 때 반응 혼합물로부터 랜턴을 제거하고 하기 절차에 따라 세척하였다: CH₂Cl₂ (2 x 100 mL), THF (2 x 100 mL), THF/IPA (2 x 100 mL, 3:1), DMF (2 x 100 mL), THF (2 x 100 mL), CH₂Cl₂ (2 x 100 mL) 세척. 랜턴을 감압 하에서 건조하였다.

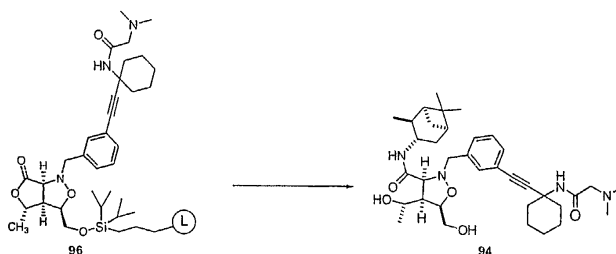
[0958] 부분 B



[0959]

[0960] 바이알 내의 THF/DMF(1:1, 3 mL) 용액 중 화합물 95 (랜턴 5개)에 HATU (76 mg, 2 mmol), 피리딘 (162 μ L, 2 mmol), *N,N*-디메틸 글리신 (0.2 g, 20 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.5 g, 0.7 mL, 4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 이 때 랜턴을 제거하고 하기 절차에 따라 세척하였다: CH₂Cl₂ (2 x 100 mL), THF (2 x 100 mL), THF/IPA (3:1, 2 x 100 mL), DMF (2 x 100 mL), THF (2 x 100 mL), CH₂Cl₂ (2 x 100 mL)로 세척. 랜턴을 감압 하에서 건조하였다.

[0961] 부분 C

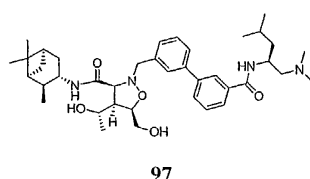


[0962]

[0963] CH₂Cl₂ (4 mL) 중 (+)-이소피노캄페일아민 (1 g, 1.1 mL, 80 eq.)의 용액에 AlMe₃ (헥산 중 2.0 M 용액 0.4 mL, 0.8 mmol, 10 eq)을 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 플라스크에 화합물 96을 함유하는 랜턴 4개를 첨가하고, 실온에서 24시간 동안 온화하게 진탕하였다. 이 때 반응 용액으로부터 랜턴을 제거하고 하기 프로토콜에 따라 세척하였다: CH₂Cl₂ (2 x 100 mL), THF (2 x 100 mL), THF/IPA (3:1, 2 x 100 mL), DMF (2 x 100 mL), THF (2 x 100 mL), CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). 랜턴을 감압 하에서 건조하였다. 이어서 랜턴을 플라스틱 튜브 내에 넣고 THF (1.5 mL)로 처리하고 HF/피리딘 (0.25 mL)을 첨가하고, 랜턴을 30분 동안 온화하게 진탕하면서 상기 용액 중에 넣어 두었다. 이 때, TMSOMe (0.5 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 진탕하였다. 용액을 수집하고 증발시켜 생성물을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 623.4 (M+H)⁺.

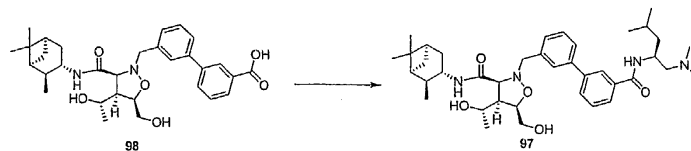
[0964]

실시예 89



97

[0965]



[0966]

[0967]

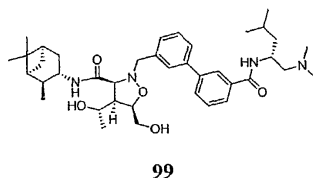
(S)-Boc-Leu-OH 모노히드레이트 (1 g, 4.1 mmol), DMF (5 mL), 및 *N,N*-디메틸아민 (THF 중 2.0 M 용액 4.1 mL, 8.6 mmol)의 용액을 HBTU (2 g, 5.2 mmol)로 처리하고 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (25 mL) 및 물 (25 mL)에 첨가하였다. 층을 분리하고 수층을 Et_2O (3 x 40 mL)로 추출하였다. 백색 불용성 물질과 함께, 합한 유기 추출물로부터 용매를 제거하고 TFA (10 mL)로 3시간 동안 처리하고, 이 때 TFA를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔과 공-증발시키고, THF (50 mL) 중에 용해시키고, LiAlH_4 (1.6 g, 42 mmol)로 처리하고, 현탁액을 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 빙수조에서 냉각하고 IPA (10 mL) 및 6M NaOH (5 mL)로 처리하고; 2시간 동안 교반한 후, 현탁액을 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 염수 (50 mL) 중에 현탁시키고 CH_2Cl_2 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고(MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하여 (2S)-1-디메틸아미노-2-아미노-4-메틸-펜탄을 수득하였고 이것을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0968]

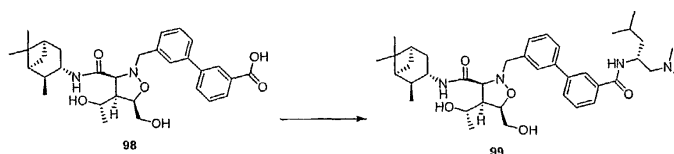
DMF (0.7 mL) 중 조 아민 (25 mg, 0.17 mmol) 및 조물질 98 (25 mg, 0.05 mmol)의 용액을 HBTU (40 mg, 0.1 mmol)로 처리하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (0.8 mL)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 97 (20 mg, 25%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 663.5 (M+H)⁺.

[0969]

실시예 90



[0970]



[0971]

[0972]

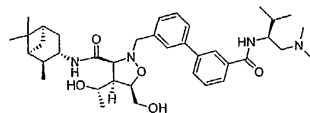
(R)-Boc-D-Leu-OH (1 g, 4.1 mmol), DMF (5 mL), 및 디메틸아민 (THF 중 2M 용액 4.3 mL, 8.6 mmol)의 용액을 HBTU (2 g, 5.2 mmol)로 처리하고 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (25 mL) 및 물 (25 mL)에 첨가하였다. 층을 분리하고 수층을 Et_2O (3 x 40 mL)로 추출하였다. 백색 불용성 물질과 함께 합한 유기 추출물로부터 용매를 제거하고 TFA (10 mL)로 3시간 동안 처리하고, 이 때 TFA를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔과 공증발시키고, THF (50 mL) 중에 용해시키고, LiAlH_4 (1.6 g, 42 mmol)로 처리하고, 현탁액을 밤새 환류하였다. 반응 혼합물을 빙수조로 냉각하고 연속으로 IPA (10 mL) 및 6M NaOH (5 mL)로 처리하고; 2시간 동안 교반한 후, 현탁액을 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 염수 (50 mL) 중에 현탁시키고 CH_2Cl_2 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고(MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하여 (2R)-1-디메틸아미노-2-아미노-4-메틸-펜탄을 수득하였고 이것을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0973]

DMF (0.7 mL) 중 상기 조 아민 (25 mg, 0.17 mmol) 및 조물질 98 (25 mg, 0.04 mmol)의 용액을 HBTU (40 mg, 0.1 mmol)로 처리하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (0.8 mL)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 99 (18 mg, 23%)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 663.5 (M+H)⁺.

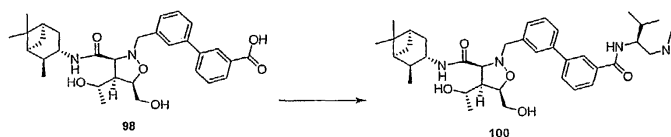
[0974]

실시예 91



100

[0975]



[0976]

[0977]

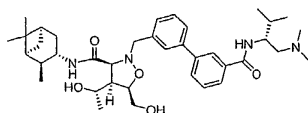
(S)-Boc-Val-OH (1 g, 4.1 mmol), DMF (5 mL), 및 디메틸아민 (THF 중 2 M 용액 4.3 mL, 8.6 mmol)의 용액을 HBTU (2 g, 5.3 mmol)로 처리하고 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (25 mL) 및 물 (25 mL)에 첨가하였다. 층을 분리하고 수층을 Et_2O (3 x 40 mL)로 추출하였다. 백색 불용성 물질과 함께 합한 유기물로부터 용매를 제거하고 3시간 동안 TFA (10 mL)로 처리하고, 이 때 TFA를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔과 공증발시키고, THF (50 mL) 중에 용해시키고 LiAlH_4 (1.6 g, 42 mmol)로 처리하고, 현탁액을 밤새 환류하였다. 반응 혼합물을 빙수조로 냉각하고 연속으로 IPA (10 mL) 및 6M NaOH (5 mL)로 처리하고; 2시간 동안 교반한 후, 현탁액을 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 염수 (50 mL) 중에 현탁시키고 CH_2Cl_2 (3 x 15 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하여 (2S)-1-디메틸아미노-2-아미노-3-메틸-부탄의 황색 오일을 수득하였고 이것을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0978]

DMF (0.7 mL) 중 조 아민 (22 mg, 0.17 mmol) 및 조물질 98 (25 mg, 0.04 mmol)의 용액을 HBTU (40 mg, 0.1 mmol)로 처리하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (0.8 mL)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 100 (20 mg, 26%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 649.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

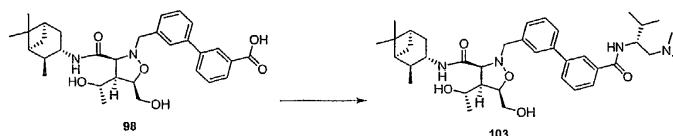
[0979]

실시예 94



103

[0980]



[0981]

[0982]

Boc-D-Val-OH (940 mg), DMF (5 mL), 및 THF 중 2.0 M 디메틸아민 (4.3 mL)의 용액을 HBTU (2.0 g)로 처리하고 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (25 mL) 및 물 (25 mL)에 첨가한 후, 3x40 mL Et_2O 로 추출하였다. 백색 불용성 물질과 함께, 합한 유기물로부터 용매를 제거하고, 3시간 동안 TFA (10 mL)로 처리하고, 이 때 TFA를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔과 공증발시키고, THF (50 mL) 중에 용해시키고, LiAlH_4 (1.6 g)로 처리하고, 현탁액을 밤새 환류하였다. 반응 혼합물을 빙수조로 냉각하고 연속으로 IPA (10 mL) 및 6M NaOH (5 mL)로 처리하고; 2시간 동안 교반한 후, 현탁액을 여과하고, 농축하고, 염수 (50 mL)를 첨가하였다. DCM (3x15 mL)으로 추출하고, 합한 유기물을 MgSO_4 상에서 건조하고, 농축하여 (2R)-1-디메틸아미노-2-아미노-3-메틸-부탄의 황색 오일을 수득하였고 이것을 추가 정제 없이 사용하였다.

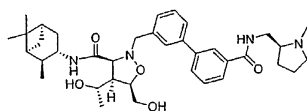
[0983]

DMF (700 μL) 중 상기 조 아민 (22 μL) 및 조물질 98 (25 mg)의 용액을 HBTU (40 mg)로 처리하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μL)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백

색 고체로 화합물 103 (20 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 649.4 (M+H)⁺.

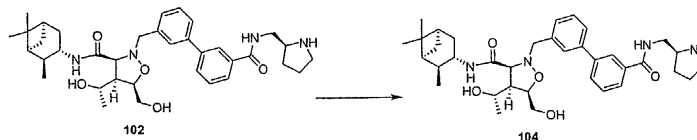
[0984]

실시예 95



104

[0985]



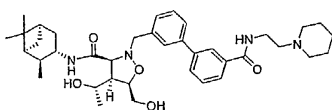
[0986]

[0987]

DCM (2 mL) 중 조물질 102 (8 mg)를 함유하는 바이알에 37% 수성 포름알데히드 (6 μ L) 및 NaHB(OAc)₃ (12 mg)를 첨가하였다. 바이알을 주변 온도에서 1.5시간 동안 진탕하고; 반응 혼합물을 농축하고, MeOH 중에 취하고, HPLC로 정제하여 백색 고체로 화합물 104 (8 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 633.4 (M+H)⁺.

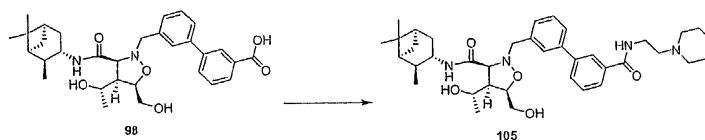
[0988]

실시예 96



105

[0989]



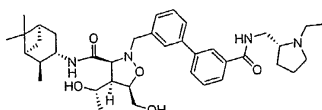
[0990]

[0991]

DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘 (23 μ L)의 용액에 HBTU (25 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 105 (20 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 647.3 (M+H)⁺.

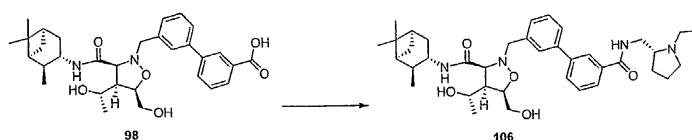
[0992]

실시예 97



106

[0993]



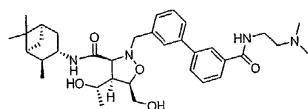
[0994]

[0995]

DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 (2R)-1-에틸-2-아미노에틸피롤리딘 (25 μ L)의 용액에 HBTU (40 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 106 (20 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 647.3 (M+H)⁺.

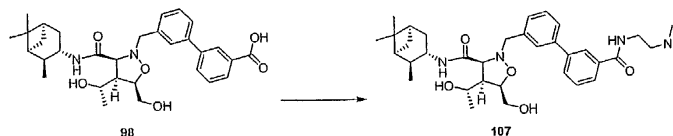
[0996]

실시예 98



107

[0997]



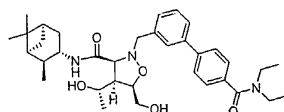
[0998]

[0999]

DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 *N,N*-디메틸에틸렌디아민 (18 μ L)의 용액에 HBTU (25 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 107 (23 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 607.3 (M+H)⁺.

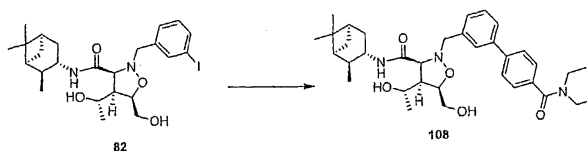
[1000]

실시예 99



108

[1001]



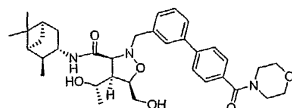
[1002]

[1003]

EtOH (900 μ L) 중 화합물 82 (30 mg), 4-(디에틸아미노카르보닐)페닐보론산 (25 mg), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (2 mg) 및 NEt₃ (31 μ L)을 함유하는 튜브를 밀봉하고 마이크로파 하에서 20분 동안 120℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 (1 g)에 첨가하고, 용매를 증발시키고; 실리카 겔 크로마토그래피 (50 → 100% EtOAc/헥산)로 잔류물을 정제하여 투명한 무색 오일로 화합물 108 (17 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 592.4 (M+H)⁺.

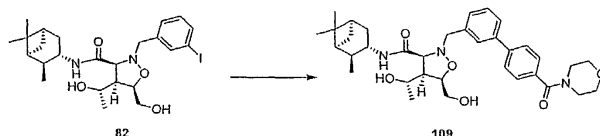
[1004]

실시예 100



109

[1005]



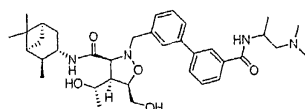
[1006]

[1007]

EtOH (900 μ L) 중 화합물 82 (30 mg), 4-(4-모르폴리노카르보닐)페닐보론산 (263mg), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (2 mg) 및 NEt₃ (31 μ L)을 함유하는 튜브를 밀봉하고 마이크로파 하에서 20분 동안 120℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 (1 g)에 첨가하고, 용매를 증발시키고; 실리카 겔 크로마토그래피 (50 → 100% EtOAc/헥산)로 잔류물을 정제하여 투명한 무색 오일로 화합물 109 (14 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 606.4 (M+H)⁺.

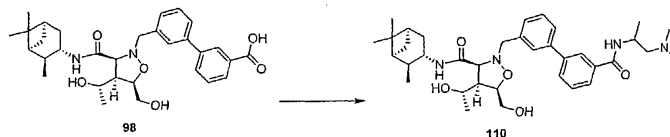
[1008]

실시예 101



110

[1009]



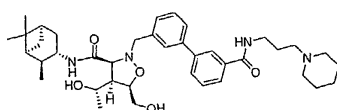
[1010]

[1011]

DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 라세믹 1-디메틸아미노-2-프로필아민 (19 μ L)의 용액에 HBTU (40 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 110 (21 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 621.2 (M+H)⁺.

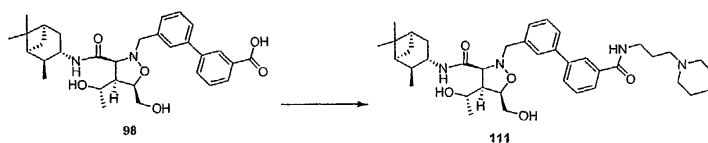
[1012]

실시예 102



111

[1013]



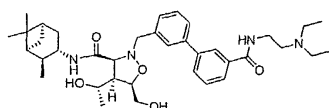
[1014]

[1015]

DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 1-(3-아미노프로필)피페리딘 (26 μ L)의 용액에 HBTU (40 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 111 (14 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 661.4 (M+H)⁺.

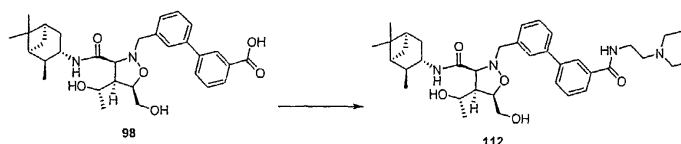
[1016]

실시예 103



112

[1017]



[1018]

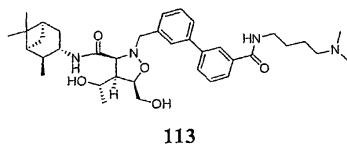
[1019]

DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 *N,N*-디에틸에틸렌디아민 (21 μ L)의 용액에 HBTU (40 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 112 (22 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 635.3 (M+H)⁺.

[1020]

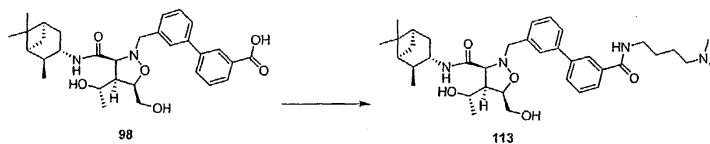
실시예 104

[1021]



113

[1022]



98

113

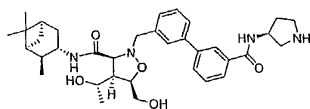
[1023]

DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 4-디메틸아미노부틸아민 (25 μ L)의 용액에 HBTU (25 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 113 (25 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 635.3 (M+H)⁺.

[1024]

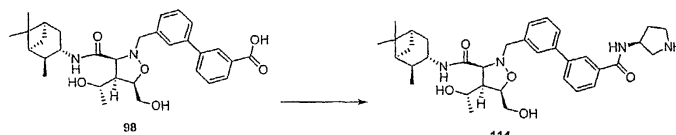
실시예 105

[1025]



114

[1026]



98

114

[1027]

DCM (5 mL) 중 (3S)-3-*tert*-부톡시카르보닐아미노-피롤리딘 (204 mg)의 용액에 DIEA (286 μ L) 및 벤질 클로로포르메이트 (188 μ L)를 첨가하였다. 용액을 밤새 주변온도에서 교반한 후, 포화 NaHCO₃에 첨가하고, DCM (3x20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하여 백색 고체를 수득하였다. 상기 물질을 TFA (4 mL) 중에 용해시키고, 2시간 동안 교반하고, 용액을 진공에서 농축하여 투명한 오일을 수득하였다.

[1028]

DMF (1.4 mL) 중 상기 조 오일 (139 mg), 조물질 98 (25 mg), 및 DIEA (80 μ L)의 용액에 HBTU (80 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (1.5 mL)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체를 수득하였다.

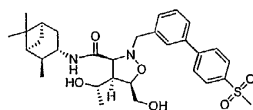
[1029]

상기 고체의 절반을 EtOH (2 mL)중에 용해시키고, HOAc (5 μ L) 및 습윤 탄소 상 20% Pd (5 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 통해 H₂를 버블링한 후, H₂의 분위기하에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.2-마이크로미터 필터에 통과시키고 HPLC로 정제하여 백색 고체로 화합물 114 (6 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 605.2 (M+H)⁺.

[1030]

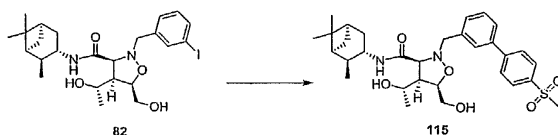
실시예 106

[1031]



115

[1032]

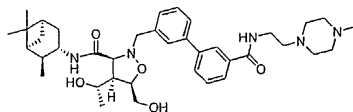


82

115

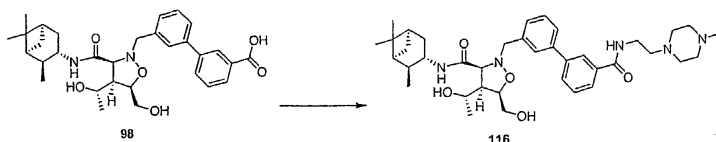
[1033] EtOH (1 mL) 중 화합물 82 (30 mg), 4-(메탄술포닐)페닐보론산 (22 mg), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (2 mg) 및 NEt₃ (31 μL)을 함유하는 튜브를 밀봉하고 마이크로파 하에서 20분 동안 120℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 (1 g)에 첨가하고, 용매를 증발시키고; 실리카 겔 크로마토그래피 (50 → 100% EtOAc/헥산)로 잔류물을 정제하여 투명한 무색 오일로 화합물 115 (30 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 571.3 (M+H)⁺.

[1034] **실시예 107**



116

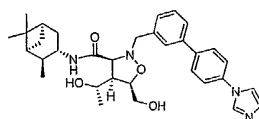
[1035]



[1036]

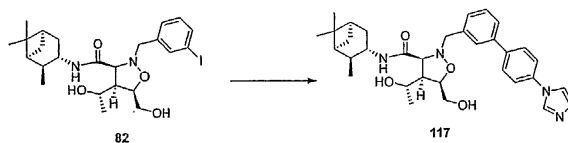
[1037] DMF (700 μL) 중 조물질 98 (25 mg) 및 1-(2-아미노에틸)-4-메틸피레파진 (23 μL)의 용액에 HBTU (30 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μL)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 116 (26 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 662.3 (M+H)⁺.

[1038] **실시예 108**



117

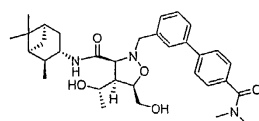
[1039]



[1040]

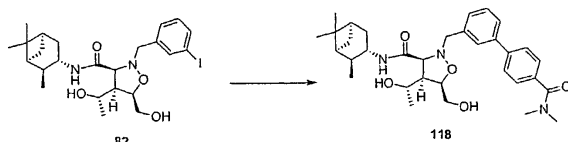
[1041] 플라스크에 1-(4-브로모페닐)이미다졸 (25 mg), Pd(dppf)Cl₂ (4 mg), KOAc (33 mg), 및 비스(피나콜레이토)디보란 (28 mg)을 도입하고, Ar의 스트림으로 플러싱하고, DMSO (3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 80℃에서 가열한 후, 화합물 82 (30 mg) 및 Cs₂CO₃ (35 mg)을 첨가하고, 4시간 동안 60℃에서 가열하였다. 이어서 반응 혼합물을 HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 117 (6.5 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 559.2 (M+H)⁺.

[1042] **실시예 109**



118

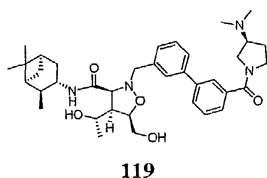
[1043]



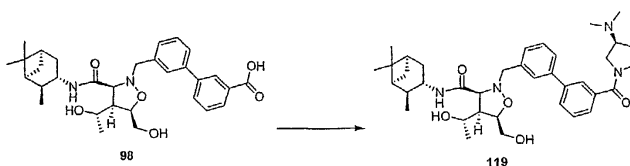
[1044]

[1045] 플라스크 내에서 화합물 82 (100 mg), 4-(디메틸아미노카르보닐)페닐보론산 (71 mg), Cs_2CO_3 (120 mg), KOAc (20 mg), 및 Pd(dppf)Cl_2 (10 mg)를 합하였다. 플라스크를 아르곤으로 플러싱하고, DMSO (6 mL)를 첨가하고; 이어서 2.5시간 후에 추가의 Pd(dppf)Cl_2 (5 mg)를 첨가하고, 물질을 3시간 동안 60°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 DCM (25 mL) 및 1% $\text{NaS}_2\text{CNMe}_2$ (75 mg)에 첨가하고; 이후에 분리하고 수상을 3x25 mL DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 물 (25 mL) 및 염수 (25 mL)로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 농축하고 물질을 HPLC로 정제하여 백색 고체로 화합물 118 (64 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 564.3 (M+H)⁺.

[1046] **실시예 110**



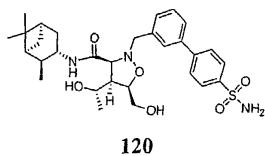
[1047]



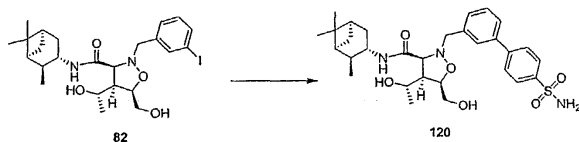
[1048]

[1049] DMF (525 μL) 중 조물질 98 (19 mg) 및 (3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘 (18 μL)의 용액에 HBTU (25 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (1 mL)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 119 (18 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 633.3 (M+H)⁺.

[1050] **실시예 111**



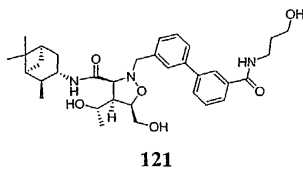
[1051]



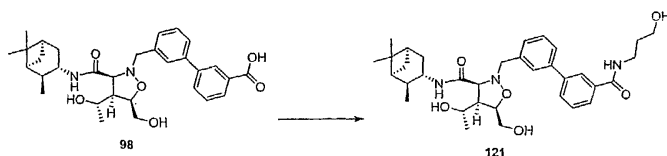
[1052]

[1053] 작은 플라스크 내에서 화합물 82 (25 mg), 4-(술포닐아미노)페닐보론산 (19 mg), Cs_2CO_3 (40 mg), KOAc (5 mg) 및 Pd(dppf)Cl_2 (4 mg)를 합하였다. 플라스크를 아르곤으로 플러싱하고, DMSO (3 mL)를 첨가하였다. 2시간 동안 60°C에서 가열한 후, 반응 혼합물을 HPLC로 정제하여 백색 고체로 화합물 120 (11 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 572.2 (M+H)⁺.

[1054] **실시예 112**



[1055]

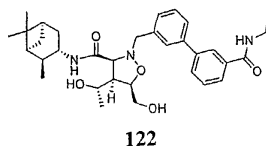


[1056]

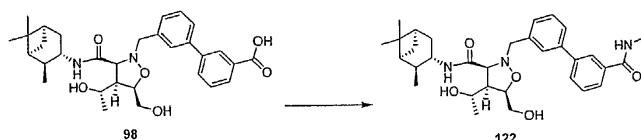
[1057] DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 3-프로판올아민 (12 μ L)의 용액에 HBTU (30 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 121 (23 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 594.3 (M+H)⁺.

[1058]

실시예 113



[1059]

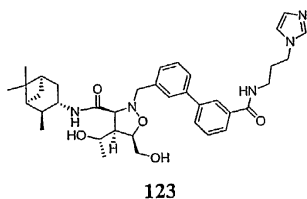


[1060]

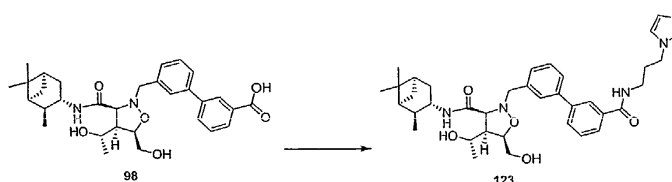
[1061] DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 THF 중 2.0M 에틸아민 (74 μ L)의 용액에 HBTU (40 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 122 (15 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 564.3 (M+H)⁺.

[1062]

실시예 114



[1063]

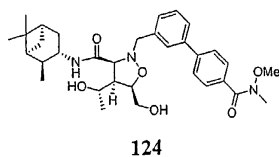


[1064]

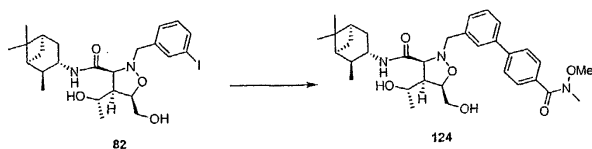
[1065] DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 1-(3-아미노프로필)이미다졸(19 μ L)의 용액에 HBTU (25 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 123 (17 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 644.3 (M+H)⁺.

[1066]

실시예 115



[1067]

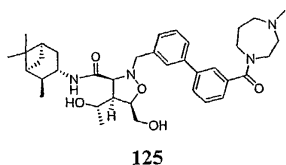


[1068]

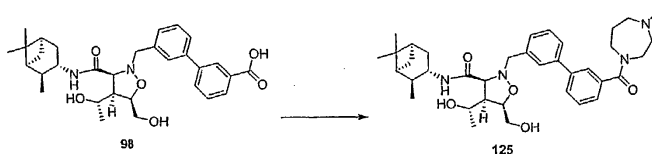
[1069] EtOH (900 μ L) 중 화합물 82 (30 mg), 4-(메톡시(메틸)카르바모일)페닐보론산 (23 mg), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (2 mg) 및 NEt₃ (31 μ L)을 함유하는 튜브를 밀봉하고 마이크로파 하에서 20분 동안 120°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 (1 g)에 첨가하고, 용매를 증발시키고; 실리카 겔 크로마토그래피 (50 → 100% EtOAc/헥산)로 잔류물을 정제하여 투명한 무색 오일로 화합물 124 (22 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 580.4 (M+H)⁺.

[1070]

실시예 116



[1071]

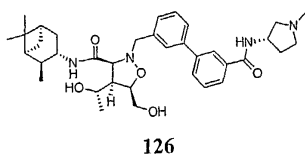


[1072]

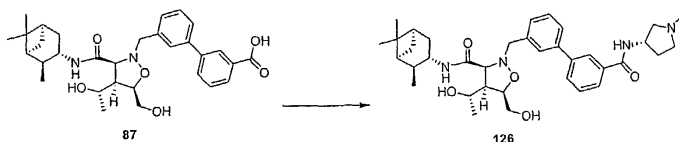
[1073] DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 1-메틸호모피페라진 (20 μ L)의 용액에 HBTU (30 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 125 (20 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 633.3 (M+H)⁺.

[1074]

실시예 117



[1075]

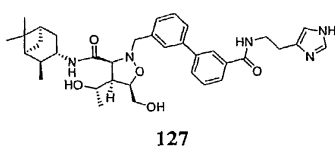


[1076]

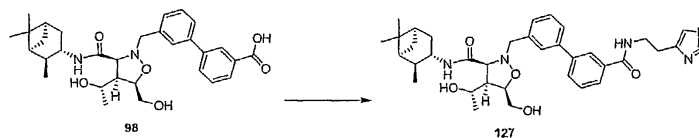
[1077] DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg), (3S)-3-아미노-1-메틸피롤리딘 디히드로클로라이드 (25 mg), 및 DIEA (50 μ L)의 용액에 HBTU (30 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 126 (15 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 619.4 (M+H)⁺.

[1078]

실시예 118



[1079]



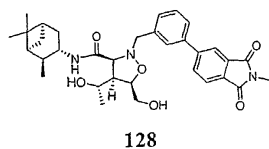
[1080]

[1081]

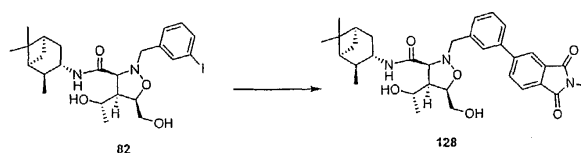
DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 히스타민 (18 mg)의 용액에 HBTU (25 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 127 (10 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 630.2 (M+H)⁺.

[1082]

실시예 119



[1083]



[1084]

[1085]

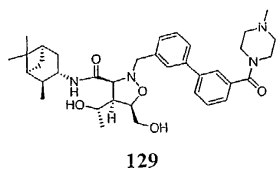
톨루엔 (20 mL) 중 4-브로모프탈산 무수물 (2.0g)의 용액을 EtOH 중 33% 메틸아민 (1.65 mL) 및 DMAP의 결정으로 처리하였다. 1시간 동안 주변 온도에서 교반한 후, 단-스택 트랩 하에서 혼합물을 14시간 동안 환류가열하였다. 반응 혼합물을 -20℃로 냉각하고, 생성된 백색 결정을 수집하고 헥산으로 세척하여 N-메틸-3-브로모프탈이미드 (1.32 g)를 수득하였다. m.p. 149-151. 모액을 농축하고 벤젠 (3 mL)으로부터 재결정화시켜 두번째 물질 (430 mg)을 수득하였다.

[1086]

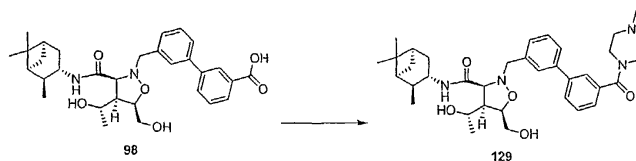
플라스크에 상기 N-메틸-3-브로모프탈이미드 (27 mg), Pd(dppf)Cl₂ (3 mg), KOAc (33 mg), 및 비스(피나콜레이토)디보란 (28 mg)을 도입하고, 아르곤의 스트림으로 플러싱하고, DMSO (3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 80℃에서 가열한 후, 화합물 82 (30 mg) 및 Cs₂CO₃ (35 mg)를 첨가하고, 2.5시간 동안 80℃에서 가열하였다. 이어서 반응 혼합물을 HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 128 (12 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 576.3 (M+H)⁺.

[1087]

실시예 120



[1088]



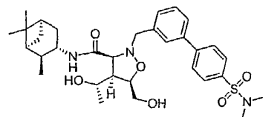
[1089]

[1090]

DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 1-메틸피페라진 (18 μ L)의 용액에 HBTU (30 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 129 (21 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 619.3 (M+H)⁺.

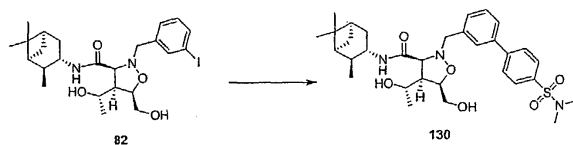
[1091]

실시예 121



130

[1092]



82

130

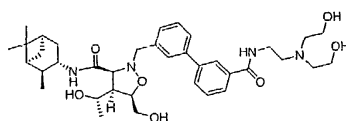
[1093]

[1094]

EtOH (900 μ L) 중 화합물 82 (30 mg), 4-(디메틸아미노술포닐)페닐보론산 (33 mg), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (2 mg) 및 NEt₃ (31 μ L)을 함유하는 튜브를 밀봉하고 마이크로파 하에서 20분 동안 120℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 (1 g)에 첨가하고, 용매를 증발시키고; 실리카 겔 크로마토그래피 (50 → 75% EtOAc/헥산)로 잔류물을 정제하여 투명한 무색 오일로 화합물 130 (5 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 600.4 (M+H)⁺.

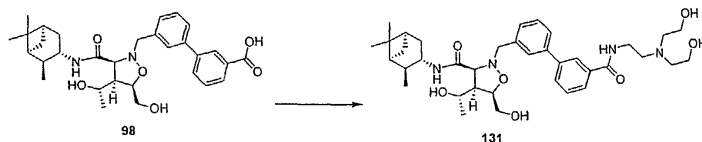
[1095]

실시예 122



131

[1096]



98

131

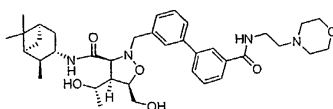
[1097]

[1098]

DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 N,N-비스(2-히드록시에틸)에틸렌디아민 (20 μ L)의 용액에 HBTU (40 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 131 (16 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 667.4 (M+H)⁺.

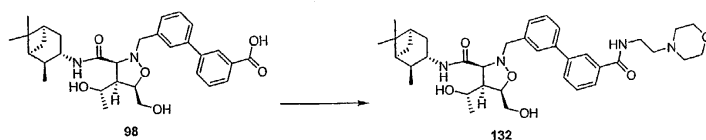
[1099]

실시예 123



132

[1100]



98

132

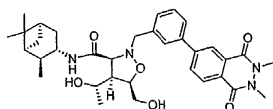
[1101]

[1102]

DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 4-(2-아미노에틸)모르폴린 (21 μ L)의 용액에 HBTU (30 mg)을 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 132 (21 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 649.3 (M+H)⁺.

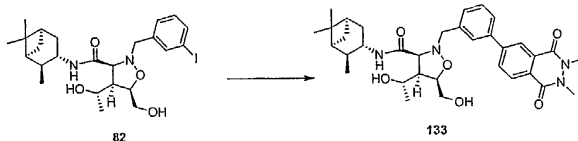
[1103]

실시예 124



133

[1104]



[1105]

[1106]

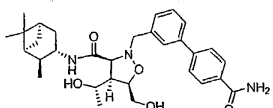
EtOH (10 mL) 중 4-브로모프탈산 무수물 (1.0 g)의 현탁액을 1,2-디메틸히드라진 디히드로클로라이드 (650 mg) 및 NEt_3 (1.35 mL)으로 처리하고 16시간 동안 환류가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 0.1 M HCl (100 mL) 중 에 희석시켰다. 여과하여 생성된 백색 고체를 수집하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조하여 6-브로모-2,3-디메틸-2,3-디히드로프탈라진-1,4-디온 (516 mg, m.p. 207- 209)을 수득하였다.

[1107]

플라스크에 상기 브롬화물 (30 mg), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4 mg), KOAc (33 mg), 및 비스(피나콜레이토)디보란 (28 mg)을 도입하고, 아르곤의 스트림으로 플라싱하고, DMSO (3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 60℃에서 가열한 후, 화합물 82 (30 mg) 및 Cs_2CO_3 (35 mg)를 첨가하고, 1시간 동안 가열하였다. 이어서 반응 혼합물을 HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 133 (16.5 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 605.2 (M+H)⁺.

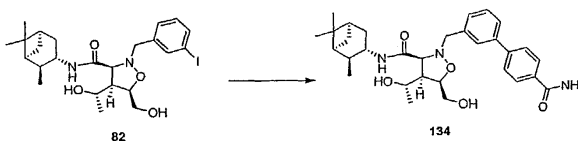
[1108]

실시예 125



134

[1109]



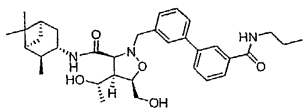
[1110]

[1111]

EtOH (1 mL) 중 화합물 82 (30 mg), 4-(아미노카르보닐)페닐보론산 (33 mg), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (2 mg) 및 NEt_3 (31 μL)을 함유하는 튜브를 밀봉하고 마이크로파 하에서 20분 동안 120℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 (1 g)에 첨가하고, 용매를 증발시키고; 실리카 겔 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 백색 고체로 화합물 134 (8 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 536.3 (M+H)⁺.

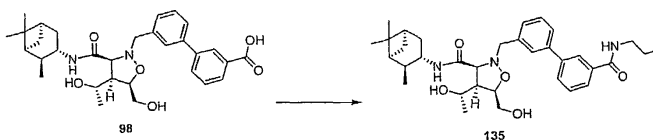
[1112]

실시예 126



135

[1113]



[1114]

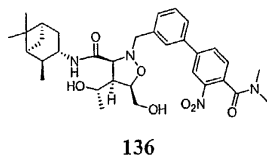
[1115]

DMF (700 μL) 중 조물질 98 (25 mg) 및 프로피라민 (12 μL)의 용액에 HBTU (40 mg)를 첨가하였다. 1시간 동

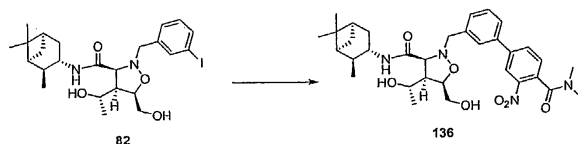
안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 135 (19 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 578.3 (M+H)⁺.

[1116]

실시예 127



[1117]



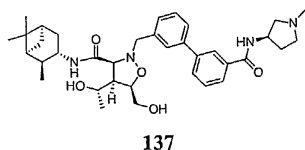
[1118]

[1119]

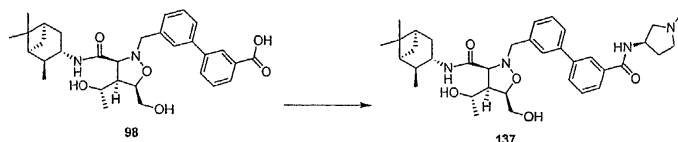
4-브로모-2-니트로벤조산 (500 mg) 및 교반 바를 함유하는 플라스크를 SOCl₂ (3 mL)로 처리하고 1시간 동안 환류가열하였다. SOCl₂를 증류시키고; 벤젠 (5 mL)을 첨가하고, 마찬가지로 증류시켰다. 잔류물을 빙수조에서 냉각하고, DCM (3 mL) 중에 용해시키고, THF 중 2.0M 디메틸아민 (4 mL)으로 처리하였다. 주변 온도에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc (80 mL) 중에 희석시킨 후, 각각 2M HCl, 2M NaOH, 물 20 mL로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 헥산 (50 mL)으로부터 재결정화시켜 *N,N*-디메틸-4-브로모-2-니트로벤즈아미드 (453 mg), (m.p. 104.5-105.5°C)의 미세한 황색 바늘형태를 수득하였다. 플라스크에 상기 브롬화물 (30 mg), Pd(dppf)Cl₂ (4 mg), KOAc (33 mg), 및 비스(피나콜레이토)디보란 (28 mg)을 도입하고, 아르곤의 스트림으로 플러싱하고, DMSO (3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 80°C에서 가열한 후, 화합물 82 (30 mg) 및 Cs₂CO₃ (36 mg)를 첨가하고, 3.5시간 동안 가열하였다. 이어서 반응 혼합물을 HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 136 (10 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 609.3 (M+H)⁺.

[1120]

실시예 128



[1121]



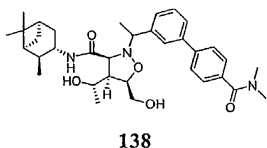
[1122]

[1123]

DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg), (3R)-3-아미노-1-메틸피롤리딘 디히드로클로라이드 (25 mg), 및 DIEA (50 μ L)의 용액에 HBTU (40 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 137 (14 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 619.4 (M+H)⁺.

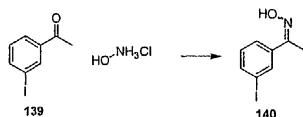
[1124]

실시예 129



[1125]

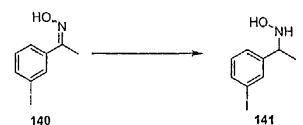
[1126] 부분 A



[1127]

[1128] 문헌 [S.T Pickard and H.E. Smith *JACS* 1990, 112, 5741-5747]에 기재된 방법에 따라 94%의 수율로 화합물 140을 제조하였다.

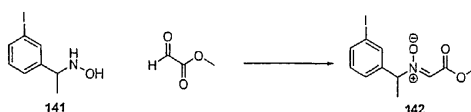
[1129] 부분 B



[1130]

[1131] 문헌 [M. Ueda et al. *Tet. Lett.* 2002, 43, 4369-4371]에 기재된 방법에 따라 94%의 수율로 화합물 141을 제조하였다.

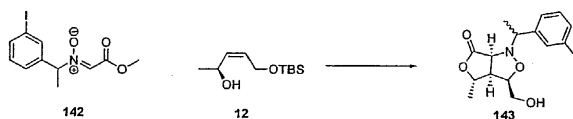
[1132] 부분 C



[1133]

[1134] 메틸 길록세이트 (0.29 g, 3.3 mmol, 1.5 당량)의 용액에 벤젠 (15 mL) 중 히드록실아민 (0.58g, 2.2 mmol, 1 당량)을 첨가하고, 용액을 가열 맨틀 및 딥-스탁 트랩이 장치된 둥근-바닥 플라스크에서 72시간 동안 환류가열하였다. 용액을 실온으로 냉각하고 진공에서 농축하였다. 농축한 후 NMR은 목적 니트론으로의 완전 전환을 나타내었고, 주황색 고체로 생성물을 분리하였다.

[1135] 부분 D

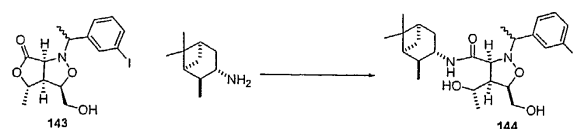


[1136]

[1137] 톨루엔 (10 mL) 중 라세믹 메틸 2-(1-(3-요오도페닐)에틸이미노)아세테이트 N-옥사이드 (142) (429 mg) 및 (S,Z)-5-(tert-부틸디메틸실릴옥시)펜트-3-엔-2-올 (12) (275 mg)의 용액에 $Ti(Oi-Pr)_4$ (570 μ L)를 첨가하였다. 용액을 마이크로파 하에서 15분 동안 140°C에서 가열한 후, 3-(디메틸아미노)프로필렌 글리콜 (1 mL) 및 물 (20 mL)로 처리하였다. 3x30 mL EtOAc로 추출하고, 이어서 합한 유기층을 물 (25 mL)로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조하여, 잔류물을 수득하였고 이를 실리카 상 컬럼 크로마토그래피 (5 \rightarrow 20% EtOAc/헥산)로 정제하여 2개의 부분입체이성질체 물질을 수득하였다. 더 빠르게 용리되는 물질은 179 mg이었다.

[1138] 상기 물질을 THF (5 mL) 중에 용해시키고 6 M HCl (1 mL)을 첨가하였다. 주변 온도에서 30분 동안 교반한 후, EtOAc (30 mL), 이어서 1 M NaOH (5 mL), 포화 $NaHCO_3$ (13 mL), 및 물 (13 mL)을 첨가하였다. 수층을 분리하고 2x30 mL EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고 황색 고체로 농축하였다. 상기 잔류물에 헥산 (20 mL)을 첨가하고, 경사하니, 백색 고체 (102 mg)가 잔류하였다.

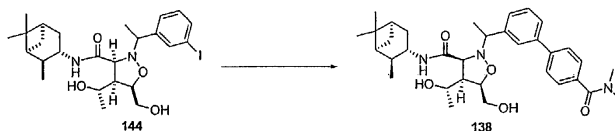
[1139] 부분 E



[1140]

[1141] (+)-이소피노캄페일아민 (111 mg) 및 DCM (2 mL)을 함유하는 플레임-건조된 플라스크를 헥산 중 2.0 M AlMe_3 (360 μL)로 처리하고 15분 동안 교반하고, 이 때 DCM (4 mL) 중 현탁된 화합물 143을 첨가하였다. 18시간 동안 주변 온도에서 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 로셀 염 용액 (10 mL)으로 처리하고, 1시간 동안 교반하였다. 분리하고 추출 (3x10 mL DCM)하고, 이어서 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 생성물 (205 mg)을 수득하였다.

[1142] 부분 F

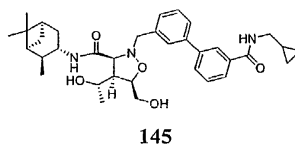


[1143]

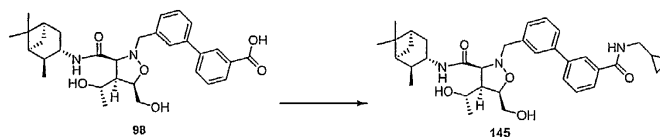
[1144] 4-(디메틸아미노카르보닐)페닐보론산 (21 mg), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (2 mg), 및 NEt_3 (31 μL)와 함께, 화합물 144 (30 mg)를 EtOH (900 μL) 중에 용해시키고, 이것을 마이크로파 하에서 20분 동안 120°C 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 (1 g)에 첨가하고, 용매를 증발시키고; 실리카 겔 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 백색 고체로 화합물 138의 단일 부분입체이성질체 (30 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 578.3 (M+H)⁺.

[1145]

실시예 130



[1146]

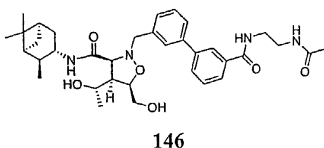


[1147]

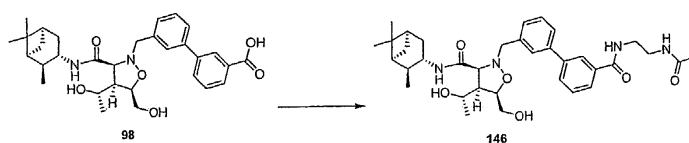
[1148] DMF (700 μL) 중 조물질 98 (25 mg) 및 메틸아미노시클로프로판 (13 μL)의 용액에 HBTU (40 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μL)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 145 (21 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 590.3 (M+H)⁺.

[1149]

실시예 131



[1150]

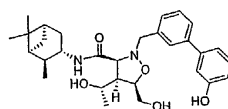


[1151]

[1152] DMF (700 μL) 중 조물질 98 (25 mg) 및 N-(2-아미노에틸)아세트아미드 (16 μL)의 용액에 HBTU (25 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μL)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 146 (18 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 621.2 (M+H)⁺.

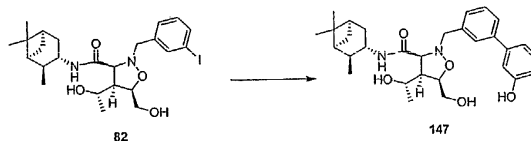
[1153]

실시예 132



147

[1154]



82

147

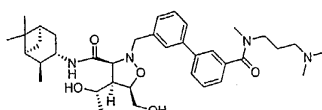
[1155]

[1156]

작은 플라스크에서 화합물 82 (25 mg), 3-히드록시페닐보론산 (13 mg), Cs_2CO_3 (40 mg), KOAc (5 mg) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4 mg)를 합하였다. 플라스크를 아르곤으로 플러싱하고, DMSO (3 mL)를 첨가하였다. 1.5시간 동안 60°C 에서 가열한 후, 반응 혼합물을 HPLC로 정제하여 백색 고체로 화합물 147 (9 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 509.2 (M+H)⁺.

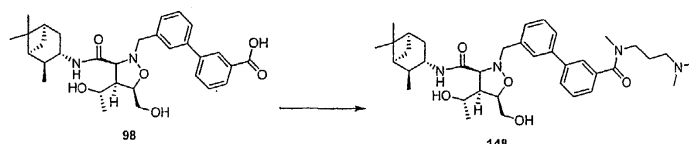
[1157]

실시예 133



148

[1158]



98

148

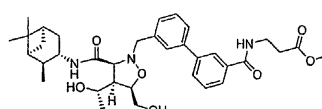
[1159]

[1160]

DMF (700 μL) 중 조물질 98 (23 mg) 및 *N,N,N'*-트리메틸-1,3-프로판디아민 (19 μL)의 용액에 HBTU (35 mg)를 첨가하였다. 4시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (1.5 mL)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 황색 고체로 화합물 148 (6 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 635.5 (M+H)⁺.

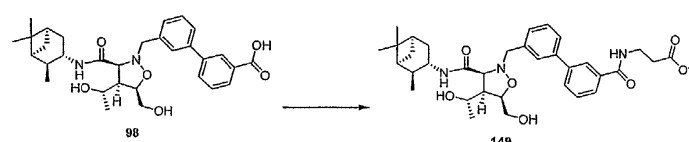
[1161]

실시예 134



149

[1162]



98

149

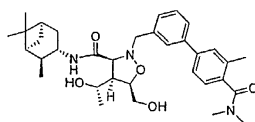
[1163]

[1164]

DMF (700 μL) 중 조물질 98 (25 mg) 및 메틸 3-아미노프로피오네이트 (20 mg)의 용액에 HBTU (35 mg) 및 NEt_3 (18 μL)를 첨가하였다. 2시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (5 mL) 및 물 (5 mL)에 첨가하고, 3x10 mL DCM으로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 부분적으로 농축하고, 실리카 겔 (1 g)에 첨가하고, 용매를 증발시키고; 실리카 겔 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 황색 고체로 화합물 149 (20 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 622.3 (M+H)⁺.

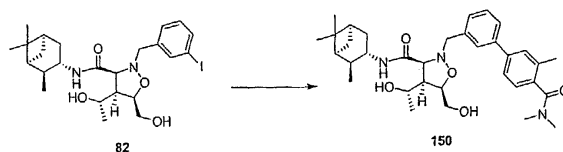
[1165]

실시예 135



150

[1166]



82

150

[1167]

[1168]

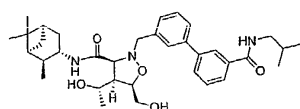
4-브로모-2-메틸벤조산 (495 mg) 및 교반 바를 함유하는 플라스크를 SOCl_2 (3 mL)로 처리하고 1시간 동안 환류 가열하였다. SOCl_2 를 증류시키고; 벤젠 (5 mL)을 첨가하고, 마찬가지로 증류시켰다. 잔류물을 빙수조에서 냉각하고, DCM (3 mL) 중에 용해시키고, THF 중 2.0M 디메틸아민 (4 mL)으로 처리하였다. 주변 온도에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc (80 mL)로 희석한 후, 각각 2M HCl, 2M NaOH, 및 물 20 mL로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조하고 잔류물을 농축하여 황색 오일로 *N,N*,2-트리메틸-4-브로모벤즈아미드 (460 mg)를 수득하였다.

[1169]

플라스크에 상기 조 브롬화물 (27 mg), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3 mg), KOAc (38 mg), 및 비스(피나콜레이토)디보란 (34 mg)을 도입하고, 아르곤의 스트림으로 플러싱하고, DMSO (3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 80°C에서 가열한 후, 화합물 82 (30 mg) 및 Cs_2CO_3 (36 mg)를 첨가하고, 2.5시간 동안 가열하였다. 이어서 반응 혼합물을 HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 150 (8 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 578.4 (M+H)⁺.

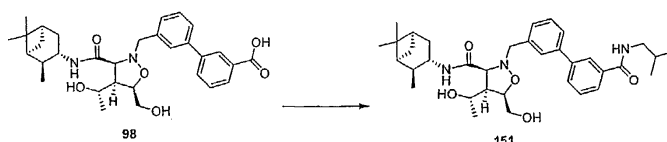
[1170]

실시예 136



151

[1171]



98

151

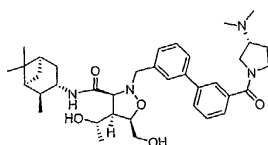
[1172]

[1173]

DMF (700 μL) 중 조물질 98 (25 mg) 및 이소부틸아민 (16 μL)의 용액에 HBTU (30 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μL)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 151 (24 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 592.2 (M+H)⁺.

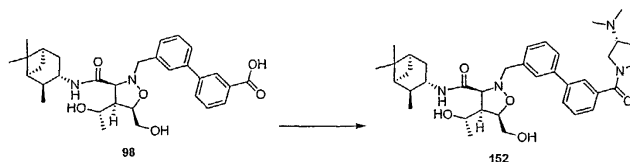
[1174]

실시예 137



152

[1175]



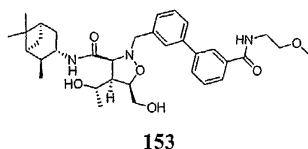
[1176]

[1177]

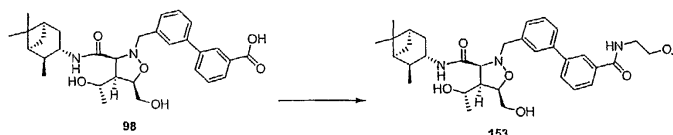
DMF (525 μ L) 중 조물질 98 (19 mg) 및 (3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘 (18 μ L)의 용액에 HBTU (25 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (1 mL)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 152 (17 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 633.3 (M+H)⁺.

[1178]

실시예 138



[1179]



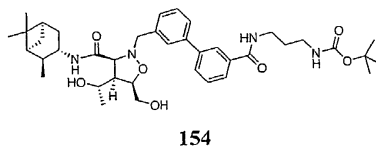
[1180]

[1181]

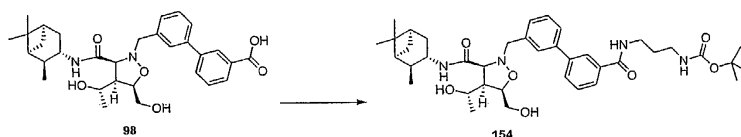
DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 2-메톡시에틸아민 (13 μ L)의 용액에 HBTU (40 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 153 (20 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 594.3 (M+H)⁺.

[1182]

실시예 139



[1183]



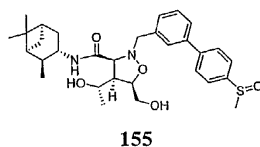
[1184]

[1185]

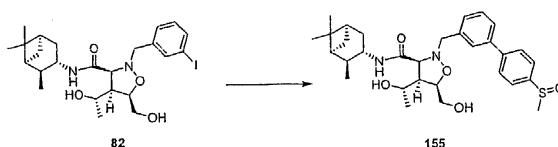
DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 N-(tert-부톡시카르보닐)-1,3-디아미노프로판 (28 mg)의 용액에 HBTU (30 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 154 (26 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 693.3 (M+H)⁺.

[1186]

실시예 140



[1187]

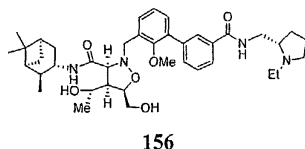


[1188]

[1189] 작은 플라스크에서 화합물 82 (50 mg), 3-메틸티오펜일보론산 (31 mg), Cs_2CO_3 (60 mg), KOAc (10 mg) 및 Pd(dppf)Cl_2 (7 mg)를 합하였다. 플라스크를 아르곤으로 플러싱하고, DMSO (5 mL)를 첨가하였다. 1.5시간 동안 60°C 에서 가열한 후, 반응 혼합물을 HPLC로 정제하여 백색 고체 (45 mg)를 수득하였다.

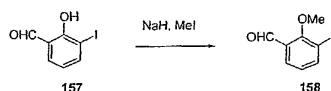
[1190] 상기 고체의 분획 (35 mg)을 MeOH (1 mL) 중에 용해시키고, 물 (130 μL) 중 옥손 (20 mg)의 용액을 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (500 μL)에 첨가하고, 물 (10 mL)로 희석하고, 3x10 mL DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 농축하고 HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 155 (28 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 555.1 (M+H)⁺.

[1191] 실시예 141



[1192]

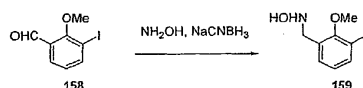
[1193] 부분 A



[1194]

[1195] 0°C 에서 DMF (5 mL) 중 페놀 157 (750 mg, 3 mmol)의 용액에 NaH (130 mg, 3.6 mmol), 이어서 MeI (280 μL , 4.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 후 물로 토크하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 (2x), 이어서 염수로 세척하였다. 용액을 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 생성물 157, 795 mg (100%)을 수득하였다.

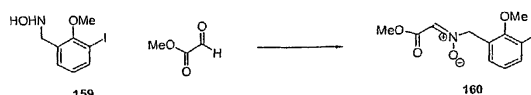
[1196] 부분 B



[1197]

[1198] 알데히드 158 (795 mg, 3.03 mmol) 및 히드록실아민 히드록로라이드 (253 mg, 3.64 mmol)를 THF/MeOH (3:2, 10 mL) 중에 용해시켰다. 물 (2 mL)을 첨가하고, 6.0 N KOH로 pH를 9로 조정하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 16시간 후, 소듐 시아노보로하이드라이드 (381 mg, 6.07 mmol), 이어서 메틸 오렌지의 결정을 첨가하였다. pH를 2로 조정하고 1 N HCl을 빈번히 첨가하여 반응 동안 생성된 루비 적색을 유지시켰다. 2시간 동안 교반한 후 소듐 시아노보로하이드라이드 (381 mg)의 다른 분획 첨가하였다. 총 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물의 pH를 7로 맞추고 DCM을 첨가하였다. 혼합물을 물 (3x), 염수로 세척한 후, MgSO_4 로 건조하였다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 50% EtOAc 이어서 100% EtOAc)로 조 생성물을 정제하여 히드록실아민 159, 706 mg (83%)을 수득하였다.

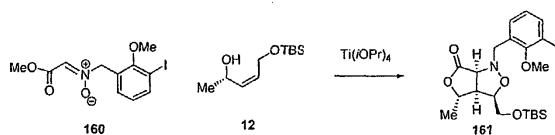
[1199] 부분 C



[1200]

[1201] 벤젠 (15 mL) 중 히드록실아민 159 (705 mg, 2.53 mmol) 및 메틸 글리옥실레이트 (445 mg, 5.05 mmol)의 용액을 딥 스타크 트랩으로 밤새 환류가열하였다. 감압 하에서 과량의 용매를 제거하고 생성된 니트론 (160)을 조물 질 상태로 다음 단계에 사용하였다.

[1202] 부분 D



[1203]

[1204]

니트론 160 (882 mg, 2.53 mmol), 알릴 알콜 6 (820 mg, 3.79 mmol) 및 $Ti(iOPr)_4$ (1.12 mL, 3.79 mmol)을 톨루엔 (5 mL) 중에 용해시키고 마이크로파 하에서 10분 동안 120℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 3-(디메틸아미노)-1,2-프로판디올 (500 μ L)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 물(3x), 이어서 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조하고, 셀라이트로 여과하고, 농축하였다. 플래시 크로마토그래피 (5:1 헥산/EtOAc)로 조 잔류물을 정제하여 락톤 161, 575 mg (43%)을 수득하였다.

[1205]

부분 E



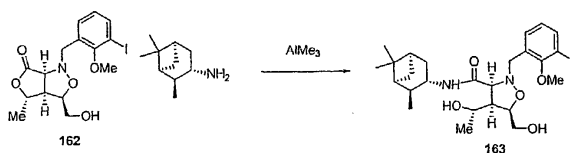
[1206]

[1207]

THF (6 mL) 중 화합물 161 (225 mg, 0.042 mmol)의 용액에 피리딘 (2 mL) 및 HF/피리딘 (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후 TMSOMe (8 mL)를 첨가하였다. 감압 하에서 용매를 제거하고 플래시 크로마토그래피 (EtOAc)로 조 생성물을 정제하여 백색 폼으로 화합물 162, 128 mg (72%)을 수득하였다.

[1208]

부분 F



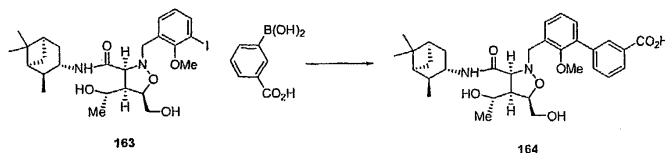
[1209]

[1210]

(+)-이소피노캄페일아민 (108 μ L, 0.611 mmol) 및 DCM (2.0 mL)을 함유하는 플레임-건조된 10-mL 둥근 바닥 플라스크에 헥산 중 트리메틸알루미늄 (2.0 M, 305 μ L, 0.611 mmol)을 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, DCM (4 mL) 중 락톤 162 (128. mg, 0.305 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 수성 로셀 염 (5 mL)을 추가하여 반응을 켜고 혼합물을 2시간 동안 신속히 교반하였다. DCM을 첨가하고, 혼합물을 물 (3x), 이어서 염수로 세척하였다. 용액을 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 플래시 크로마토그래피 (EtOAc)로 조 잔류물을 정제하여 화합물 163, 160 mg (91%)을 수득하였다.

[1211]

부분 G

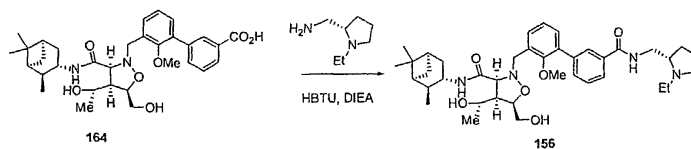


[1212]

[1213]

아르곤 하에서 요오드화물 163 (45 mg, 0.079 mmol), 3-카르복시페닐 보론산 (26 mg, 0.160 mmol), Cs_2CO_3 (100 mg, 0.31 mmol), KOAc (8 mg, 0.079 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (6 mg, 0.008 mmol)의 혼합물에 DMSO (2 mL, 탈기됨)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 LCMS 분석이 출발 물질의 잔류를 나타내서, $Pd(dppf)Cl_2$ 를 추가로 6 mg (0.008 mmol) 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 (3x), 이어서 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 로 건조하고 농축하였다. 추가 정제 없이 조 생성물 (164)을 다음 단계에 사용하였다.

[1214] 부분 H

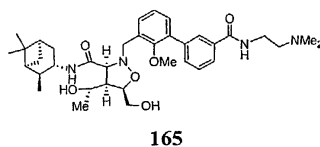


[1215]

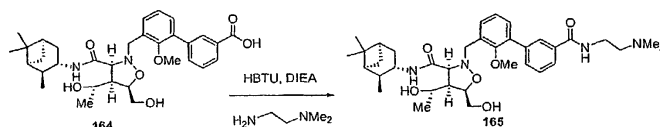
[1216] DMF (700 μ L) 중에 용해된 산 164, 22 mg (0.039 mmol) (S)-2-아미노에틸-1-에틸피롤리딘 (20 mg, 0.16 mmol), DIEA (27 μ L, 0.16 mmol) 및 HBTU (44 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 메탄올 (800 μ L)로 희석하였다. 조 생성물을 HPLC로 정제하고 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고 동결건조시켜 숨털형의 백색 고체로 화합물 156, 5 mg (20%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 677.4 (M+H)⁺.

[1217]

실시예 142



[1218]

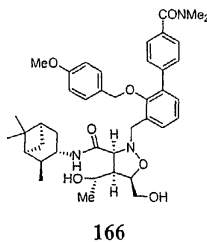


[1219]

[1220] DMF (700 μ L) 중에 용해된 산 164, 22 mg (0.039 mmol)에 디메틸에틸렌디아민 (17 μ L, 0.16 mmol), DIEA (27 μ L, 0.16 mmol) 및 HBTU (44 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 메탄올 (800 μ L)로 희석시켰다. 조 생성물을 HPLC로 정제하고 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고 동결건조시켜 숨털형의 백색 고체로 화합물 165, 5 mg (20%)을 수득하였다.

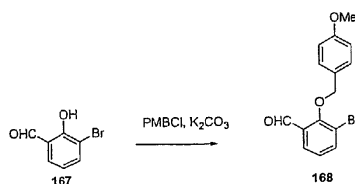
[1221]

실시예 143



[1222]

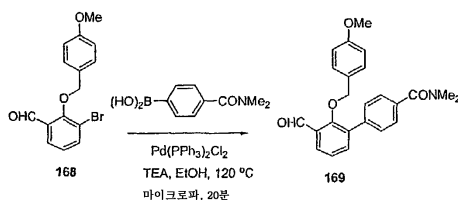
[1223] 부분 A



[1224]

[1225] 조 페놀 167 (6.1 g, 30 mmol) (문헌 [J. Med. Chem. 2001, 44 (17), 2766]에 따라 2-브로모페놀로부터 제조됨)에 DMF (5 mL), 이어서 PMBCl (4.9 mL, 36 mmol) 및 K₂CO₃ (6.3 g, 46 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 60°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (2x)로 추출하였다. EtOAc 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 플래시 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 9:1)로 조 물질 (황색 오일)을 정제하여 백색 고체로 화합물 168, 5.7 g (총 2단계 58%)을 수득하였다.

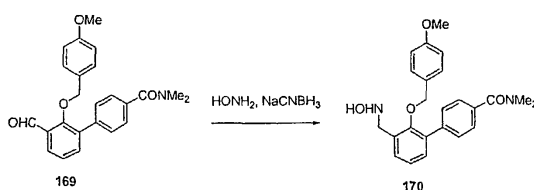
[1226] 부분 B



[1227]

[1228] EtOH (5 mL) 중 아릴 브롬화물 168 (500 mg, 2 mmol)의 용액에 Et₃N (651 μ L, 5 mmol), [4-(*N,N*-디메틸아미노 카르보닐)페닐]보론산 (391 mg, 2 mmol) 및 Pd(PPh₃)₃Cl₂ (109 mg, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 하에서 20분 동안 120℃에서 가열한 후 농축하고 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 169, 320 mg (53%)을 수득하였다.

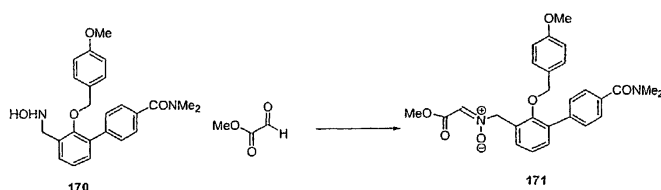
[1229] 부분 C



[1230]

[1231] 알데히드 169 (640 mg, 1.64 mmol) 및 히드록실아민 히드록로라이드 (136 mg, 1.97 mmol)를 THF/MeOH (3:2, 10 mL) 중에 용해시켰다. 물 (2 mL)을 첨가하고, 6.0 N KOH로 pH를 9로 조정하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 16시간 후, 소듐 시아노보로하이드라이드 (207 mg, 3.29 mmol), 이어서 메틸 오렌지의 결정을 첨가하였다. pH를 2로 조정하고 1 N HCl을 빈번히 첨가하여 반응 동안 생성된 루비 적색을 유지시켰다. 2시간 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드 (207 mg)의 다른 분획을 첨가하였다. 총 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물의 pH를 7로 맞추고 DCM을 첨가하였다. 혼합물을 물 (3x), 염수로 세척한 후, MgSO₄로 건조하였다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 50% EtOAc 이어서 100% EtOAc)로 조 생성물을 정제하여 히드록실아민 170, 500 mg (75%)을 수득하였다.

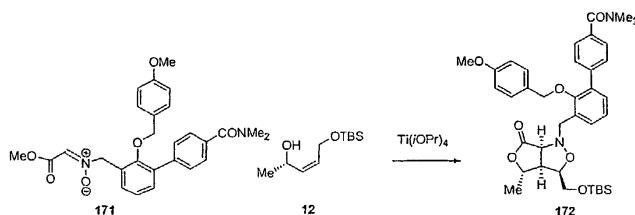
[1232] 부분 D



[1233]

[1234] 벤젠 (15 mL) 중 히드록실아민 170 (500 mg, 1.23 mmol) 및 메틸 글리옥살레이트 (217 mg, 2.46 mmol)의 용액을 딥 스탭 트랩으로 밤새 환류가열하였다. 감압 하에서 과량의 용매를 제거하고 생성된 니트론 (171)을 조물 질 상태로 다음 단계에 사용하였다.

[1235] 부분 E

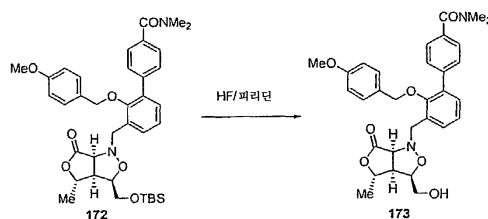


[1236]

[1237] 니트론 171 (586 mg, 1.23 mmol), 알릴 알콜 12 (399 mg, 1.84 mmol) 및 Ti(iOPr)₄ (544 μ L, 1.84 mmol)를 톨루엔 (5 mL) 중에 용해시켰다. 마이크로파 하에서 10분 동안 120℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 3-(디메틸아미노)-1,2-프로판디올 (200 μ L)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, EtOAc를

첨가하고, 혼합물을 물(3x) 이어서 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 셀라이트로 여과하고, 농축하였다. 플래시 크로마토그래피 (DCM 이어서 DCM 중 10% MeOH)로 조 잔류물을 정제하여 락톤 172, 438 mg (54%)을 수득하였다.

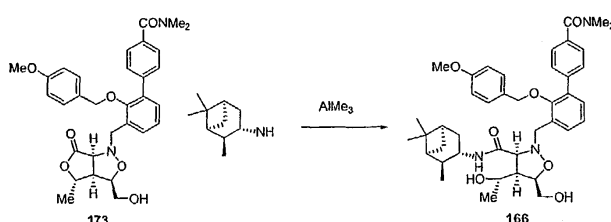
[1238] 부분 F



[1239]

[1240] 0°C에서 THF (1.5 mL) 중 화합물 172 (25 mg, 0.038 mmol)의 용액에 피리딘 (1.5 mL) 및 HF/피리딘 (450 μL)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, TMSOMe (1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 추가 정제 없이 조 물질 (173)을 다음 단계에 사용하였다.

[1241] 부분 G

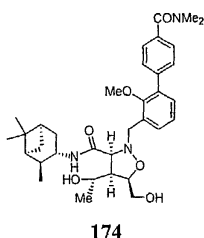


[1242]

[1243] (+)-이소피노캄페일아민 (16 μL , 0.096 mmol) 및 DCM (500 μL)을 함유하는 작은, 플레임-건조된 바이알에 헥산 중 트리메틸알루미늄 (2.0 M, 38 μL , 0.077 mmol)을 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, DCM (1 mL) 중 락톤 173 (21 mg, 0.038 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 수성 로셀 염 (2 mL) 및 DCM (3 mL)을 첨가하여 반응을 퀀칭하고 혼합물을 2시간 동안 신속히 교반하였다. DCM을 첨가하고, 혼합물을 물 (3x), 이어서 염수로 세척하였다. 용액을 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 플래시 크로마토그래피 (DCM 중 2% MeOH)로 조 잔류물을 정제하여 화합물 166, 18 mg (67%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 700.3 (M+H)⁺.

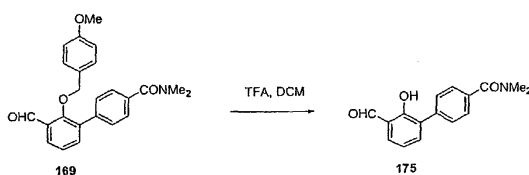
[1244]

실시예 144



[1245]

[1246] 부분 A



[1247]

[1248] DCM (100 mL) 중 화합물 169의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 후 DCM으로 희석하였다. 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 (2x) 및 물로 세척한 후, MgSO_4 로 건조하고 농축하였다. 플래시 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 2:1에서 1:1로의 구배)로 조 잔류물을 정제하여 황색 오일로 화합물 175,

1.8 g (87%)를 수득하였다.

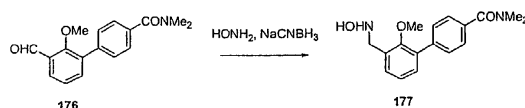
[1249] 부분 B



[1250]

[1251] DMF (8 mL) 중 페놀 175 (490 mg, 1.8 mmol)의 용액에 NaH (90 mg, 2.2 mmol, 60%), 이어서 MeI (170 μ L, 2.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 물, 이어서 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 로 건조하고 농축하였다. 플래시 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 2:1 이어서 1:1)로 조 잔류물을 정제하여 화합물 176, 453 mg (88%)을 수득하였다.

[1252] 부분 C



[1253]

[1254] 알데히드 176 (453 mg, 1.60 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (133 mg, 1.92 mmol)를 THF/MeOH (3:2, 10 mL) 중에 용해시켰다. 물 (2 mL)을 첨가하고, 6.0 N KOH로 pH를 9로 조정하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 16시간 후, 소듐 시아노보로하이드라이드 (201 mg, 3.20 mmol), 이어서 메틸 오렌지의 결정을 첨가하였다. pH를 2로 조정하고 1N HCl을 빈번히 첨가하여 반응 동안 생성된 루비 적색을 유지시켰다. 2시간 동안 교반한 후 소듐 시아노보로하이드라이드 (201 mg)의 다른 분획을 첨가하였다. 총 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물의 pH를 7로 맞추고 DCM을 첨가하였다. 혼합물을 물 (3x), 염수로 세척한 후, $MgSO_4$ 로 건조하였다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 50% EtOAc 이어서 100% EtOAc)로 조 생성물을 정제하여 히드록실아민 177, 402 mg (84%)을 수득하였다.

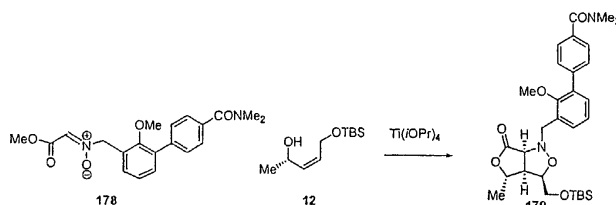
[1255] 부분 D



[1256]

[1257] 벤젠 (15 mL) 중 히드록실아민 177 (402 mg, 1.34 mmol) 및 메틸 글리옥살레이트 (236 mg, 2.68 mmol)의 용액을 딥 스타크 트랩으로 밤새 환류가열하였다. 감압 하에서 과량의 용매를 제거하고 생성된 니트론 (178)을 조물질의 형태로 다음 단계에 사용하였다.

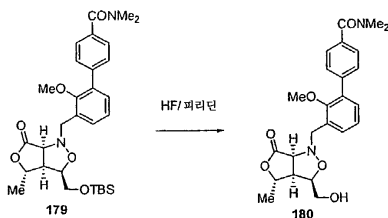
[1258] 부분 E



[1259]

[1260] 니트론 178 (496 mg, 2.53 mmol), 알릴 알콜 6 (435 mg, 2.01 mmol) 및 $Ti(iOPr)_4$ (0.593 mL, 2.01 mmol)를 톨루엔 (5 mL) 중에 용해시키고 마이크로파 하에서 10분 동안 120°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 3-(디메틸아미노)-1,2-프로판디올 (200 μ L)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 물 (3x) 이어서 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조하고, 셀라이트로 여과하고, 농축하였다. 플래시 크로마토그래피 (DCM 이어서 DCM 중 10% MeOH)로 조 잔류물을 정제하여 락톤 179, 575 mg (77%)을 수득하였다.

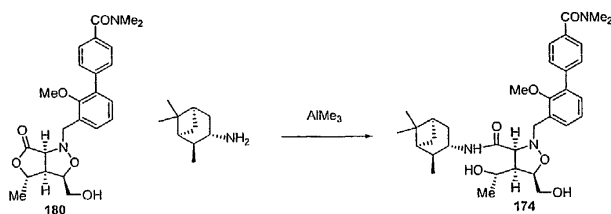
[1261] 부분 F



[1262]

[1263] 0℃에서 THF (10 mL) 중 화합물 179 (510 mg, 919 mmol)의 용액에 피리딘 (5 mL), 이어서 HF/피리딘 (2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반한 후 TMSOMe (15 mL)를 첨가하여 켄칭하고 농축하였다. 플래시 크로마토그래피 (DCM 중 2% MeOH)로 조 잔류물을 정제하여 화합물 180, 267 mg (66%)을 수득하였다.

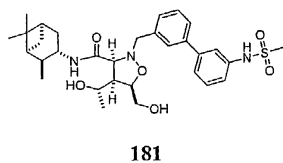
[1264] 부분 G



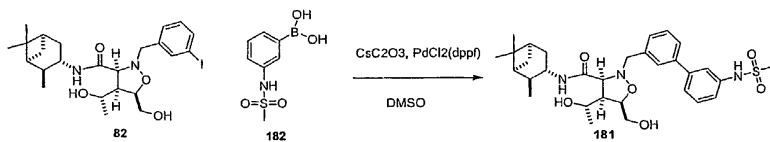
[1265]

[1266] (+)-이소피노캄페일아민 (160 μ L, 0.98 mmol) 및 DCM (2 mL)을 함유하는 플레임-건조된 25-mL 둥근 바닥 플라스크에 헥산 중 트리메틸알루미늄 (2.0 M, 490 μ L, 0.98 mmol)을 첨가하였다. 20분 동안 교반한 후, DCM (8 mL) 중 락톤 180 (215 mg, 0.490 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 수성 로셀 염 (10 mL) 및 DCM (10 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭하고 혼합물을 2시간 동안 신속하게 교반하였다. DCM을 첨가하고, 혼합물을 물 (3x), 이어서 염수로 세척하였다. 용액을 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 플래시 크로마토그래피 (EtOAc 이어서 EtOAc 중 1% MeOH)로 조 잔류물을 정제하여 화합물 174, 170 mg (59%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 594.2 (M+H)⁺.

[1267] 실시예 145



[1268]

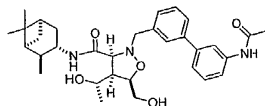


[1269]

[1270] 아릴 요오드 (82) (0.04 mmol), 보론산 (182) (0.08 mmol), 탄산세슘 (0.08 mmol) 및 팔라듐 촉매 (0.008 mmol)를 반응 바이알에서 합하고 아르곤으로 플러싱하였다. 이어서 반응 혼합물에 DMSO (1 mL)를 첨가하고, 질소 하에서 60℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 실온으로 냉각하고 물로 희석하고, EtOAc 3 x 5 mL로 추출하였다. 유기층을 수집하고, $MgSO_4$ 로 건조하고, 농축하였다. HPLC로 조 물질을 정제하였다. 수율 65%. MS (ESI(+)) m/e 586.1 (M+H)⁺.

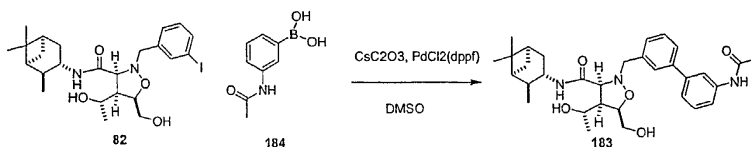
[1271]

실시예 146



183

[1272]



[1273]

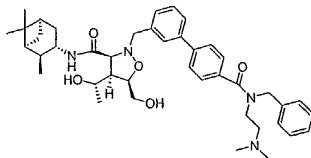
[1274]

아릴 요오드 (82) (0.04 mmol), 보론산 (184) (0.08 mmol), 탄산세슘 (0.08 mmol) 및 팔라듐 촉매 (0.008 mmol)를 반응 바이알에서 합하고 아르곤으로 플러싱하였다. 이어서 반응 혼합물에 DMSO (1 mL)를 첨가하고, 질소 하에서 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 실온으로 냉각하고 물로 희석하고, EtOAc 3 x 5 mL로 추출하였다. 유기층을 수집하고, MgSO₄로 건조하고, 농축하였다. HPLC로 조 물질을 정제하였다. 수율 60%.

MS (ESI(+)) m/e 550.2 (M+H)⁺.

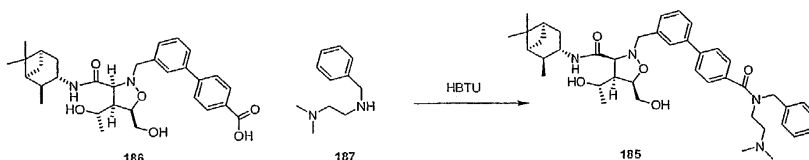
[1275]

실시예 147



185

[1276]



[1277]

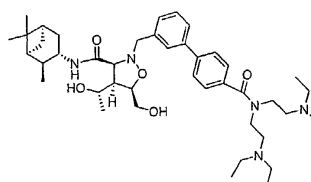
[1278]

DMF 0.6 ml 중 비아릴산 (186; 화합물 87의 합성에서 기재된 방법에 따라 제조됨) (0.03 mmol)의 용액에 HBTU (0.06 mmol), 이어서 아민 (187) (0.10 mmol)을 첨가하였다. 이어서 반응 용액을 덮고 질소의 분위기 하에서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 실온으로 냉각하고 물로 희석하고, EtOAc 3 x 5 mL로 추출하였다. 유기층을 수집하고, MgSO₄로 건조하고, 농축하였다. 조 물질을 HPLC로 정제하였다. 수율 85%. MS

(ESI(+)) m/e 697.5 (M+H)⁺.

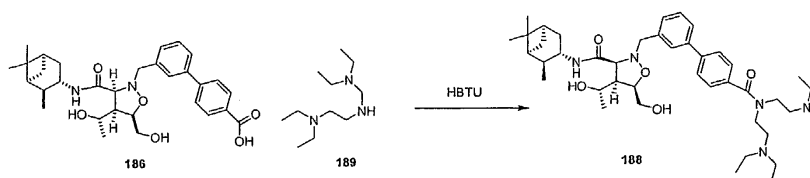
[1279]

실시예 148



188

[1280]



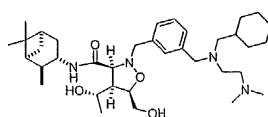
[1281]

[1282]

DMF 0.6 ml 중 비아릴산 (186) (0.03 mmol)의 용액에 HBTU (0.06 mmol), 이어서 아민 (189) (0.10 mmol)을 첨가하였다. 이어서 반응 용액을 닫고 실온에서 질소의 분위기하에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물로 희석하고, EtOAc 3 x 5 mL로 추출하였다. 유기층을 수집하고, MgSO₄로 건조하고, 농축하였다. 조 물질을 HPLC로 정제하였다. 수율 82%. MS (ESI(+)) m/e 735.6 (M+H)⁺.

[1283]

실시예 149

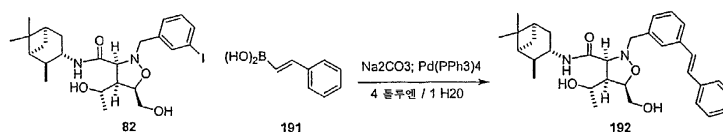


190

[1284]

[1285]

부분 A



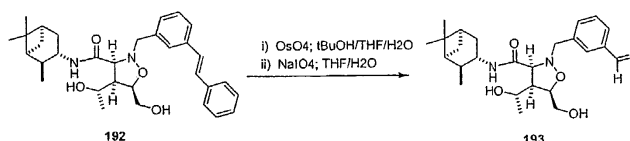
[1286]

[1287]

아릴 요오드 82 (2.65 mmol), 비닐 보론산 191 (10.62 mmol), 탄산나트륨 (10.62 mmol) 및 팔라듐 테트라키스 (0.530 mmol)를 100 ml 플라스크 내에 계량투입하였다. 이어서 플라스크를 아르곤으로 퍼징하고 내용물을 4:1 비의 톨루엔/물 (30 mL) 중에 용해시켰다. 이어서 상기 혼합물을 3시간 동안 65°C에서 가열하였다. 이어서 유기층을 수집하였다. 수층을 EtOAc 3 X 20 mL로 추출하였다. 유기층을 배출시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 플래시 크로마토그래피로 조 물질을 정제하였다. 수율 85%.

[1288]

부분 B



[1289]

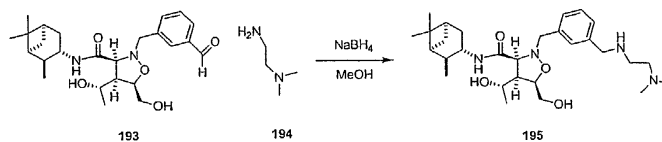
[1290]

화합물 192 (0.110g, 0.205 mmol)를 200ml RB 플라스크에 넣고 tBuOH 16ml, THF 8ml, H₂O 2ml 중에 용해된 NMO (0.111 g, 0.820 mmol)를 첨가하였다. 상기 교반 용액에 OsO₄ (0.210 g, 0.0205 mmol; tBuOH 중 2.5%) 용액 2.9 ml를 적가하였다. 4시간 후 TLC로 반응을 체크하니 SM이 완전히 소모되어 있었다. Na₂S₂O₃ 용액으로 켄칭하고 에틸 아세테이트/염수에 분배하였다. 수층을 세척하고, MgSO₄로 유기물을 건조하고, 여과하고, 농축하였다.

[1291]

이어서 상기 조 생성물 (0.010 g)을 THF (0.2 mL) 중에 취하고, 물 (20 μL), 및 소듐 퍼요오테이트 (0.0041 g)를 첨가하고, 밤새 교반하였다. Na₂S₂O₃로 반응을 켄칭하고, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 플래시 크로마토그래피로 조 물질을 정제하였다. 수율 85%.

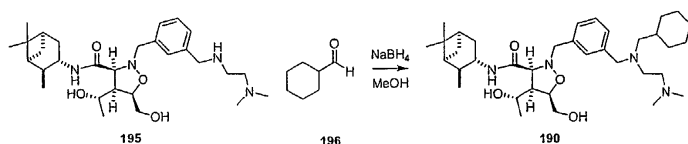
[1292] 부분 C



[1293]

[1294] 알데히드 193 (0.274 mmol)를 계량하고 25ml RB 플라스크로 옮기고 메탄올 (6 mL) 중에 용해시켰다. 이어서 상기 용액에 아민 194 (0.549 mmol)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응이 흐린상태에서 투명하게 변했다. 상기 용액에 소듐 보로히드라이드 (0.549 mmol)를 한번에 첨가하였다. 동일량의 아민을 첨가하고, 반응을 20 분 동안 교반하였다. 보로히드라이드 0.5eq를 더 첨가하고, 교반하였다. 아세트산 (40 μL)으로 반응을 켜팅하였다. 벤젠 (2 mL)를 첨가하고, 반응 용액을 감압 하에서 농축하였다. 조 물질을 벤젠 3ml와 함께 1시간 이상 백색 고체로 공비증발시키고 고 진공하에 밤새 넣었다. 추가 정제없이 다음 단계에 상기 물질을 사용하였다.

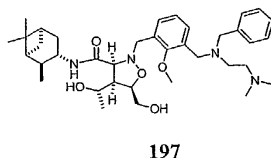
[1295] 부분 D



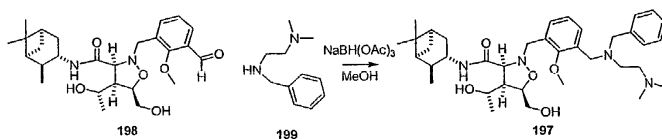
[1296]

[1297] 화합물 195 (18 mg, 0.035 mmol)를 1/8 oz 바이알에 첨가하고, DCM 1 mL, 이어서 알데히드 196 (0.070 mmol)을 첨가하였다. 이어서 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (0.052 mmol)를 한번에 첨가하고, 반응을 실온에서 교반하였다. 조 물질을 HPLC로 정제하였다. 수율 77%. MS (ESI(+)) m/e 613.5 (M+H)⁺.

[1298] 실시예 150



[1299]

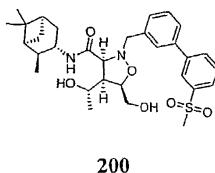


[1300]

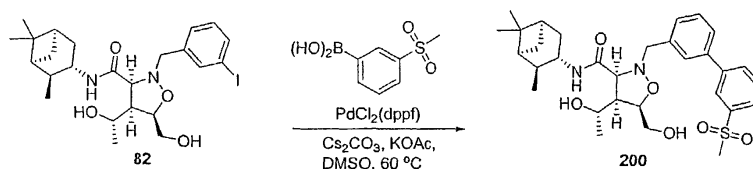
[1301] 아릴 요오드화물 82 대신 아릴 요오드화물 163을 사용하여 실시예 149에 기재된 방법에 따라 알데히드 198를 제조하였다. 수율 88%.

[1302] 알데히드 198 (0.02 mmol)을 플라스크에 첨가하고, DCM 0.4 ml 중에 용해시키고, 아민 199 (0.08 mmol)를 첨가하였다. 이어서 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (0.03 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 밤새 교반하였다. 조 반응 용액을 HPLC 상에서 직접 정제하였다. 수율 91%. MS (ESI(+)) m/e 637.5 (M+H)⁺.

[1303] 실시예 151



[1304]



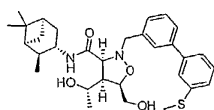
[1305]

[1306]

둥근-바닥 플라스크에 화합물 82 (20 mg, 0.035 mmol), 3-메틸술폰-페닐보론산 (14 mg, 0.070 mmol), 탄산세슘 (34 mg, 0.11 mmol), 포타슘 아세테이트 (3.5 mg, 0.035 eq.), 및 PdCl₂(dppf) (2.9 mg, 0.0035 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 아르곤으로 퍼징하고 탈기된 DMSO (알르곤으로 30분, 1 mL)를 첨가하였다. 이어서 아르곤 하에서 반응을 60°C 오일조에서 3시간 동안 가열하고, 냉각하고 23°C에서 추가 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂ (5 mL), 포화 염수 용액 (5 mL)으로 희석하고, CH₂Cl₂ (2x25 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 구배 플래시 크로마토그래피 (SiO₂ 5 g, 90-100% EtOAc/Hex)로 조 오일을 정제하여 무색 오일로 비페닐 메틸술폰 200, 13 mg (65%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 571.2 (M+H)⁺.

[1307]

실시예 152



201

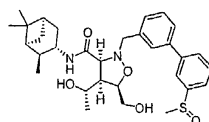
[1308]

[1309]

3-메틸술폰-페닐보론산 대신 3-메틸술폰피드-페닐보론산을 사용하여 실시예 151에 기재된 방법에 따라 화합물 201을 제조하였다. 수율 70% . MS (ESI(+)) m/e 539.2 (M+H)⁺.

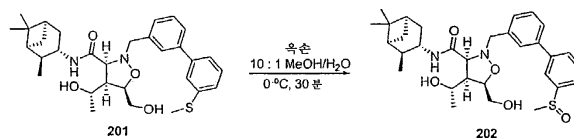
[1310]

실시예 153



202

[1311]



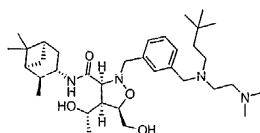
[1312]

[1313]

10:1 MeOH/THF (2 mL) 중 화합물 201 (22 mg, 0.041 mmol)의 0°C 용액에 옥손 (13 mg, 0.02 eq.)을 한번에 첨가하였다. 0°C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (5 mL), 포화 염수 용액 (5 mL)으로 희석하고, CH₂Cl₂ (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 정제용 박층 크로마토그래피 (플레이트 20x20 cm, 두께 250 μm, 5% MeOH/CH₂Cl₂)로 조 오일을 정제하여 백색 폼으로 술폰시드의 1:1 부분입체이성질체 혼합물, 18 mg (79%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 555.2 (M+H)⁺.

[1314]

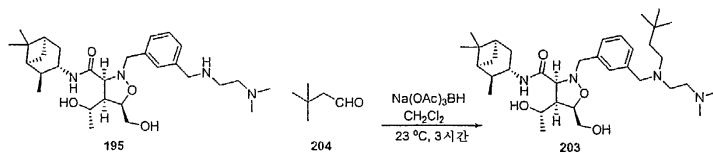
실시예 154



203

[1315]

[1316]

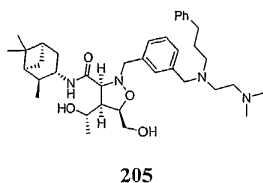


[1317]

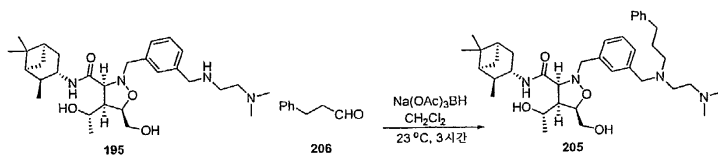
CH_2Cl_2 (1 mL) 중 화합물 195 (20 mg, 0.04 mmol)의 23°C 용액에 3,3-디메틸부티르알데히드 (0.08 mmol), 이어서 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (10 mg, 0.06 eq.)를 첨가하였다. 23°C 에서 3시간 동안 교반한 후 유리 솥의 플러그를 통해 혼합물을 여과하고, HPLC로 직접 정제하여 최종 생성물 5-10 mg (20-50%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 601.5 (M+H)⁺.

[1318]

실시예 155



[1319]



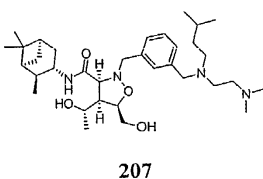
[1320]

[1321]

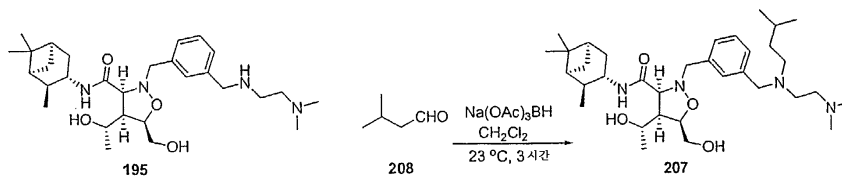
CH_2Cl_2 (1 mL) 중 화합물 195 (20 mg, 0.04 mmol)의 23°C 용액에 히드로신남알데히드 (0.08 mmol), 이어서 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (10 mg, 0.06 eq.)를 첨가하였다. 23°C 에서 3시간 동안 교반한 후 유리 솥의 플러그를 통해 혼합물을 여과하고, HPLC로 직접 정제하여 최종 생성물 5-10 mg (20-50%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 635.4 (M+H)⁺.

[1322]

실시예 156



[1323]



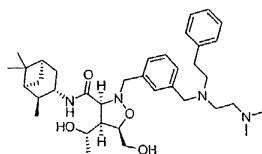
[1324]

[1325]

CH_2Cl_2 (1 mL) 중 화합물 195 (20 mg, 0.04 mmol)의 23°C 용액에 이소부티르알데히드 (0.08 mmol), 이어서 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (10 mg, 0.06 eq.)를 첨가하였다. 23°C 에서 3시간 동안 교반한 후 유리 솥의 플러그를 통해 혼합물을 여과하고, HPLC로 직접 정제하여 최종 생성물 5-10 mg (20-50%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 587.5 (M+H)⁺.

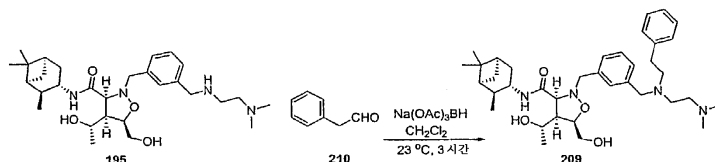
[1326]

실시예 157



209

[1327]



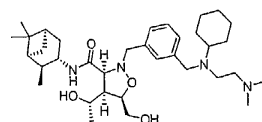
[1328]

[1329]

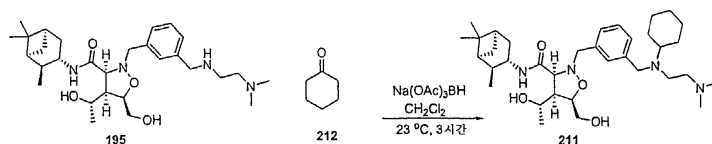
CH_2Cl_2 (1 mL) 중 화합물 195 (20 mg, 0.04 mmol)의 23°C 용액에 페닐아세트알데히드 (0.08 mmol), 이어서 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (10 mg, 0.06 eq.)를 첨가하였다. 23°C 에서 3시간 동안 교반한 후 유리 솥의 플러그를 통해 혼합물을 여과하고, HPLC로 직접 정제하여 최종 생성물 5-10 mg (20-50%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 621.5 (M+H)⁺.

[1330]

실시예 158



[1331]



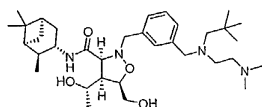
[1332]

[1333]

CH_2Cl_2 (1 mL) 중 화합물 195 (20 mg, 0.04 mmol)의 23°C 용액에 시클로헥산온(0.08 mmol), 이어서 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (10 mg, 0.06 eq.)를 첨가하였다. 23°C 에서 3시간 동안 교반한 후 유리 솥의 플러그를 통해 혼합물을 여과하고, HPLC로 직접 정제하여 최종 생성물 5-10 mg (20-50%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 599.5 (M+H)⁺.

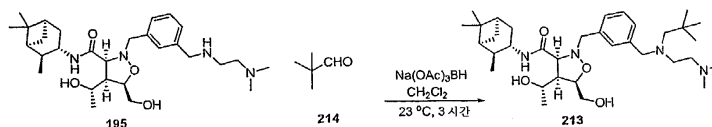
[1334]

실시예 159



213

[1335]



[1336]

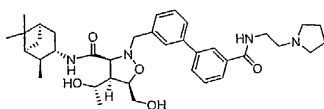
[1337]

CH_2Cl_2 (1 mL) 중 화합물 195 (20 mg, 0.04 mmol)의 23°C 용액에 피브알데히드 (0.08 mmol), 이어서 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (10 mg, 0.06 eq.)를 첨가하였다. 23°C 에서 3시간 동안 교반한 후 유리 솥의 플러그를 통해 혼합물을 여과하고, HPLC로 직접 정제하여 최종 생성물 5-10 mg (20-50%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 587.5

(M+H)⁺.

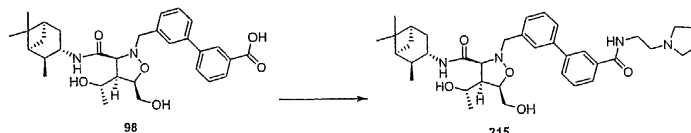
[1338]

실시예 160



215

[1339]



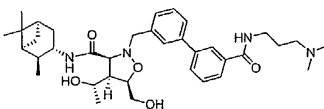
[1340]

[1341]

DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 1-(2-아미노에틸)피롤리딘 (16 μ L)의 용액에 HBTU (30 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 215, 14 mg을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 633.3 (M+H)⁺.

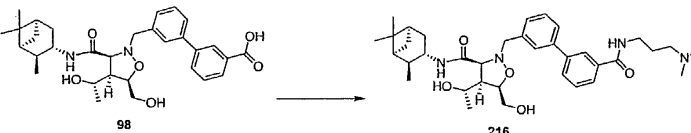
[1342]

실시예 161



216

[1343]



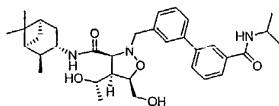
[1344]

[1345]

DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 N,N-디메틸-1,3-프로판디아민 (19 μ L)의 용액에 HBTU (30 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 216, 13 mg을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 621.3 (M+H)⁺.

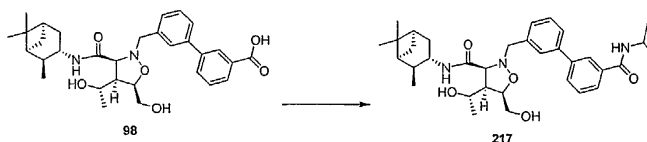
[1346]

실시예 162



217

[1347]



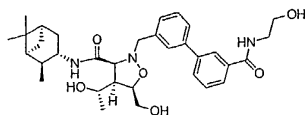
[1348]

[1349]

DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 이소프로필아민 (13 μ L)의 용액에 HBTU (30 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 217, 14 mg을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 578.3 (M+H)⁺.

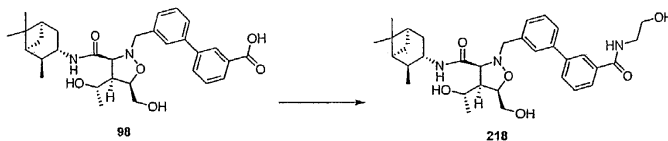
[1350]

실시예 163



218

[1351]



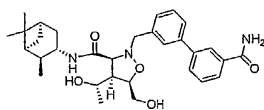
[1352]

[1353]

DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 에탄올아민 (9 μ L)의 용액에 HBTU (30 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 218, 14 mg을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 580.3 (M+H)⁺.

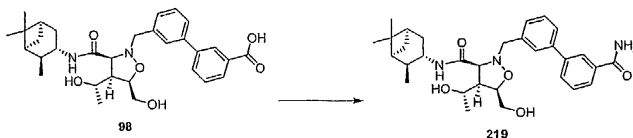
[1354]

실시예 164



219

[1355]



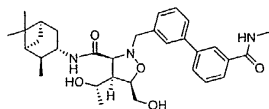
[1356]

[1357]

DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg), NH₄Cl (8 mg), 및 DIEA (40 μ L)의 용액에 HBTU (30 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 219, 16 mg을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 536.2 (M+H)⁺.

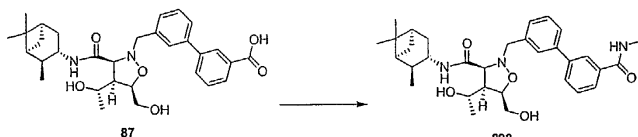
[1358]

실시예 165



220

[1359]



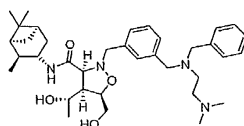
[1360]

[1361]

DMF (700 μ L) 중 조물질 98 (25 mg) 및 THF 중 2.0 M 메틸아민 (74 μ L)의 용액에 HBTU (30 mg)를 첨가하였다. 1시간 동안 진탕한 후, 반응 혼합물을 MeOH (800 μ L)로 희석하고, HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 백색 고체로 화합물 220, 14 mg을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 550.2 (M+H)⁺.

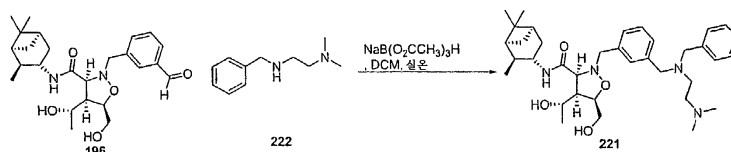
[1362]

실시예 166



221

[1363]



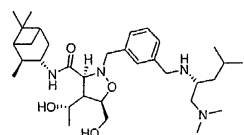
[1364]

[1365]

0℃에서 화합물 196 (0.65 mmol)의 DCM 용액 (17 mL) 화합물 222 (0.92 mmol), 이어서 Na(OAc)₃BH (1.30 mmol)를 한번에 첨가하였다. 용액을 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하고; 물 (20 mL)로 희석하고, 유기상을 분리하고, 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 백색 고체를 수득하였다. 고체를 THF (15 mL) 중에 용해시키고 역 상 크로마토그래피 C18 컬럼 및 0.01% 포름산을 함유하는 40% 아세토니트릴/물로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 607.7 (M+H)⁺.

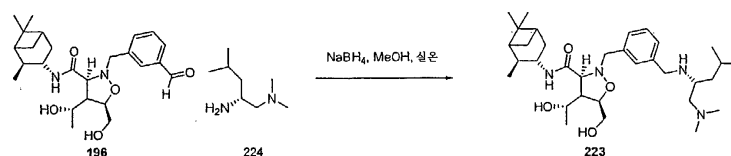
[1366]

실시예 167



223

[1367]



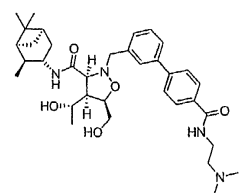
[1368]

[1369]

화합물 196 (0.03 mmol)의 MeOH (0.5 mL) 용액에 화합물 224 (0.05 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 2시간 동안 실온에서 가열하고 NaBH₄ (0.07 mmol)를 한번에 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 유지시키고; 물 (3 mL)로 희석하고, EtOAc (2 X 2 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수 (4 mL)로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 오일을 수득하였다. 역 상 크로마토그래피 C 18 컬럼 및 0.01% 포름산을 함유하는 20% 아세토니트릴/물로 오일을 정제하여 목적 생성물을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 573.8 (M+H)⁺.

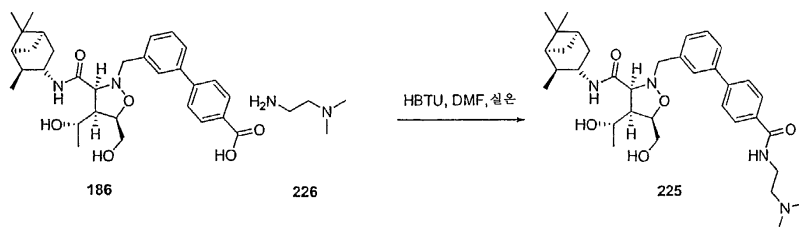
[1370]

실시예 168



225

[1371]



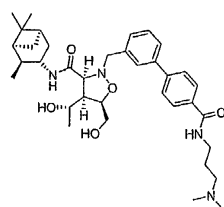
[1372]

[1373]

실온에서 산 186 (0.028 mmol)의 DMF 용액 (0.5 mL)에 N,N-디메틸에틸렌디아민 226 (0.11 mmol) 및 HBTU (0.084 mmol)를 첨가하였다. 용액을 2시간 동안 교반하고, 물 (1 mL)로 희석하고, EtOAc (1 mL)로 추출하고, 유기물을 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 오일을 수득하였다. 역 상 크로마토그래피 C 18 컬럼 및 0.1% 중탄산암모늄을 함유하는 10% 아세토니트릴/물로 오일을 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

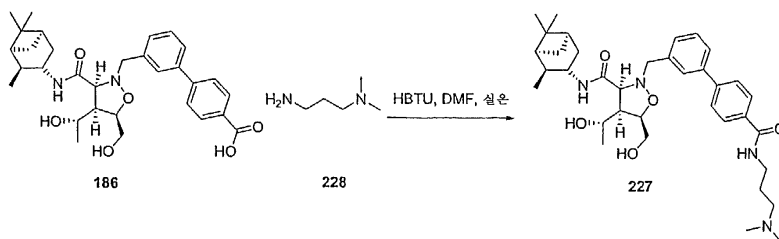
[1374]

실시예 169



227

[1375]



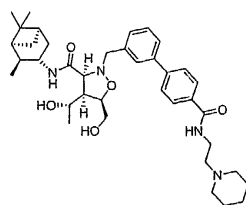
[1376]

[1377]

실온에서 산 186 (0.028 mmol)의 DMF 용액 (0.5 mL)에 N,N-디메틸-1,3-프로판디아민 228 (0.11 mmol) 및 HBTU (0.084 mmol)를 첨가하였다. 용액을 2시간 동안 교반하고, 물 (1 mL)로 희석하고, EtOAc (1 mL)로 추출하고, 유기 추출물을 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 오일을 수득하였다. 역 상 크로마토그래피 C 18 컬럼 및 0.1% 중탄산암모늄을 함유하는 10% 아세토니트릴/물로 오일을 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

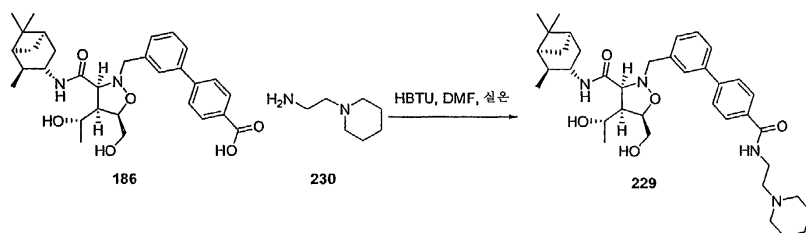
[1378]

실시예 170



229

[1379]



[1380]

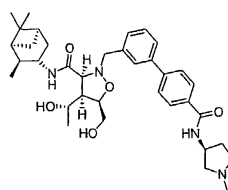
[1381]

실온에서 산 186 (0.028 mmol)의 DMF 용액 (0.5 mL)에 1-(2-아미노에틸)피페리딘 230 (0.11 mmol) 및 HBTU

(0.084 mmol)를 첨가하였다. 용액을 2시간 동안 교반하고, 물 (1 mL)로 희석하고, EtOAc (1 mL)로 추출하고, 추출물을 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 오일을 수득하였다. 역 상 크로마토그래피 C 18 컬럼 및 0.1% 중탄산암모늄을 함유하는 10% 아세토니트릴/물로 오일을 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

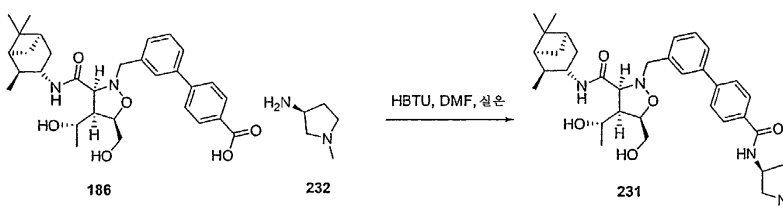
[1382]

실시예 171



231

[1383]

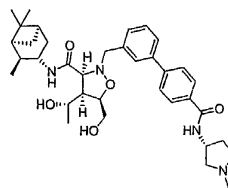


[1384]

[1385] 실온에서 산 186 (0.028 mmol)의 DMF 용액 (0.5 mL)에 (S) N-메틸-3-아미노피롤리딘 232 (0.11 mmol) 및 HBTU (0.084 mmol)를 첨가하였다. 용액을 2시간 동안 교반하고, 물 (1 mL)로 희석하고, EtOAc (1 mL)로 추출하고, 유기상을 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 오일을 수득하였다. 역 상 크로마토그래피 C 18 컬럼 및 0.1% 중탄산암모늄을 함유하는 10% 아세토니트릴/물로 오일을 정제하여 목적 생성물을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 619.4 (M+H)⁺.

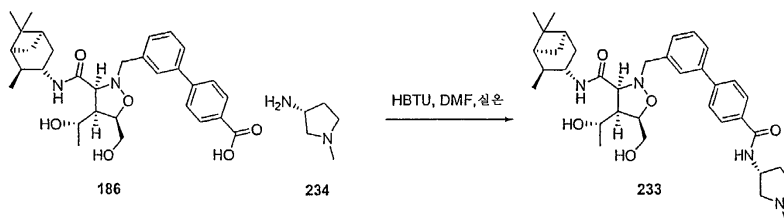
[1386]

실시예 172



233

[1387]

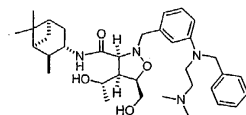


[1388]

[1389] 실온에서 산 186 (0.028 mmol)의 DMF 용액 (0.5 mL)에 (R) N-메틸-3-아미노피롤리딘 234 (0.11 mmol) 및 HBTU (0.084 mmol)를 첨가하였다. 용액을 2시간 동안 교반하고, 물 (1 mL)로 희석하고, EtOAc (1 mL)로 추출하고, 유기상을 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 오일을 수득하였다. 역 상 크로마토그래피 C 18 컬럼 및 0.1% 중탄산암모늄을 함유하는 10% 아세토니트릴/물로 오일을 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1390]

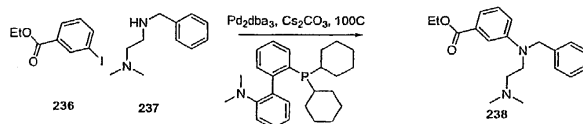
실시예 173



235

[1391]

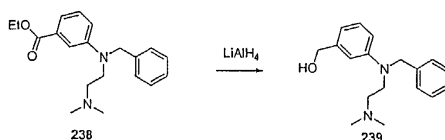
[1392] 부분 A



[1393]

[1394] 에틸 3-요오도벤조에이트 (20 g, 0.077 mol), N-벤질-N,N-디메틸에틸렌디아민 (18 g, 1.4 당량), Pd₂DBA₃ (3.3 g, 5%), Cs₂CO₃ (33g, 1.4 당량) 및 2-디시클로헥실포스포노-2'-(N,N-디메틸아미노)비페닐 (2.9 g, 10%)을 N₂ 하에서 건조된 플라스크 내에 함께 혼합하였다. 디옥산 (45 mL) 및 트리에틸 아민을 플라스크에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에서 5분 동안 퍼징하고 14시간 동안 100°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 조 혼합물을 농축하여 조 혼합물 32 g 을 수득하였다. LC-MS가 목적 생성물의 존재를 나타내었다. 정제하여 (헥산, 헥산 중 20% 이어서 60% EtOAc 및 에틸 아세테이트 혼합물) 목적 생성물 10g을 수득하였다.

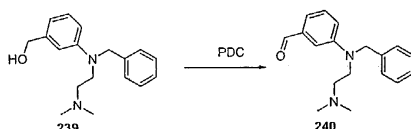
[1395] 부분 B



[1396]

[1397] 화합물 238을 THF 30 mL 중에 용해시키고, 0°C에서 LAH (18 mL, 1 M, 0.6 equiv)를 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 5시간 후, 반응을 물 (5 mL)로 킨칭하고, 세척하고/에틸 아세테이트로 추출하고, 건조하고 (Na₂SO₄) 농축하여 조 생성물 8 g을 수득하였다. 실리카 겔 (헥산 중 50% 에틸 아세테이트 및 에틸 아세테이트 혼합물, 이어서 DCM 중 5% MeOH) 상에서 정제하여 목적 생성물 6 g을 수득하였다.

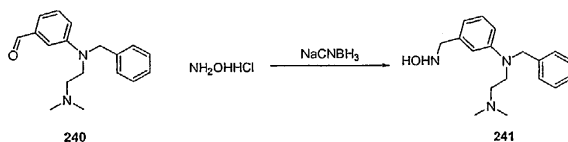
[1398] 부분 C



[1399]

[1400] 화합물 239를 DCM (20 mL) 중에 용해시켰다. PDC (16 g, 2 equiv.)를 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 셀라이트의 짧은 플러그를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기 용액을 농축하고 실리카 겔 (DCM, DCM 중 5% MeOH) 상에서 정제하여 목적 생성물 2.8 g + 출발 알콜 3 g을 수득하였다.

[1401] 부분 D

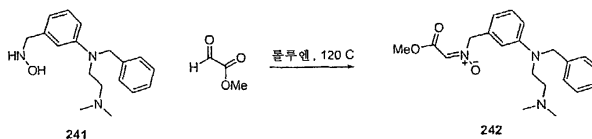


[1402]

[1403] MeOH-THF (3:1, 40 mL) 중 벤질알데히드 240 (2.8 g)의 용액에 히드록실아민 (물 3 mL 중 0.9 g)의 수용액을 한번에 첨가하였다. 6 N KOH로 pH를 9로 조정하고, 실온에서 2시간 동안 교반하니, TLC로 알데히드가 사라진

것이 확인되었다. NaBH_3CN (2 eq)를 용액에 첨가하였다. MeOH 중 HCl (20 V/V)을 사용하여 용액을 pH 2-3으로 조정하고 용액을 밤새 교반하였다. 이어서 2N KOH로 pH 11로 염기성화시키고 CH_2Cl_2 (3번)로 추출하고, 건조하고, 진공에서 농축하여 황색 고체 2.8 g을 수득하였고, 이것을 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

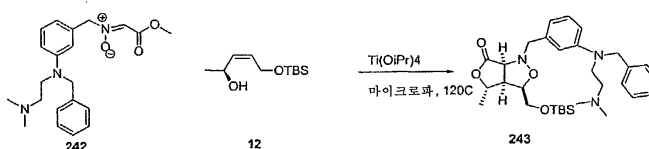
[1404] 부분 E



[1405]

[1406] 화합물 241 및 메틸 글리옥살레이트 에스테르 (1 g)를 톨루엔 100 mL 중에 용해시켰다. 혼합물을 3시간 동안 120°C로 가열하였다. 다음 단계를 위해 혼합물을 15 mL로 농축하였다.

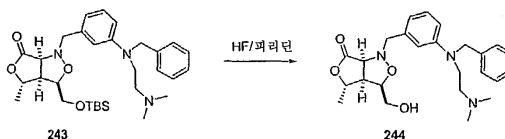
[1407] 부분 F



[1408]

[1409] 전 단계로부터의 화합물 242의 톨루엔 용액을 5개의 바이알 (각 3 mL)에 나누었다. 각각의 바이알에 TBS 알릴 알콜 12, 0.4 g 및 티타늄 이소프로폭시드 0.6 g을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 하에서 10분 동안 140°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 합하였다. 에틸 아세테이트를 배출된 분획에 첨가하고, 유기층을 물, 염수로 세척하고, Mg_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피 (DCM 중 3% MeOH)하여 부분적으로 순수한 생성물 900 mg을 수득하였다.

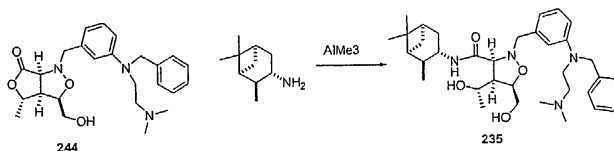
[1410] 부분 G



[1411]

[1412] 전 단계로부터의 부분적으로 순수한 생성물 243 (0.90g)을 무수 THF 3 mL 중에 용해시키고; HF-피리딘 (0.5 mL)을 적가하였다. 1시간 후, 반응을 진공에서 농축하여 목적 생성물 + 주요 불순물, 180 mg (컬럼 상에서 분리 불가능)을 수득하였다.

[1413] 부분 H

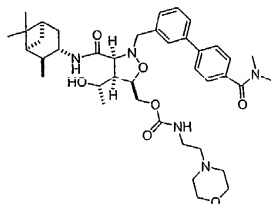


[1414]

[1415] 이소피노캄페일아민 (0.18 g, 0.41 mmol)을 무수 DCM 3 mL 중에 용해시키고, $\text{Al}(\text{Me})_3$ (2 M, 0.41 mL, 0.82 mmol)을 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 화합물 244를 DCM 1 mL 중에 용해시키고, 생성된 용액을 아민 및 $\text{Al}(\text{Me})_3$ 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, DCM (25 mL), 로셀 염 (5 mL) (포타슘 소듐 타르트레이트) 수용액으로 희석하고, 두 층의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하여 생성물 80mg을 수득하였다. 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피 (DCM, DCM 중 2% MeOH, DCM 중 5% MeOH)하여 목적 생성물 40 mg을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 593.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1416]

실시예 174

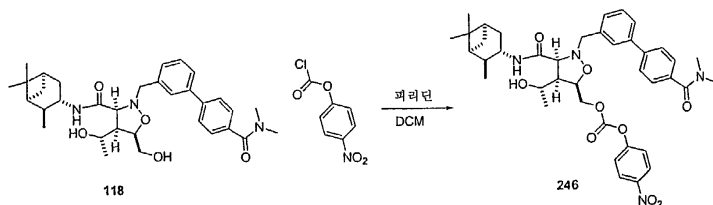


245

[1417]

[1418]

부분 A



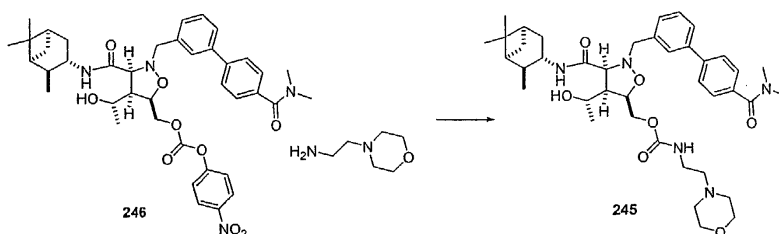
[1419]

[1420]

p-니트로페닐 클로로포르메이트 (40 mg)를 DCM 2 mL 및 피리딘 (20 μ l, xx mmol, xx eq) 중에 용해시켰다. 생성된 백색 슬러리를 0°C로 냉각하고 DCM 1 mL 중 화합물 118 (80 mg, xx mmol, xx eq)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하고, DCM (30 mL)으로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 여과하고, 농축하여 조 생성물 77 mg을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피 (헥산/ EtOAc 10:1에서 1:2로의 구배)하여 목적 생성물 60 mg을 수득하였다.

[1421]

부분 B



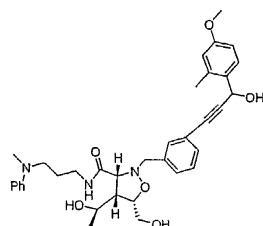
[1422]

[1423]

화합물 246 (8 mg) 및 모르폴린 아민 (6 mg, 4 equiv.)을 DCM 1 mL 중에 용해시키고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 30 mL로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 실리카 겔 (EtOAc 내지 EtOAc-MeOH 10:1) 상에서 조 생성물을 정제하여 순수한 생성물 7 mg을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 720.6 (M+H)⁺.

[1424]

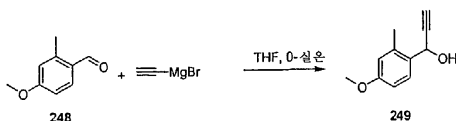
실시예 175



247

[1425]

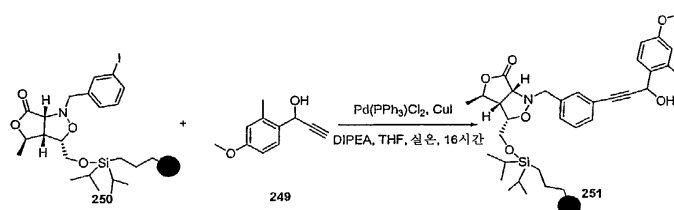
[1426] 부분 A



[1427]

[1428] 에티닐마그네슘 브로마이드 (0.5 M, 8 mL)를 N₂ 하에서 0°C로 냉각하였다. 알데히드 248 (0.4 g)을 N₂ 하에서 무수 THF 3 mL 중에 용해시키고 용액을 그리그나드(Grignard) 시약에 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 10분, 이어서 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl을 첨가하여 반응을 퀀칭하고 EtOAc를 사용하여 목적 생성물을 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 여과하여 목적 생성물 0.41 g을 수득하였다.

[1429] 부분 B



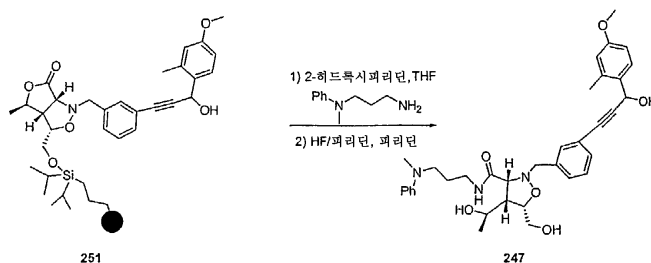
[1430]

[1431] 실시예 29, 부분 A에 기재된 방법에 따라 이속사졸리딘 18을 랜턴 상에 적재시켰다.

[1432] 유리 바이알에서 3개의 랜턴 250 (적재 수준은 18 마이크로몰/랜턴임)을 진공 하에서 건조 (18시간)한 후, 질소로 퍼징하였다. 상기 바이알에, DMF (xx mL) 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (63 mg, 2 당량) 및 요오드화구리 (26 mg, 3 당량), 이어서 DIPEA(0.3 mL, 40 당량)를 순차적으로 첨가하였다. 프로파르길 알콜 249 (0.32 g, xx mmol, 40 당량)를 무수 DMF 2 mL 중에 용해시키고 바이알에 첨가하였다. 바이알을 질소 하에서 16시간 동안 진탕하고 과량의 시약을 경사하였다. 랜턴을 DMF, THF, 3:1 THF/H₂O, 3:1 THF/IPA, THF, CH₂Cl₂로 세척하였다. 랜턴을 둥근-바닥 플라스크로 옮기고 잔류 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 랜턴을 감압 하에서 밤새 건조하였다.

[1433] THF 200 ul 중 HF/피리딘 20 ul, 이어서 TMSOMe 100 ul로 랜턴으로부터 생성물을 절단하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1434] 부분 C



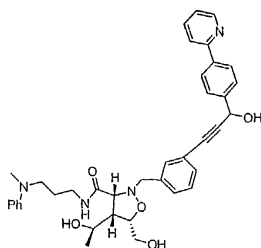
[1435]

[1436] 화합물 251 (랜턴 2개)을 질소 퍼징된 작은 둥근-바닥 플라스크에 넣고, 이어서 THF (2 mL), 2-히드록시피리딘 (40 mg, 10 당량) 및 아민 (660 mg, 100 당량)을 첨가하였다. 반응 플라스크를 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 과량의 시약을 경사하고 랜턴을 DMF, THF, 3:1 THF/H₂O, 3:1 THF/IPA, THF, CH₂Cl₂로 세척하고 둥근-바닥 플라스크로 옮겼다. 잔류 용매를 감압 하에서 밤새 증발시켰다.

[1437] THF (400 μL) 중 HF/피리딘 (80 μL), 이어서 TMSOMe 1 mL로 랜턴으로부터 생성물을 절단하여 생성물 4 mg을 수득하였다. LC-MS 및 NMR은 목적 생성물의 존재를 나타내었다. MS (ESI(+)) m/e 602.2 (M+H)⁺.

[1438]

실시예 176



252

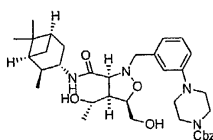
[1439]

[1440]

4-메톡시-2-메틸벤즈알데히드 대신 4-(피리딘-2-일)벤즈알데히드를 사용하여 실시예 186에 기재된 방법에 따라 화합물 252를 제조하였다. MS (ESI(+)) m/e 635.4 (M+H)⁺.

[1441]

실시예 177

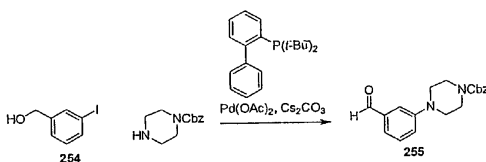


253

[1442]

[1443]

부분 A



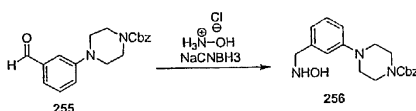
[1444]

[1445]

N-Cbz 피레라진 (8.24 g, 37.4 mmol), 3-요오도벤질 알콜 265 (7g, 29.9 mmol), 2-비스(tert-부틸)포스피노비 페닐 (1.8 g, 6.0 mmol), 팔라듐 아세테이트 (1.34 g, 6.0 mmol) 및 탄산세슘 (14.6 g, 44.9 mmol)을 주변 온도에서 벤젠 (72 mL)과 합하였다. 상기 혼합물을 아르곤으로 피징하고 14시간 동안 70℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각하고 EtOAc (40 mL)로 희석하고; 생성된 혼합물을 10분 동안 격렬하게 교반하였다. 여과로 고체를 제거하고, EtOAc (2x20 mL)로 세척하고 여과액을 진공에서 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래 피 (4:1 Hex/EtOAc)로 잔류물을 정제하여 연황색 반-고체로 화합물 255 (2.29 g, 24%)를 수득하였다.

[1446]

부분 B

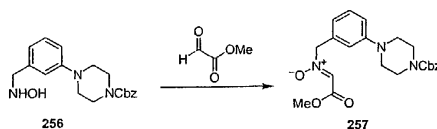


[1447]

[1448]

MeOH (100 mL) 및 THF (40 mL) 중 알데히드 255의 교반 용액에 15℃에서 히드록실아민 히드로클로라이드의 수용액 (5 mL)을 2분 동안 적가하였다. 상기 용액을 15℃에서 0.5시간 동안 교반하니 TLC (실리카 겔, Hex/EtOAc, 2:1)가 출발 물질이 존재하지 않음을 나타내었다. 1 N NaOH (14 mL)로 pH를 10으로 조정하고 NaCNBH₃ (1.5 g)를 한번에 첨가하였다. MeOH 중 HCl (6 M, 14 mL)의 용액을 반응에 적가하고, pH가 2-4에 도달 할 때까지 이것을 0℃로 냉각하였다. HCl의 첨가가 완결된 후 냉각조를 제거하고, 반응을 23℃에서 16시간 동안 교반하였다. 16시간 후 반응이 종결되었음이 판단되었고 (TLC 실리카 겔, Hex/EtOAc, 2:1); 포화 수성 NaHCO₃ (40 mL)로 pH를 8로 조정하였다. DCM/H₂O (1 :1, 400 mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수층을 DCM (2x200 mL)으로 추출하고 건조하고(MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 담황색 오일로 목적 생성물 (5.4 g, >100%)을 수득하였다.

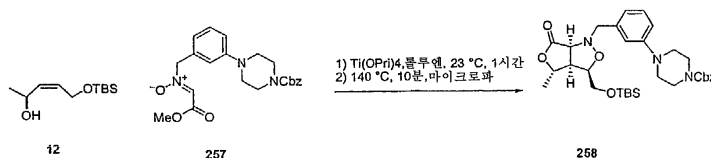
[1449] 부분 C



[1450]

[1451] 히드록실아민 256 (5.1 g, 15 mmol), 및 메틸 글리옥살레이트 (1.3 g, 15 mmol)를 무수 톨루엔 (100 mL)과 혼합하였다. 상기 혼합물을 6시간 동안 100℃로 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고 진공에서 농축하여 진한 황색 오일로 목적 생성물 (6.2 g, 100%)을 수득하였다.

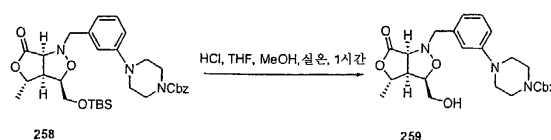
[1452] 부분 D



[1453]

[1454] 무수 톨루엔 (40 mL) 중 알릴 알콜 12 (3.2 g, 15 mmol) 및 니트론 257 (6.2 g, 15 mmol)에 Ti(OiPr)₄를 주변 온도에서 3분 동안 적가하였다. 상기 용액을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 8개의 마이크로파 용기 (약 6 mL/용기)로 옮기고; 각각의 용기를 마이크로파 오븐 내에서 개별적으로 10분 동안 140℃에서 가열하였다. 용액을 배출시키고, EtOAc 200 mL 및 3-(디메틸아미노)-1,2-프로판디올 (3.6 g, 30.0 mmol)로 희석하고, 주변 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 Hex/EtOAc (3:1)를 사용하여 조 생성물을 정제하여 연황색 오일로 목적 생성물 (3.4g, 38%)을 수득하였다 .

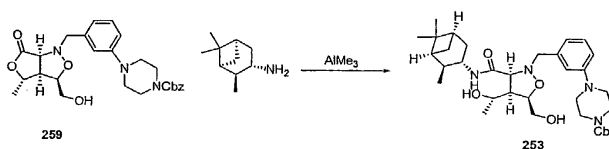
[1455] 부분 E



[1456]

[1457] 주변 온도에서 화합물 258 (3.4 g, 5.7 mmol)의 MeOH 용액 (20 mL)에 1:1 HCl/MeOH (8 mL)를 5분에 걸쳐 4번의 분획으로 첨가하였다. 상기 용액을 1시간 동안 교반하니, TLC가 출발 물질이 사라진 것을 나타내었다. 격렬하게 교반하면서 수성 포화 NaHCO₃ (100 mL)를 30분에 걸쳐 5번의 분획으로 첨가하였다. 층을 분리하고 수층을 DCM (3 x 250 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 NaSO₄로 건조하고 여과하고, 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (25:1 DCM/MeOH)로 잔류물을 정제하여 황색 고체로 목적 생성물 (2.45 g, 89%)을 수득하였다.

[1458] 부분 F

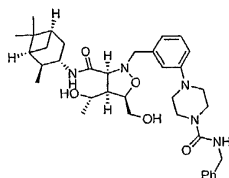


[1459]

[1460] (+)-이소피노캄페일아민 (0.2 mmol)을 실온에서 DCM 0.3 mL 중에 용해시키고, 트리메틸알루미늄 (헥산 중 2.0 M, 0.2 mmol)을 첨가하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. 화합물 259 (0.1 mmol)의 DCM 용액 (0.2 mL)을 첨가하고, 반응을 16시간 동안 교반하였다. 포화 수성 로셀 염 15 mL로 용액을 희석하였다. 2상 혼합물이 나타날 때까지 상기 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 수층을 분리하고 DCM (2x15mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (15 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 잔류물을 정제하여 담황색 오일로 목적 생성물 (60%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 635.4 (M+H)⁺.

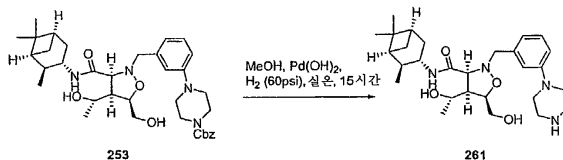
[1461]

실시예 178



260

[1462]



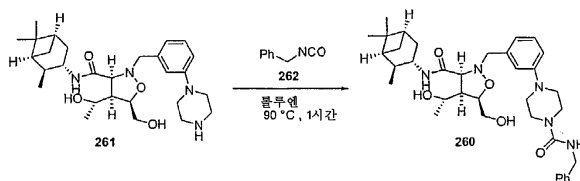
253

261

[1463]

[1464]

MeOH (20 mL) 중 화합물 253 (2.1 g, 3.3 mmol)을 파르(Parr) 수소화 장치에 알맞게 설계된 두꺼운 벽 유리 용기에 첨가하고, 이어서 메탄올 (20 mL) 중 팔라듐 히드록사이드 (850 mg)의 현탁액을 첨가하였다. 용기를 수소화 장치에 넣고 배압(vacuum)과 수소 기체를 사용하여 일련의 기체 진공화 및 수소 퍼징 사이클을 적용시켜 용매에서 임의의 산소를 제거하였다. 이어서 용기를 15시간 동안 진탕하면서 수소 기체로 60 psi로 적용시켰다. 여과로 촉매를 제거하고 여과액을 진공에서 농축하였다. DCM/MeOH (30:1, 20:1 이어서 10:1)로 용리되는 실리카 겔 크로마토그래피로 생성된 조 생성물을 정제하여 연황색 폼으로 목적 생성물 (1.1 g, 66%)을 수득하였다.



261

260

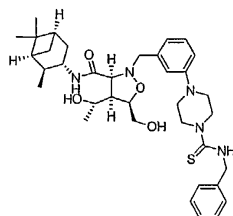
[1465]

[1466]

화합물 261 (25 mg, 0.05 mmol) 및 벤질이소시아네이트 262 (7 mg, 0.05 mmol)를 무수 톨루엔 0.3 mL과 합하고 1시간 동안 90°C에서 가열하였다. 용액을 주변 온도로 냉각하고 진공에서 농축하고; 40:1 DCM/MeOH로 용리되는 실리카 겔 크로마토그래피로 조 생성물을 정제하여 담황색 폼으로 목적 생성물 (10 mg, 33%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 634.3 (M+H)⁺.

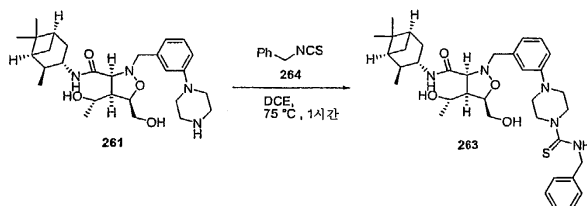
[1467]

실시예 179



263

[1468]



261

263

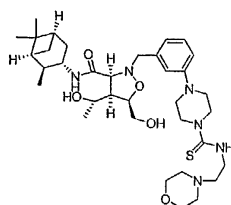
[1469]

[1470]

화합물 262 대신 화합물 264를 사용하여 실시예 189에 기재된 방법에 따라 화합물 263을 합성하였다. 수율 36%. MS (ESI(+)) m/e 650.4 (M+H)⁺.

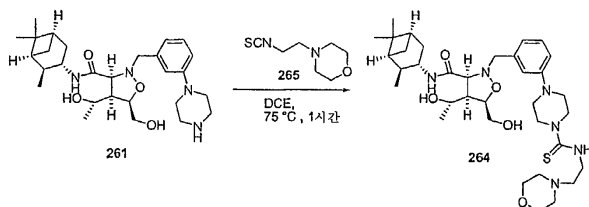
[1471]

실시예 180



[1472]

264

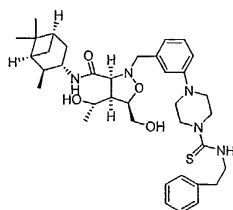


[1473]

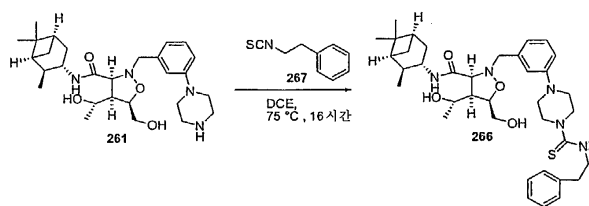
[1474] 화합물 262 대신 화합물 265를 사용하여 실시예 189에 기재된 방법에 따라 화합물 264를 제조하였다. 수율 34%. MS (ESI(+)) m/e 673.5 (M+H)⁺.

[1475]

실시예 181



266

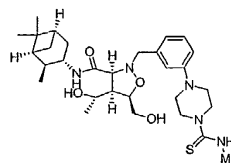


[1477]

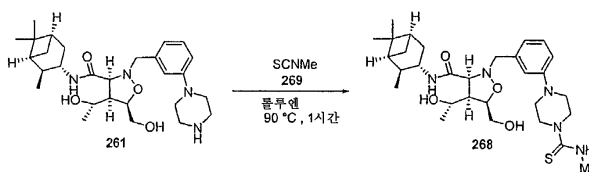
[1478] 화합물 222 대신 화합물 267을 사용하여 실시예 189에 기재된 방법에 따라 화합물 266을 제조하였다. 수율 30%. MS (ESI(+)) m/e 664.5 (M+H)⁺.

[1479]

실시예 182



268



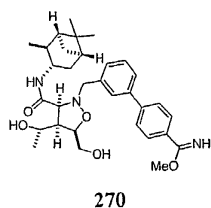
[1481]

[1482] 화합물 262 대신 화합물 269를 사용하여 실시예 189에 기재된 방법에 따라 화합물 268을 제조하였다. 수율 35%

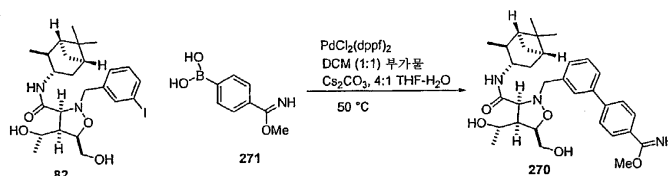
%. MS (ESI(+)) m/e 574.3 (M+H)⁺.

[1483]

실시예 183



[1484]



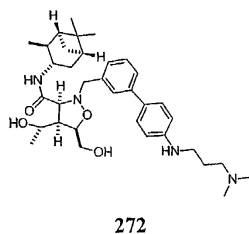
[1485]

[1486]

주변 온도에서 아릴 요오드화물 82 (0.03 mmol), 보론산 271 (0.03 mmol), PdCl₂(dppf)₂, 1:1 DCM 부가물 (0.006 mmol), 탄산세슘 (0.03 mmol)을 4:1 THF-H₂O (0.3 mL)와 주변온도에서 합하였다. 이어서 상기 혼합물을 탈기 (냉동/펌프/해동 X 3)시켰다. 이어서 이것을 12시간 동안 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 50℃에서 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 비아릴 (수율 75%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 550.3 (M+H)⁺.

[1487]

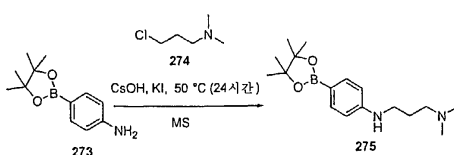
실시예 184



[1488]

[1489]

부분 A

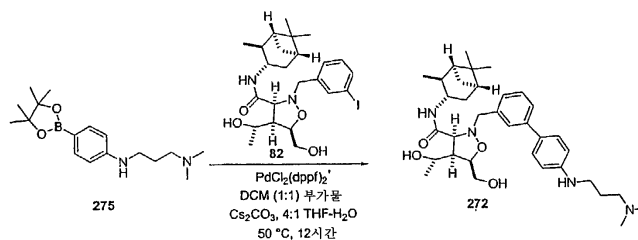


[1490]

[1491]

화합물 273 (300 mg, 1.0 mmol), 알킬클로라이드 274 (2g, 14 mmol), 세슘 히드록시드 (200 mg, 1.0 mmol), KI (하나의 결정), 및 4 Å 분자체 시브 (500 mg)를 무수 DMF 1.5 mL와 합하였다. 상기 혼합물을 24시간 동안 50℃에서 가열하였다. 이것을 주변 온도로 냉각하고 EtOAc 100 mL로 희석하였다. 여과하여 고체를 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (25:1 DCM/MeOH)로 잔류물을 정제하여 담황색 고체로 비아릴 (8.5 mg, 2%)을 수득하였다.

[1492] 부분 B

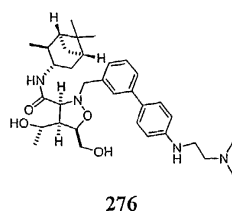


[1493]

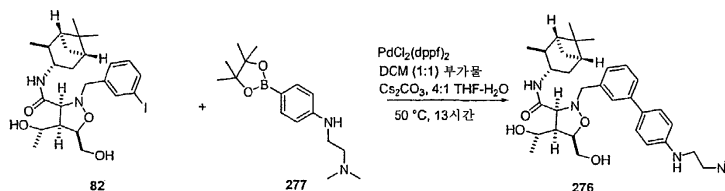
[1494] 화합물 82 (15 mg, 0.03 mmol), 화합물 275 (8 mg, 0.03 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$, 1:1 DCM 부가물 (5 mg, 0.006 mmol), 탄산세슘 (9 mg, 0.03 mmol)을 주변 온도에서 4:1 THF- H_2O (0.3 mL)와 합하였다. 이어서 상기 혼합물을 탈기 (진공/아르곤으로 퍼징 3 x)시키고 12시간 동안 50°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 50°C에서 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피 (15:1 DCM-MeOH)로 잔류물을 정제하여 담황색 폼으로 화합물 272 (5 mg, 31 %)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 593.6 (M+H)⁺.

[1495]

실시예 185



[1496]



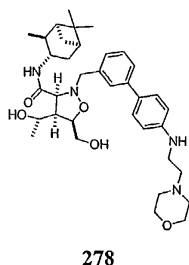
[1497]

[1498] 2-클로로-N,N-디메틸프로판아민 대신 2-클로로-N,N-디메틸에탄아민을 사용하여 실시예 184, 부분 A에 기재된 방법에 따라 화합물 277을 합성하였다.

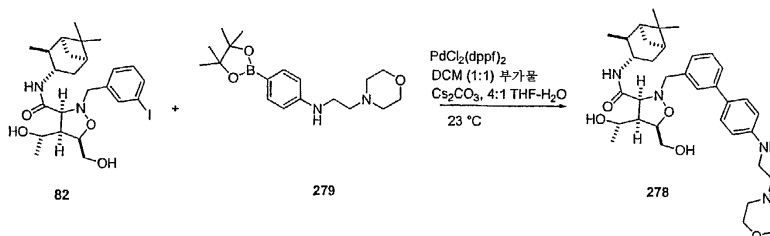
[1499] 실시예 184에 기재된 방법에 따라 화합물 276을 합성하였다. 수율 38%. MS (ESI(+)) m/e 579.3 (M+H)⁺.

[1500]

실시예 186



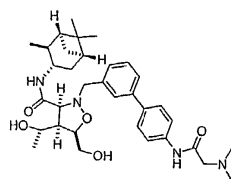
[1501]



[1502]

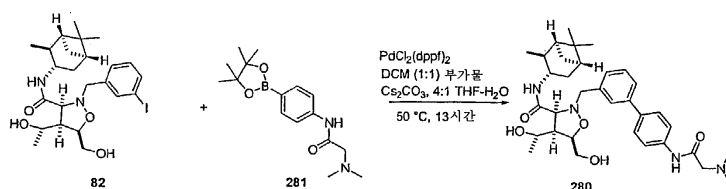
[1503] 2-클로로-*N,N*-디메틸프로판아민 대신 4-(2-클로로에틸)모르폴린을 사용하여 실시예 184, 부분 A에 기재된 방법에 따라 화합물 279를 제조하였다. 화합물 275 대신 화합물 279를 사용하여 실시예 184에 기재된 방법에 따라 화합물 278을 합성하였다. 수율 23%. MS (ESI(+)) m/e 621.5 (M+H)⁺.

[1504] **실시예 187**



280

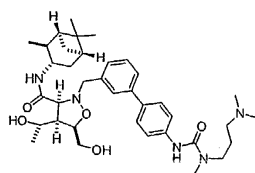
[1505]



[1506]

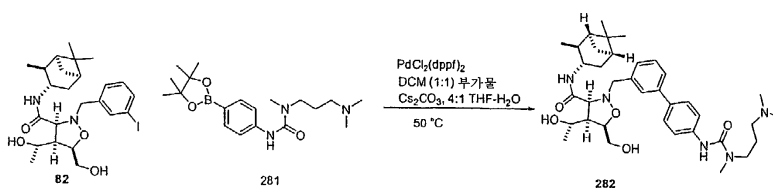
[1507] 보론산 271 대신 보론산 에스테르 281을 사용하여 실시예 183에 기재된 방법에 따라 화합물 290을 합성하였다. 수율 15%.

[1508] **실시예 188**



282

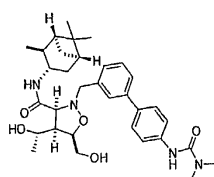
[1509]



[1510]

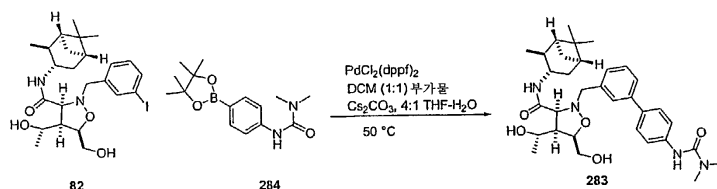
[1511] 보론산 271 대신 보론산 에스테르 281을 사용하여 실시예 183에 기재된 방법에 따라 화합물 82를 합성하였다. 수율 70%. MS (ESI(+)) m/e 650.4 (M+H)⁺.

[1512] **실시예 189**



283

[1513]

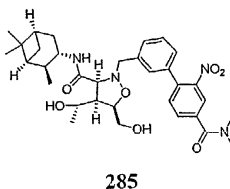


[1514]

[1515] 보론산 271 대신 보론산 에스테르 284를 사용하여 실시예 183에 기재된 방법에 따라 화합물 82를 합성하였다. 수율 47%. MS (ESI(+)) m/e 579.3 (M+H)⁺.

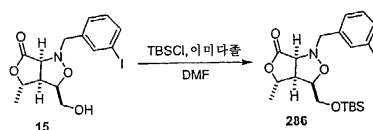
[1516]

실시예 190



[1517]

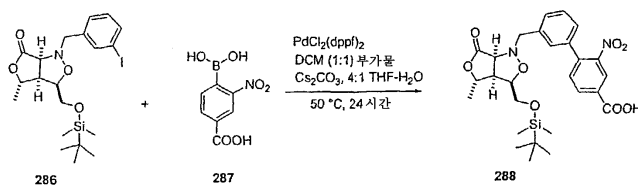
[1518] 부분 A



[1519]

[1520] 화합물 15 (1 mmol)를 무수 DMF (1 mL)에 첨가하고, 이어서 TBSCl (1.6 mmol) 및 이미다졸(2.0 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 아르곤 하에서 8시간 동안 교반하였다. 이어서 물 (5 mL)을 첨가하고, 수층을 분리하고 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 배출시키고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 조 물질을 정제하여 화합물 286 (98%)을 수득하였다.

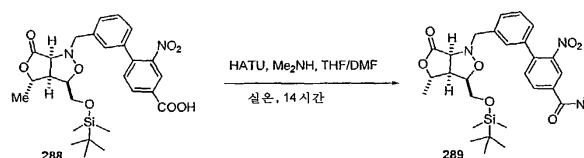
[1521] 부분 B



[1522]

[1523] 보론산 271 대신 보론산 287을 사용하여 실시예 183에 기재된 방법에 따라 화합물 288을 합성하였다. 수율 56%.

[1524] 부분 C

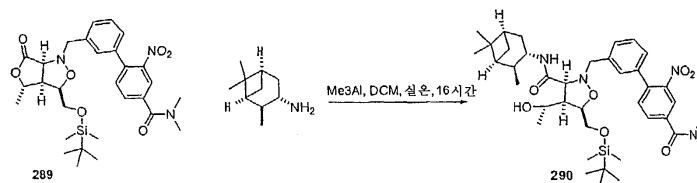


[1525]

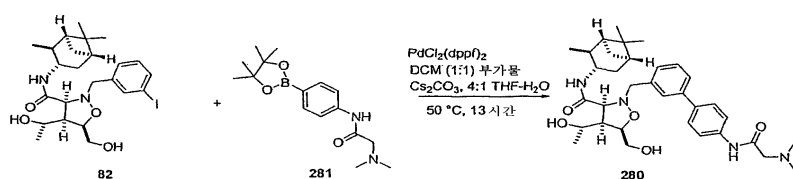
[1526] 화합물 288 (0.33 g, 0.60 mmol) 및 HATU (0.68 g, 1.8 mmol)의 DMF (2mL) 용액에 디메틸아민 (THF 중 2 M, 1 mL)을 실온에서 첨가하였다. 상기 용액을 14시간 동안 교반하였다. 이것을 물/EtOAc (1:1, 200 mL) 사이에 분배하고 분리된 유기층을 H₂O (2x50 mL)로 세척하고 합한 수층을 EtOAc (2x50 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM, 이어서 2:1 DCM/EtOAc)를 통해 잔류물을 정제하여 갈색 반-고체로 목적 생성물 (R_f=0.4, 4:1 DCM/EtOAc, 67mg, 20%)을 수

득하였다.

부분 D

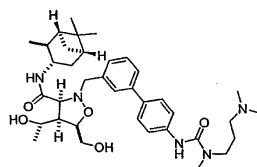


아민 (30 mg, 0.2 mmol)을 DCM 0.3 mL 중에 용해시키고; 실온에서 트리메틸알루미늄 헥산 용액 (2.0 M, 0.1 mL)을 첨가하고; 상기 용액을 실온에서 10분 동안 교반하고; 락톤 289 (56 mg, 0.1 mmol)의 DCM 용액 (0.2 mL)을 첨가하고; 반응을 실온에서 16시간 동안 유지시켰다. 이것을 15 mL로 희석하고; 포화 수성 포타슘 소듐 타르타레이트 (로셀 염) 용액 (15 mL)을 한번에 첨가하였다. 투명한 2-상 혼합물이 생성될 때까지 상기 혼합물을 2시간 동안 격렬하게 교반하였다. 분리된 수층을 DCM (2x15 mL)으로 추출하고; 합한 유기 상을 물 (15 mL)세척하고, MgSO₄로 건조하고 진공에서 농축하였다. SGC (1:1 Hex-EtOAc)를 사용하여 잔류물을 정제하여 담황색 오일로 목적 생성물 (40 mg, 56%)을 수득하였다.

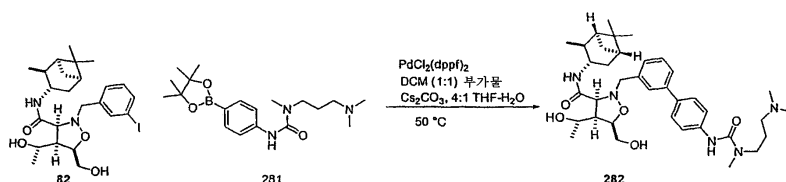


보론산 271 대신 보론산 에스테르 281을 사용하여 실시예 183에 기재된 방법에 따라 화합물 290을 합성하였다. 수율 15%.

실시예 191



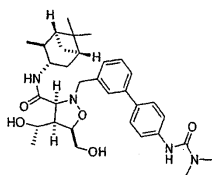
282



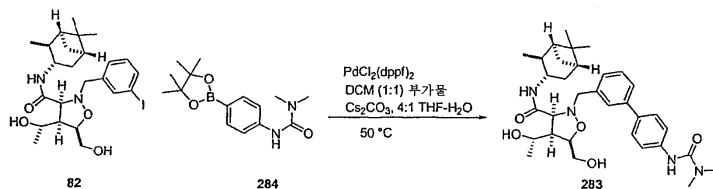
보론산 271 대신 보론산 에스테르 281을 사용하여 실시예 183에 기재된 방법에 따라 화합물 82를 합성하였다. 수율 70%. MS (ESI(+)) m/e 650.4 (M+H)⁺.

[1536]

실시예 192



283



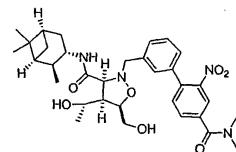
[1537]

[1538]

보론산 271 대신 보론산 에스테르 284를 사용하여 실시예 183에 기재된 방법에 따라 화합물 82를 합성하였다. 수율 47%. MS (ESI(+)) m/e 579.3 (M+H)⁺.

[1539]

실시예 193



285

[1540]

[1541]

부분 A



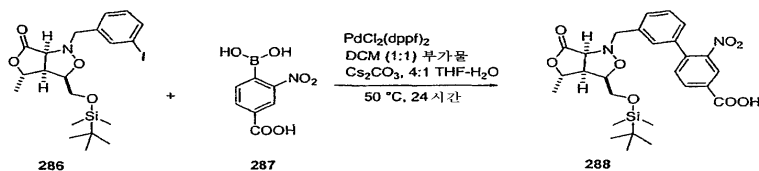
[1542]

[1543]

알콜 15 (0.4 g, 1 mmol)를 DMF (1 mL)에 첨가하고, 이어서 TBSCl (0.24 g, 1.6 mmol) 및 이미다졸 (0.13 g, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 아르곤 하에서 8시간 동안 교반하였다. 이어서 물 (5 mL)을 첨가하고, 수층을 분리하고 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 배출시키고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (Et₂O/CH₂Cl₂, 1:29)로 조 물질을 정제하여 화합물 286 (4.9 g, 98%)을 수득하였다.

[1544]

부분 B

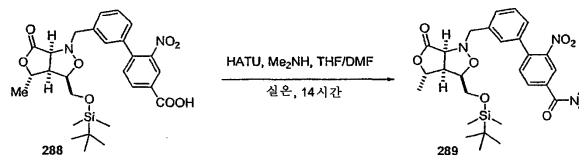


[1545]

[1546]

보론산 271 대신 보론산 287을 사용하여 실시예 183에 기재된 방법에 따라 화합물 288을 합성하였다. 수율 56%.

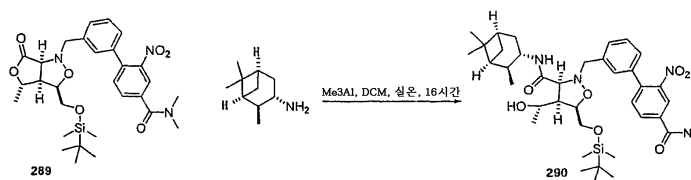
[1547] 부분 C



[1548]

[1549] 화합물 288 (0.33 g, 0.6 mmol) 및 HATU (0.68 g, 1.8 mmol)의 DMF (2mL) 용액에 디메틸아민(THF 중 2 M 용액, 1 mL, 3.1 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 물/EtOAc (1:1, 200 mL)로 희석하고, 수층을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (2 x 50 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/EtOAc, 2:1)로 잔류물을 정제하여 갈색 반-고체로 화합물 289 (67mg, 20%)를 수득하였다.

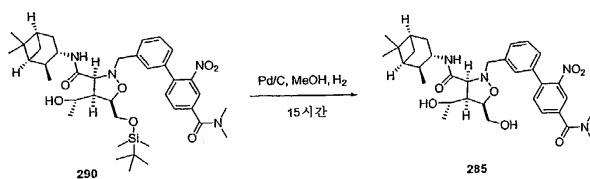
[1550] 부분 D



[1551]

[1552] CH₂Cl₂ (0.3 mL) 중 (+)-이소피노캄페일아민 (30 mg, 0.2 mmol)의 용액에 AlMe₃ (헥산 중 2 M 용액 0.1 mL, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후 CH₂Cl₂ (0.2 mL) 중 락톤 289 (56 mg, 0.1 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 포화 수성 로셀 염 (15 mL)으로 반응을 켜치하면서 투명한 2상 혼합물이 생성될 때까지 실온에서 2시간 동안 격렬하게 교반하였다. 수층을 분리하고 CH₂Cl₂ (2 x 15mL)로 추출하고 합한 유기 추출물을 물 (15 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 1:1)로 잔류물을 정제하여 담황색 오일로 화합물 290 (40 mg, 56%)을 수득하였다.

[1553] 부분 E

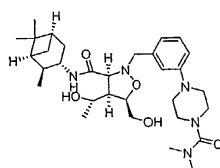


[1554]

[1555] 아르곤 하에서 Pd/C의 고체 샘플 (1.5 mg)을 MeOH (0.4 mL) 중 화합물 290 (15 mg, 0.02 mmol)의 용액에 한번에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 15시간 동안 수소 가스 (1 atm)로 처리하였다. 여과하여 고체를 제거하고 여과액을 진공에서 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc)를 통해 조 생성물을 정제하여 담황색 오일로 화합물 285 (8 mg, 63%)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 609.3 (M+H)⁺.

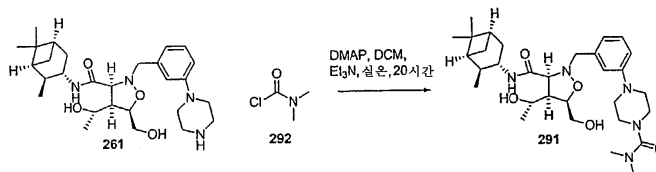
[1556]

실시예 194



291

[1557]



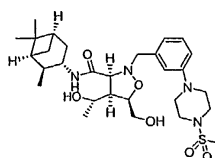
[1558]

[1559]

화합물 261 (3 mg, 0.006 mmol), 아실 클로라이드 292 (1.2 μ L, 0.012 mmol), DMAP (하나의 결정), 및 Et_3N (0.012 mmol)을 실온에서 CH_2Cl_2 (0.2 mL)와 합하였다. 상기 용액을 20시간 동안 교반하고 진공에서 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 30:1)로 생성된 잔류물을 정제하여 연황색 고체로 화합물 291 (2 mg, 58%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 572.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

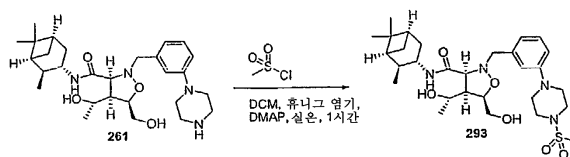
[1560]

실시예 195



293

[1561]



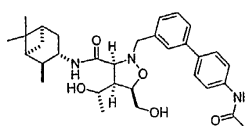
[1562]

[1563]

CH_2Cl_2 (0.2 mL) 중 아민 261 (3 mg, 0.006 mmol)의 용액에 메탄술포닐클로라이드 (2.6 mg, 0.012 mmol), DMAP (하나의 결정), 및 디이소프로필에틸아민 (1.5 mg, 2 μ L, 0.012 mmol)을 첨가하였다. 용액을 20시간 동안 교반하고 진공에서 농축하였다. 크로마토그래피로 생성된 잔류물을 정제하여 화합물 293 (1.2 mg, 37%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 579.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1564]

실시예 196

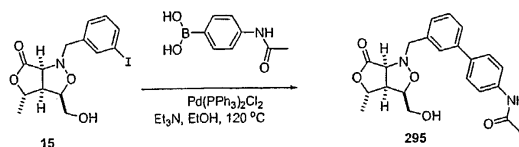


294

[1565]

[1566]

부분 A



[1567]

[1568]

아릴 요오드화물 15 (100 mg, 0.26 mmol), 보론산 (46 mg, 0.26 mmol), Et_3N (77 mg, 0.11 mL, 0.77 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 2 mol%)의 혼합물에 EtOH (1.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물이 거의 균질해질 때까지 혼합물을 10분 동안 80 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 이어서 이것을 마이크로파 오븐에서 30분 동안 120 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 60:1 내지 10:1)로 잔류물을 정제하여 담황색 오일로 화합물 295 (86 mg, 84%)를 수득하였다.

[1569] 부분 B

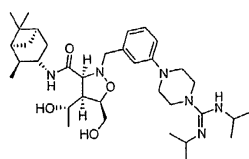


[1570]

[1571] CH_2Cl_2 (0.4 mL) 중 (+)-이소피노캄페일아민 (3 mg, 0.02 mmol)의 용액에 AlMe_3 (헥산 중 2 M 용액, 42 μL , 0.042 mmol)을 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, CH_2Cl_2 (0.4 mL) 중 락톤 295 (8 mg, 0.02 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응을 1시간 동안 교반하였다. 용액을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 포화 수성 로셀 염 (25 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 2개의 상이 투명해질 때까지 용액을 2시간 동안 격렬하게 교반하고 층을 분리하였다. 유기상을 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 40:1 내지 15:1)로 잔류물을 정제하여 반-고체로 화합물 294 (3 mg, 27%)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 550.4 (M+H)⁺.

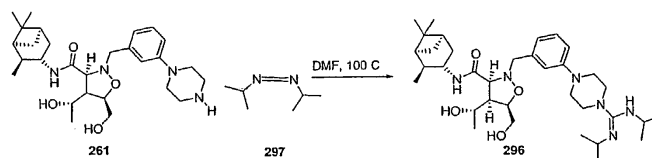
[1572]

실시예 197



296

[1573]

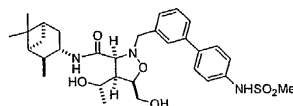


[1574]

[1575] DMF (0.2 mL) 중 아민 261 (7 mg, 0.01 mmol)의 용액에 디이소프로필카르보이미드 297 (2 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응을 12시간 동안 110 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 용액을 주변 온도로 냉각하고, 물 (0.5 mL)로 희석하고, 수상을 분리하고 EtOAc (0.5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축하여 오일을 수득하였다. 역 상 크로마토그래피 C 18 컬럼 및 0.1% 중탄산암모늄을 함유하는 20% 아세트 니트릴/물로 오일을 정제하여 화합물 296 (1.5 mg, 24%)을 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 627.4 (M+H)⁺.

[1576]

실시예 198



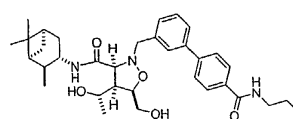
298

[1577]

[1578] 4-아세트아미도페닐보론산 대신 4-(메틸술폰아미도)페닐보론산을 사용하여 실시예 183에 기재된 방법에 따라 화합물 298을 합성하였다. 수율 78%. MS (ESI(+)) m/e 586.3 (M+H)⁺.

[1579]

실시예 199

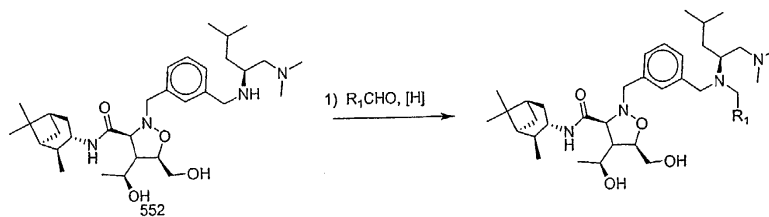


299

[1580]

[1581] 화합물 189 대신 프로필아민을 사용하여 실시예 148에 기재된 방법에 따라 화합물 299를 합성하였다. 수율 50%. MS (ESI(+)) m/e 578.4 (M+H)⁺.

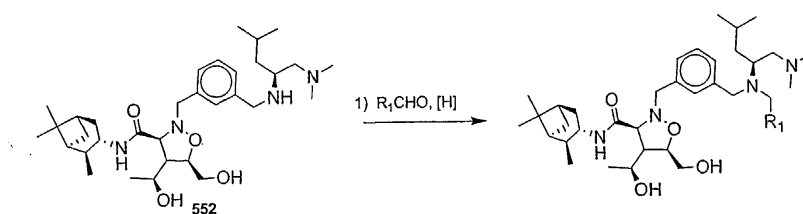
[1582] 실시예 200



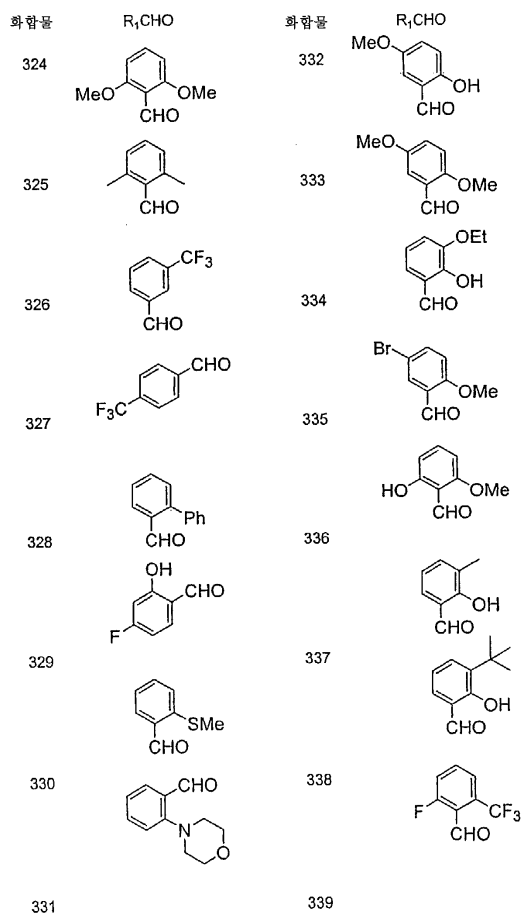
[1583]

화합물	R ₁	화합물	R ₁	화합물	R ₁
300		308		316	
301		309		317	
302		310		318	
303		311		319	
304		312		320	
305		313		321	
306		314		322	
307		315		323	

[1584]



[1585]



[1586]

[1587]

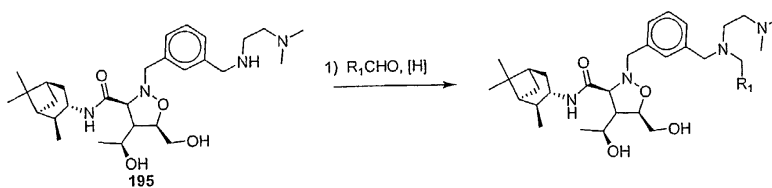
실시예 149에 기재된 방법에 따라 화합물 300 내지 339를 합성하였다. 화합물 300 내지 339에 대한 MS 데이터를 하기 표에 나타내었다.

MS (ESI(+)) m/e		MS (ESI(+)) m/e	
화합물	(M+H) ⁺	화합물	(M+H) ⁺
300	679.75	320	747.7
301	693.5	321	731.65
302	707.29	322	743.17
303	669.56	323	749.5
304	724.23	324	723.76
305	711.52	325	691.84
306	697.84	326	731.53
307	716.95	327	731.51
308	655.76	328	740.77
309	743.27	329	697.75
310	679.75	330	710.23
311	686.08 (M+Na)	331	748.83
312	681.72	332	709.84
313	698.89	333	724.17
314	688.54	334	724.08
315	761.93	335	772.61
316	708.53	336	709.78
317	733.46	337	693.66
318	789.61	338	735.83
319	693.78	339	749.52

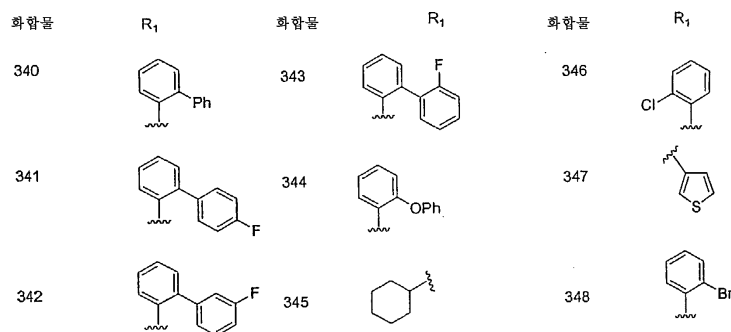
[1588]

[1589]

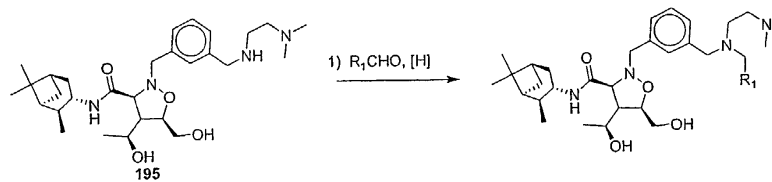
실시예 201



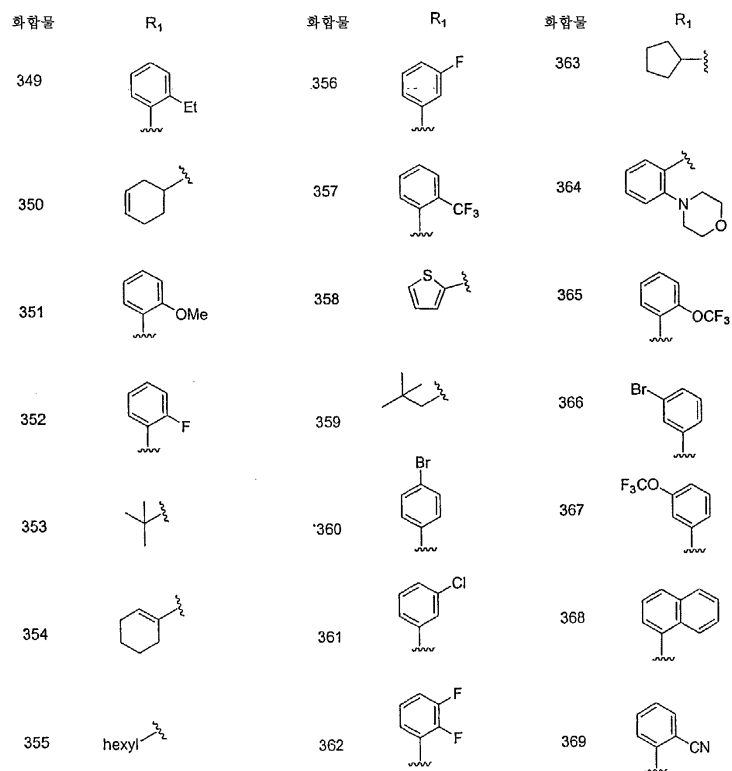
[1590]



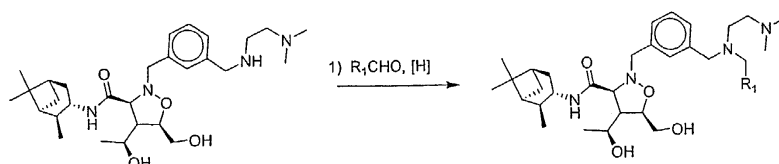
[1591]



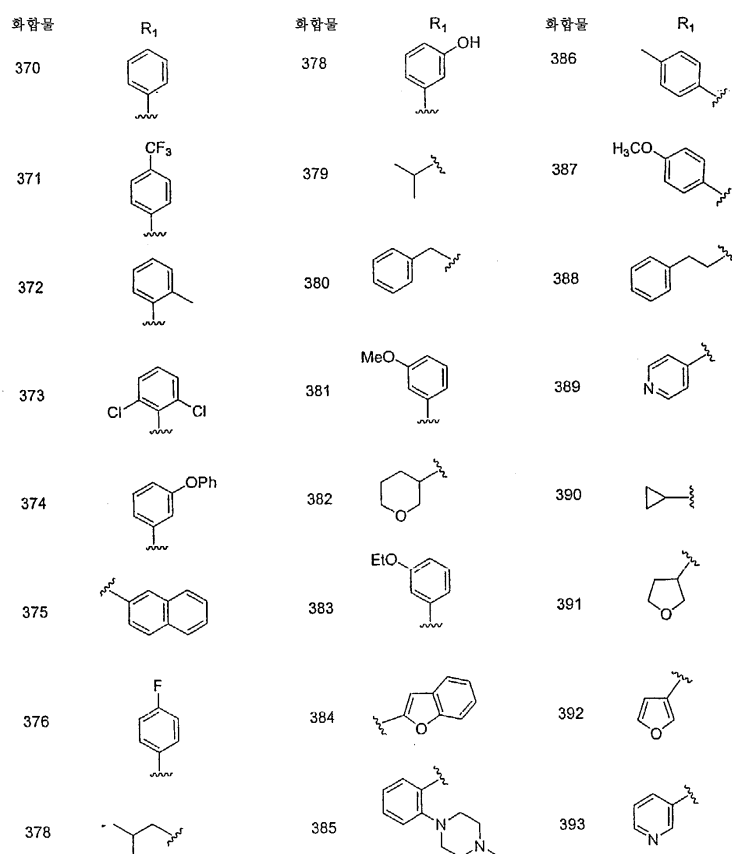
[1592]



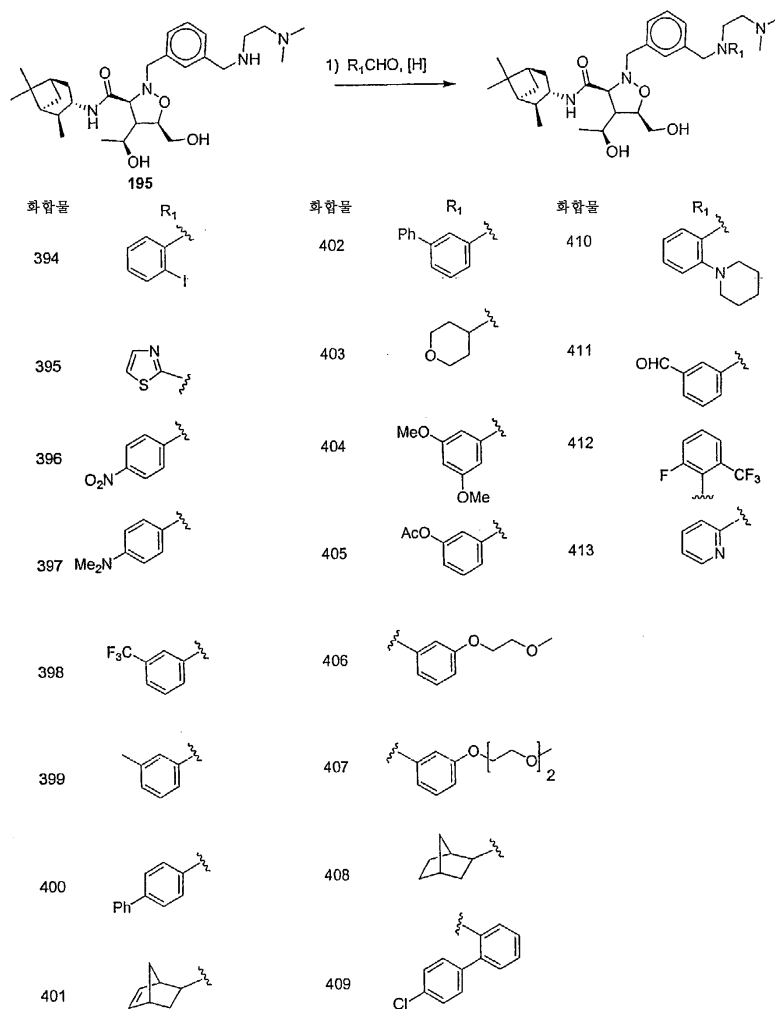
[1593]



[1594]



[1595]



[1596]

[1597]

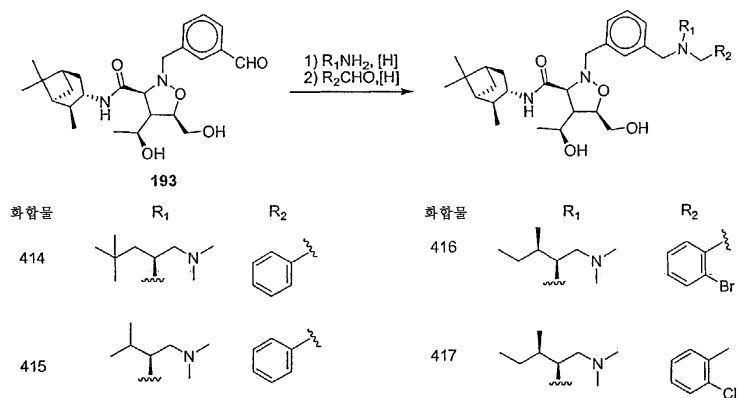
실시에 149에 기재된 방법에 따라 화합물 340 내지 413을 합성하였다. 화합물 340 내지 413에 대한 MS 데이터를 하기 표에 나타내었다.

화합물	MS (ESI(+)) m/e (M+H) ⁺	화합물	MS (ESI(+)) m/e (M+H) ⁺	화합물	MS (ESI(+)) m/e (M+H) ⁺
340	683.51	366	685.33	392	597.39
341	701.72	367	691.43	393	608.41
342	701.52	368	657.47	394	733.29
343	701.79	369	632.45	395	614.37
344	-----	370	607.44	396	652.39
345	613.76	371	675.46	397	650.47
346	641.65	372	621.44	398	675.43
347	613.38	373	675.36	399	621.44
348	685.34	374	699.52	400	683.46
349	635.47	375	657.47	401	623.5
350	611.47	376	625.39	402	683.46
351	637.44	377	587.48	403	615.48
352	625.46	378	623.45	404	667.47
353	587.48	379	573.7	405	665.45
354	611.46	380	621.47	406	681.75
355	615.48	381	637.44	407	724.96962
356	625.7	382	615.48	408	625.52
357	675.42	383	651.51	409	717.73
358	613.38	384	647.42	410	690.65
359	601.48	385	705.4	411	635.71
360	685.27	386	621.47	412	693.42
361	641.67	387	637.44	413	608.41
362	643.42	388	635.5		
363	599.44	389	608.41		
364	692.47	390	571.41		
365	691.43	391	601.41		

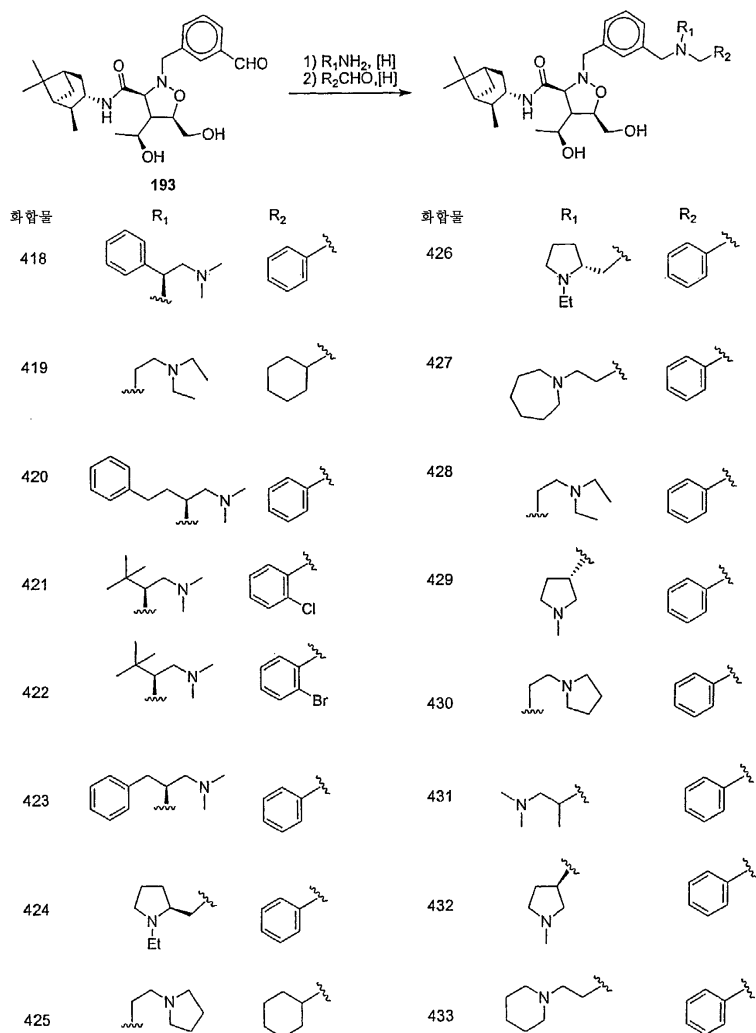
[1598]

[1599]

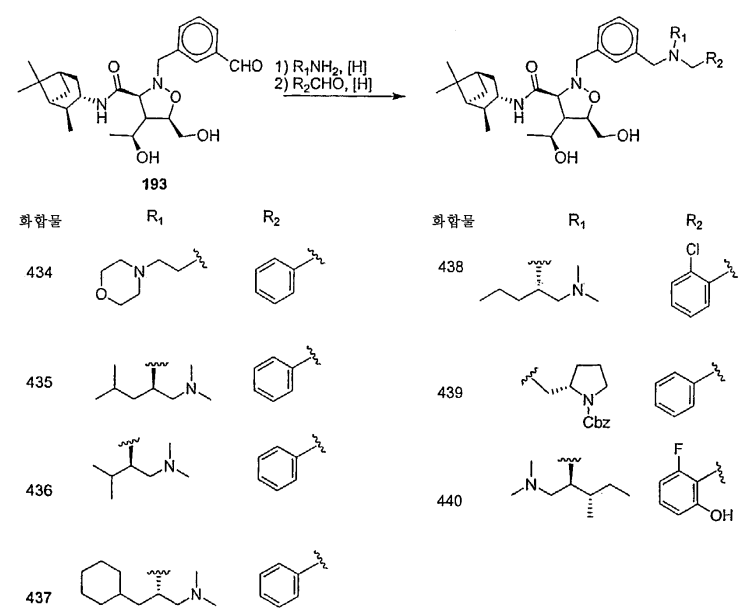
실시예 202



[1600]



[1601]



[1602]

[1603]

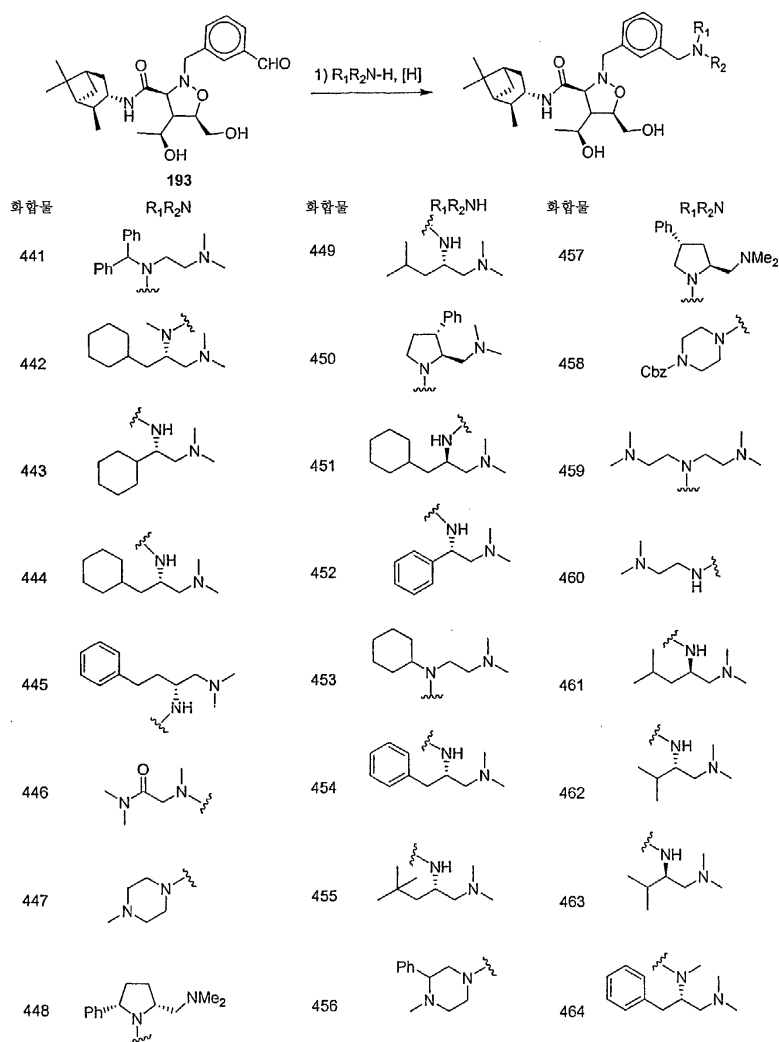
실시에 149에 기재된 방법에 따라 화합물 414 내지 440을 합성하였다. 화합물 414 내지 440에 대한 MS 데이터를 하기 표에 나타내었다.

MS (ESI(+)) m/e		MS (ESI(+)) m/e	
화합물	(M+H) ⁺	화합물	(M+H) ⁺
414	677.55	428	635.44
415	-----	429	619.43
416	743.2	430	633.43
417	698.05	431	621.48
418	683.46	432	619.43
419	641.46	433	647.42
420	711.52	434	649.42
421	698.95	435	-----
422	743.29	436	649.78
423	697.45	437	703.82
424	647.43	438	683.74
425	639.46	439	753.5
426	647.42	440	-----
427	661.46		

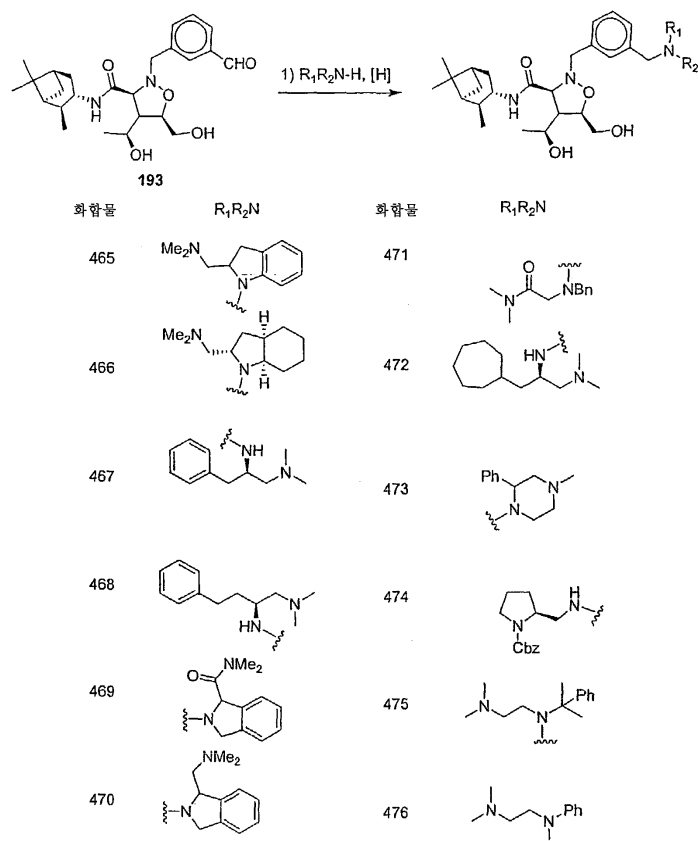
[1604]

[1605]

실시예 203



[1606]



[1607]

[1608]

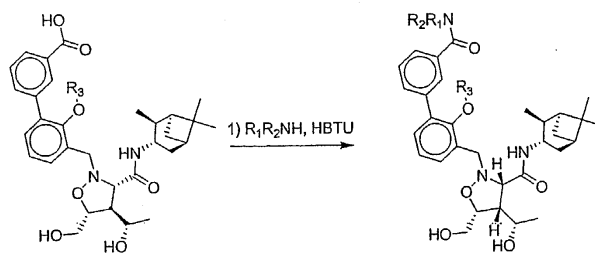
실시예 149에 기재된 방법에 따라 화합물 441 내지 476을 합성하였다. 화합물 441 내지 476에 대한 MS 데이터를 하기 표에 나타내었다.

MS (ESI(+)) m/e		MS (ESI(+)) m/e	
화합물	(M+H) ⁺	화합물	(M+H) ⁺
441	683.75	459	587.48
442	627.51	460	517.3
443	599.4	461	573.42
444	613.47	462	559.46
445	621.44	463	559.48
446	545.35	464	621.44
447	529.35	465	605.37
448	633.43	466	611.49
449	573.42	467	607.39
450	633.51	468	621.65
451	613.46	469	619.42
452	593.71	470	605.43
453	599.47	471	621.46
454	607.45	472	627.48
455	587.41	473	605.43
456	605.37	474	663.43
457	633.49	475	635.74
458	649.43	476	593.38

[1609]

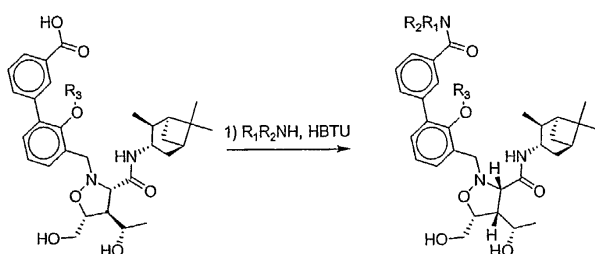
[1610]

실시예 204



화합물	R_1R_2NH	R_3	화합물	R_1R_2NH	R_3
477		Me	481		Me
478		Me	482		Me
479		Me	483		Me
480		Me	484		Me

[1611]



화합물	R_1R_2NH	R_3	화합물	R_1R_2NH	R_3
485		Me	493		Et
486		Me	494		Et
487		Me	495		Et
488		Me	496		
489		Me	497		
490		Me			
491		Me			
492		Me			

[1612]

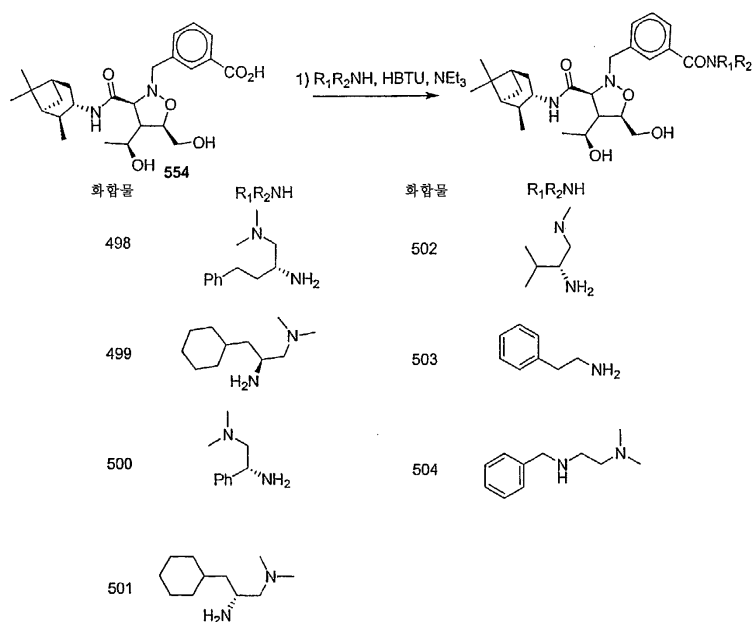
[1613] 실시예 141에 기재된 방법에 따라 화합물 477 내지 497을 합성하였다. 화합물 477 내지 497에 대한 MS 데이터를 하기 표에 나타내었다.

MS (ESI(+)) m/e		MS (ESI(+)) m/e	
화합물	(M+H) ⁺	화합물	(M+H) ⁺
477	727.39	488	679.44
478	693.44	489	733.49
479	707.44	490	677.37
480	719.42	491	713.4
481	741.46	492	637.31
482	741.46	493	691.43
483	747.48	494	707.47
484	679.43	495	651.38
485	693.44	496	717.44
486	727.4	497	677.41
487	733.45		

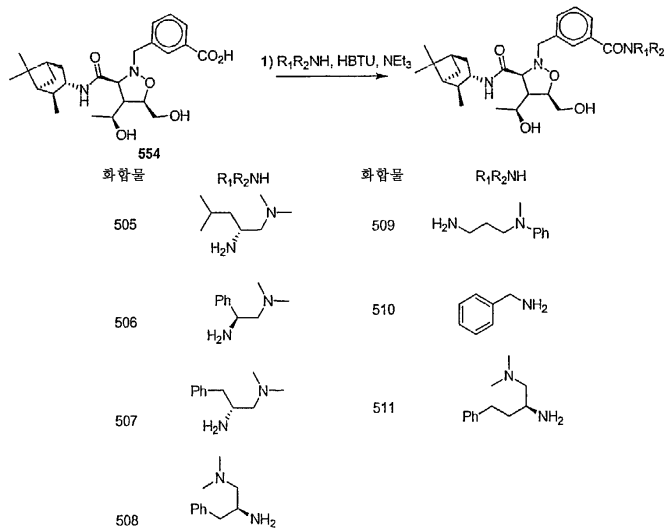
[1614]

[1615]

실시예 205



[1616]



[1617]

[1618]

[1619]

하기 방법에 따라 화합물 554를 합성하였다.

THF (1.5 mL) 중 알데히드 554 (60 mg, 1 당량)의 용액을 교반 바와 함께 바이알에 넣고, 이소프렌 (170 μ L, 15 당량), 2.7 M 포스페이트 완충액 (225 μ L, 4.5 당량) 및 $NaClO_2$ 용액 (490 μ L, 3.6 당량)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 때, 물 (30 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 6 M HCl로 pH 1로 산성화하였다. 이어서, 용액을 CH_2Cl_2 (3x15 mL)로 추출하였다. 유기층을 수집하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하여 백색 폼 74 mg을 수득하였고, 이것을 추가 정제 없이 상기 반응에 사용하였다.

[1620]

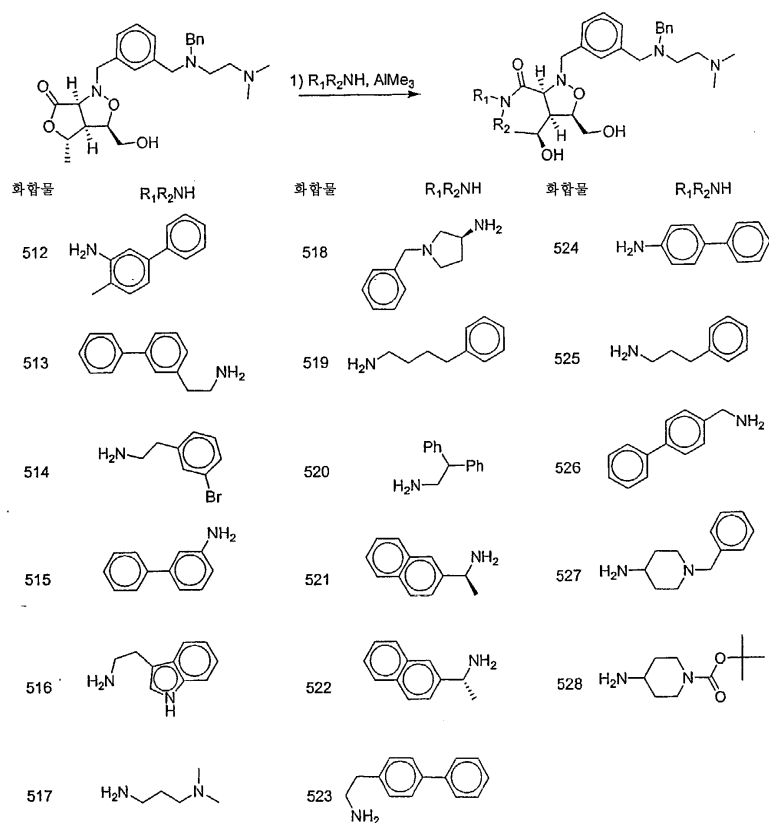
실시예 170에 기재된 방법에 따라 화합물 498 내지 511을 합성하였다. 화합물 498 내지 511에 대한 MS 데이터를 하기 표에 나타내었다.

MS (ESI(+)) m/e		MS (ESI(+)) m/e	
화합물	(M+H) ⁺	화합물	(M+H) ⁺
498	---	505	587.41
499	627.15	506	607.68
500	642.37 (M + HCl)	507	621.41
501	627.74	508	621.39
502	573.39	509	627.46
503	---	510	---
504	621.29	511	635.07

[1621]

[1622]

실시예 206



[1623]

[1624]

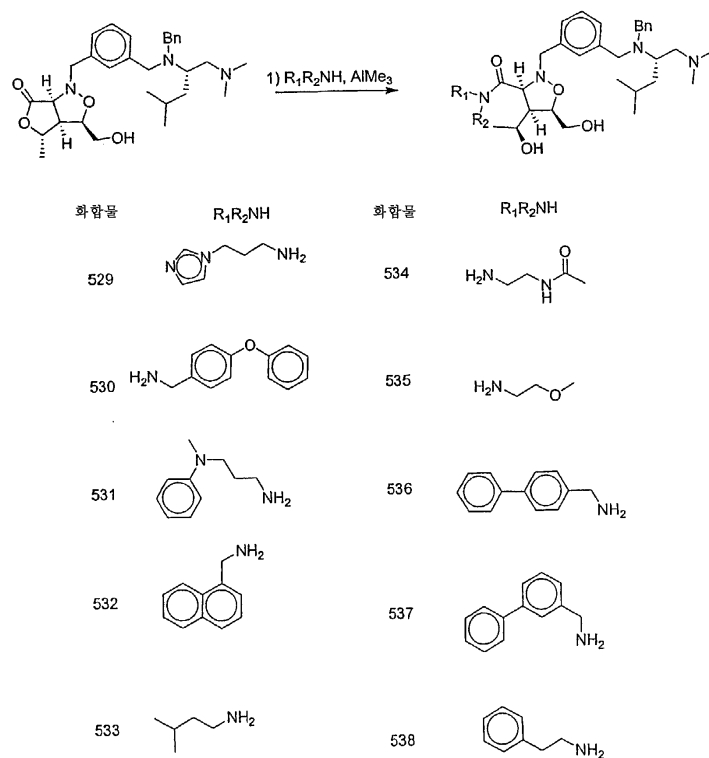
실시예 149 및 실시예 177의 부분 F에 기재된 방법에 따라 화합물 512 내지 528을 합성하였다. 화합물 512 내지 528에 대한 MS 데이터를 하기 표에 나타내었다.

MS (ESI(+)) m/e		MS (ESI(+)) m/e	
화합물	(M+H) ⁺	화합물	(M+H) ⁺
512	637.57	521	625.51
513	651.62	522	625.67
514	653.57	523	651.68
515	623.68	524	623.68
516	614.83	525	590.14
517	556.64	526	637.65
518	630.67	527	644.66
519	603.67	528	654.68
520	651.17		

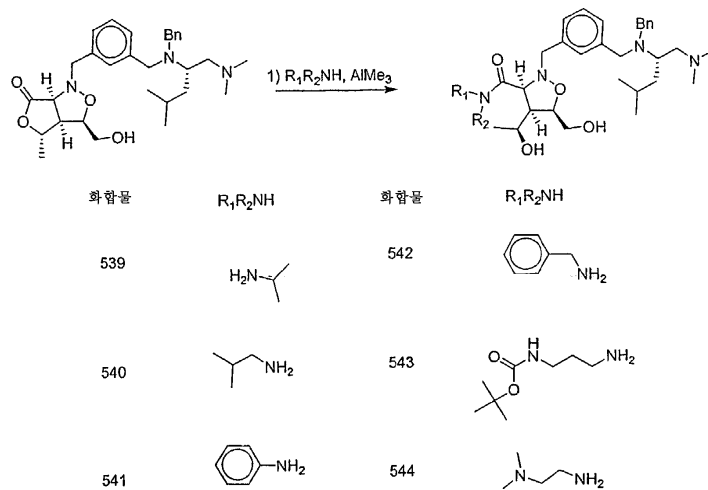
[1625]

[1626]

실시예 207



[1627]



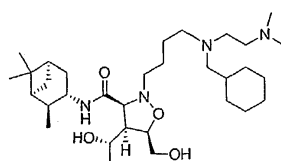
[1628]

[1629]

실시예 149 및 실시예 177의 부분 F에 기재된 방법에 따라 화합물 529 내지 544를 합성하였다. 화합물 529 내지 544에 대한 MS 데이터를 하기 표에 나타내었다.

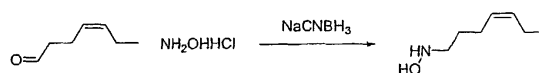
화합물	MS (ESI(+)) m/e	화합물	MS (ESI(+)) m/e
	(M+H) ⁺		(M+H) ⁺
529	635.74	537	693.72
530	709.72	538	631.71
531	674.75	539	569.67
532	667.71	540	583.67
533	597.74	541	603.67
534	----	542	617.71
535	585.68	543	684.74
536	693.33	544	598.65

실시예 208



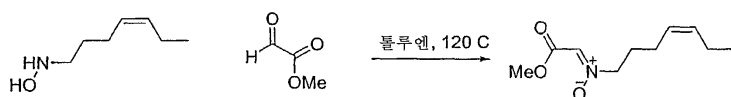
553

부분 A.



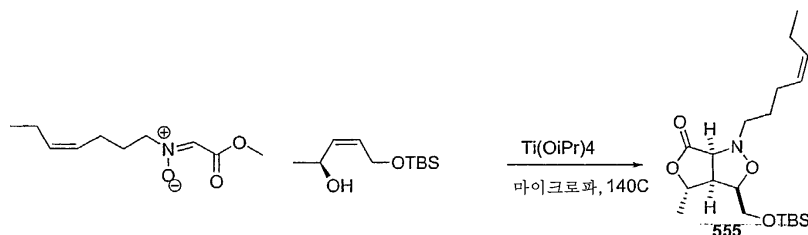
MeOH-THF (3:1, 16 mL) 중 4-헵탄알 (3.2 g)의 용액에 히드록실아민 히드로클로라이드 (2.6 g, 4 mL) 수용액을 한번에 첨가하였다. 6 N KOH로 pH를 9로 조정하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였고, 그 후 TLC에 의해 알데히드가 사라진 것으로 관찰되었다. NaBH₃CN (3.6 g, 2 eq) 첨가를 완료한 후, MeOH 중 HCl (20% V/V)을 사용하여 용액의 pH를 2 내지 3으로 조정하고, 용액을 밤새 교반하였다. 이어서, 2 N KOH를 사용하여 용액의 pH를 11로 조정하였다. 층을 분리하고, 수층을 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 백색 액체로 목적 히드록실아민 (3 g)을 수득하였다.

부분 B.



히드록실 아민 (0.9 g) 및 메틸 글리옥실레이트 에스테르 (0.6 g)를 톨루엔 (10 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 3시간 동안 120°C로 가열하였다. 다음 단계를 위해 혼합물을 6 mL로 농축하였다.

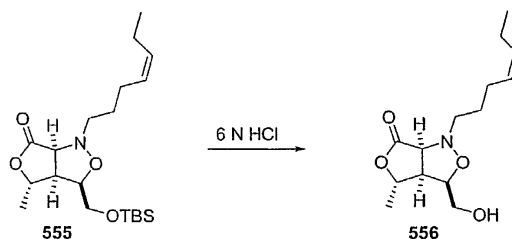
부분 C.



니트론 에스테르 (0.4 g, 2 mmol) 및 TBS 알릴 알콜 (0.5 g, 2 mmol) 및 티타늄 이소프로폭시드 (0.9 g, 3 mmol)를 마이크로파 반응 바이알에 넣었다. 혼합물을 마이크로파 하에서 15분 동안 140°C로 가열하였다. 혼합

물을 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 농축하였다. 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피 (헥산, 헥산 중 10% EtOAc)하여 부분적으로 순수한 생성물 300 mg을 수득하였다.

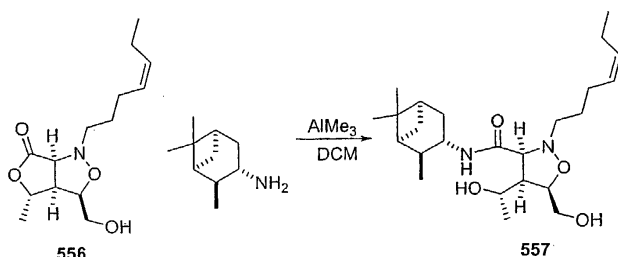
[1642] 부분 D



[1643]

[1644] 이속사줄리딘을 THF (14 mL) 중에 용해시켰다. 6 N HCl (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고, 여과하고, 농축하여 목적 생성물 0.2 g을 수득하였다

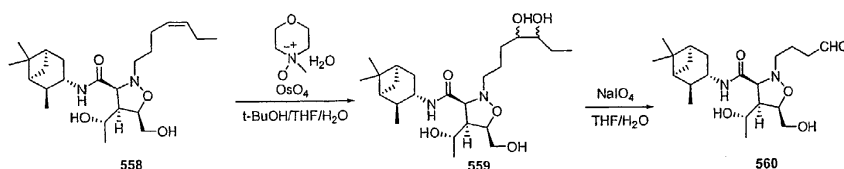
[1645] 부분 E.



[1646]

[1647] 이소피노캄페일아민 (0.6 g, 4 mmol)을 무수 CH₂Cl₂ (3 mL) 중에 용해시키고, Al(Me)₃ (2 M, 4 mmol)을 용액에 적가하였다. 용액을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 출발 락톤 (0.7 g, 3 mmol)을 무수 CH₂Cl₂ (3 mL) 중에 용해시키고, 생성된 용액을 아민 및 Al(Me)₃ 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 CH₂Cl₂ (60 mL)로 희석하였다. 로셀 염의 포화 용액 (5 mL)을 첨가하고, 두 층을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 유기층을 수층으로부터 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 정제하여 조 생성물 400 mg을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피로 조 물질을 정제하여 (실리카 겔, 헥산 중 50% EtOAc) 목적 생성물 260 mg을 수득하였다.

[1648] 부분 F.



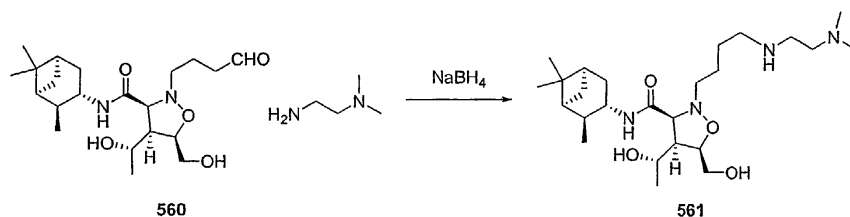
[1649]

[1650] 2-메틸-2-프로판올 (6 mL), THF (3 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 화합물 558 (0.25 g, 0.59 mmol)의 용액에 NMO (0.1 g, 1.5 eq)를 첨가하고, OsO₄ (0.37 mL, 2-메틸-2-프로판올 중 2.5 % 용액)를 적가하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 3 mL로 농축하고, CH₂Cl₂, 염수 및 10% Na₂S₂O₃ 용액으로 희석하고, CH₂Cl₂ (2x)로 추출하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 회백색 폼으로 농축하였다. 상기 물질을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1651] 상기 회백색 폼을 10:1 THF/H₂O (6 mL THF, 0.6 mL H₂O) 중에 용해시켰다. 소듐 페리다오트 (0.19 g)를 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂, 염수 및 10%

Na₂S₂O₃ 용액으로 희석하고, CH₂Cl₂ (2x)로 추출하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 농축하여 회백색 폼을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼 (실리카: 20 g SG60, 용매: 80% EtOAc/헥산)으로 정제하여 백색 고체 생성물 0.12 g을 수득하였다.

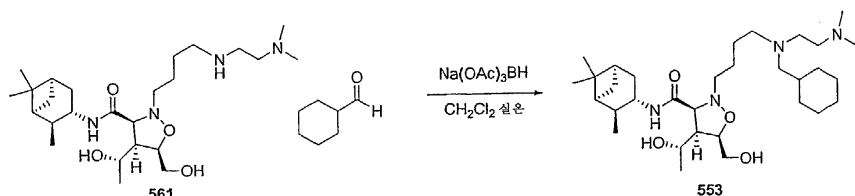
[1652] 부분 G.



[1653]

[1654] MeOH (2 mL) 중 화합물 560 (0.1 g, 0.3 mmol)의 용액에 *N,N*-디메틸에탄-1,2-디아민 (0.030 g, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. NaBH₄ (0.01 g, 0.3 mmol)를 한번에 첨가하고, 반응을 추가 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 아세트산 (10 μL)을 첨가하여 반응을 켜고, 반응물 용액을 0.5 mL로 농축하였다. 이어서, 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 포화 NaHCO₃를 첨가하고, 혼합물을 CH₂Cl₂ (2x)로 추출하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 농축하여 목적 생성물 (100 mg)을 수득하였다.

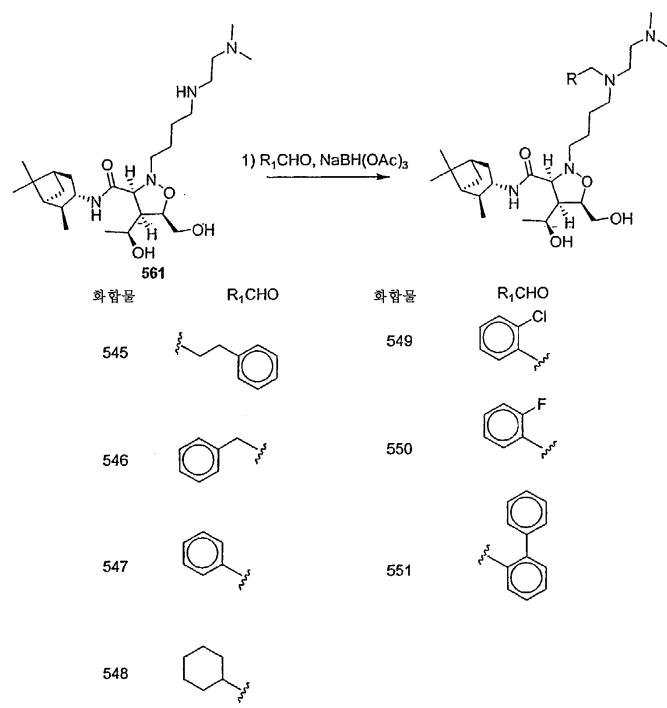
[1655] 부분 H.



[1656]

[1657] 화합물 561 (15 mg)을 무수 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, 시클로헥산카르브알데히드 (7 mg)를 첨가하였다. 상기 용액을 15분 동안 교반하고, 이 때 반응 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (17 mg)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물에 메탄올 (0.5 mL)을 첨가하고, 상기 용액을 염기 (중탄산암모늄-아세트오니트릴) 구배를 이용하여 HPLC 상에서 직접 정제하였다. 목적 분획물을 합하고, 냉동 및 동결건조하여 목적 생성물 7 mg을 수득하였다. MS (ESI(+)) *m/e* 565.75 (M+H)⁺.

[1658] 실시예 209



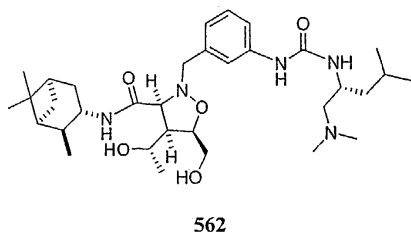
[1659]

[1660] 실시예 207에 기재된 방법에 따라 화합물 545 내지 551을 합성하였다. 화합물 545 내지 551에 대한 MS 데이터를 하기 표에 나타내었다.

MS (ESI(+)) m/e		MS (ESI(+)) m/e	
화합물	(M+H) ⁺	화합물	(M+H) ⁺
545	587.74	549	---
546	573.71	550	---
547	559.67	551	---
548	565.76		

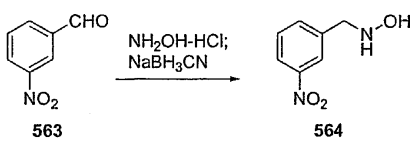
[1661]

[1662] 실시예 210



[1663]

[1664] 부분 A.

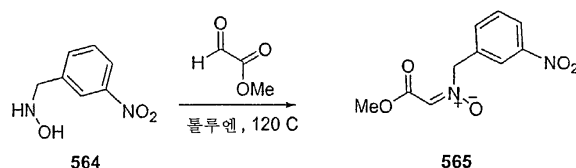


[1665]

[1666] MeOH-THF (3:1, 400 mL) 중 3-니트로벤질알데히드 (20 g)의 용액에 히드록실아민 수용액 (물 60 mL 중 13 g)을 한번에 첨가하였다. KOH (6 N)로 pH를 11로 조정하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, NaBH₃CN (17g, 2 eq)를 첨가하고, 용액을 MeOH 중 HCl (20 V/V)을 사용하여 pH 2 내지 3으로 산성화하였다. 소량의 메탄올 중 HCl 용액을 첨가하여 반응 동안 반응 용액의 pH를 3으로 유지시켰다. 혼합물을 12시간 동안 교반하였

다. 메탄올 중 HCl 용액을 첨가하여 pH를 3으로 유지하였다. 추가 8시간 후에, 용액을 KOH (2 N) 수용액으로 pH 11로 염기성화하고, CH₂Cl₂로 추출하고 (3번), MgSO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 화합물 564 (20 g, 91%)를 수득하였다.

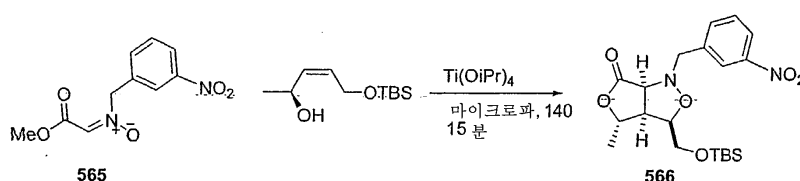
[1667] 부분 B.



[1668]

[1669] 화합물 564 (7 g) 및 글리옥실레이트 에스테르 (4 g)을 톨루엔 100 mL 중에 용해시켰다. 혼합물을 교반하면서 120°C로 가열하였다. 3시간 후, 용매를 15 mL까지 증발시켰다. 상기 용액을 부분 C에 직접 사용하였다.

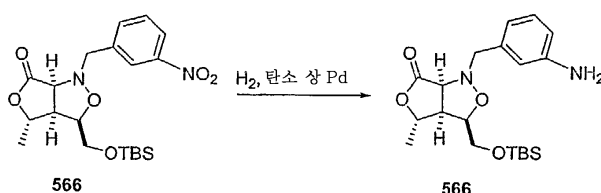
[1670] 부분 C.



[1671]

[1672] 화합물 565 (부분 A로부터의 5 mL) 용액을 마이크로파 튜브에 첨가하였다. 알릴 알콜 (1 g) 및 Ti(OiPr)₄ (2 g)를 첨가하였다. 이어서, 마이크로파 튜브를 140°C에서 15분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 조 혼합물을 에틸 아세이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 농축하였다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (실리카 겔, 헥산 중 0% EtOAc) 화합물 566, 0.8 g을 수득하였다.

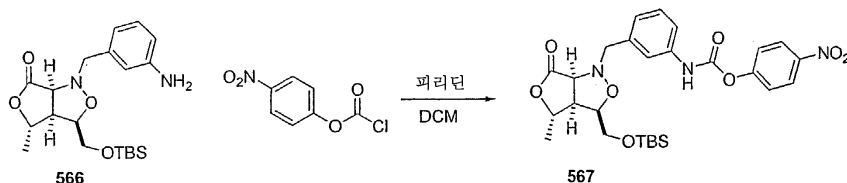
[1673] 부분 D.



[1674]

[1675] 화합물 566 (1 g)을 MeOH (10 mL) 중에 용해시켰다. 반응 용액을 N₂로 퍼징하고, 탄소 상 팔라듐 (10%, 0.7 g)을 첨가하고, 반응 플라스크에 H₂ 충전 풍선을 부착하였다. 반응을 실온에서 45분 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트의 짧은 플러그를 통해 여과하였다. 셀라이트 플러그를 EtOAc 2 분획으로 세척하였다. 유기 용액을 합하고, 농축하여 조 생성물 0.9 g을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산, 헥산 중 30% EtOAc)하여 화합물 566, 0.8 g을 수득하였다.

[1676] 부분 E.

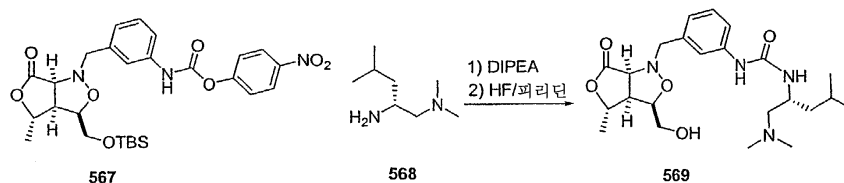


[1677]

[1678] p-니트로페닐 클로로포르메이트 (300 mg)를 CH₂Cl₂ (2 mL) 중에 용해시켰다. 반응 용액에 피리딘 (0.1 mL)을 첨가하였다. 생성된 백색 슬러리를 0°C로 냉각하고, CH₂Cl₂ (1 mL) 중 화합물 566 (450 mg)의 용액을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 물 및 염수로 세

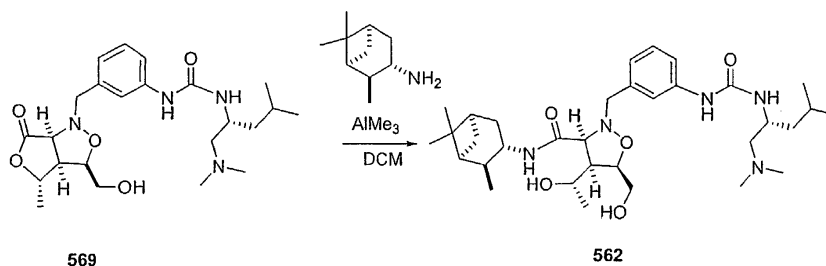
적하고, MgSO_4 로 건조하고, 농축하여 조물질 567 (0.65 g)을 수득하였다. 추가 정제 없이 상기 물질을 부분 E에 사용하였다.

부분 E.



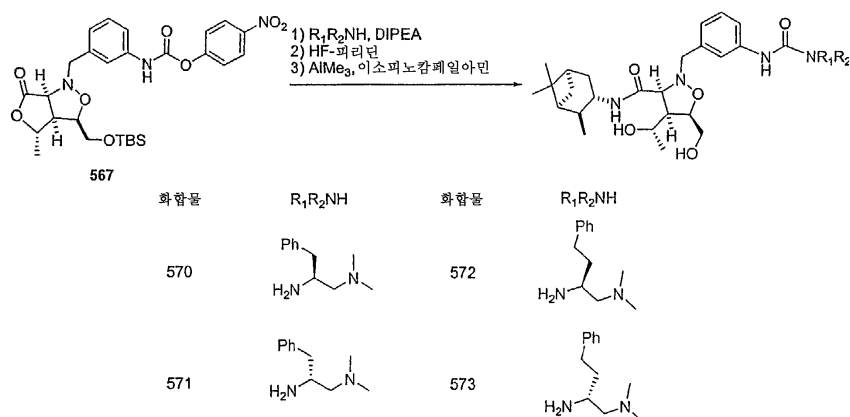
화합물 567 (20 mg)을 CH_2Cl_2 (1 mL)에 용해시켰다. 반응 용액에 화합물 568 (10 mg) 및 DIPEA (10 μL)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축하고, 무수 THF 1 mL 중에 재용해시켰다. HF/피리딘 (150 μL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. TMSOMe (1.5 mL)를 첨가하여 반응물을 킨칭하고, 혼합물을 농축하였다. HPLC를 이용하여 조 물질을 정제하여 화합물 569 (15 mg)를 수득하였다.

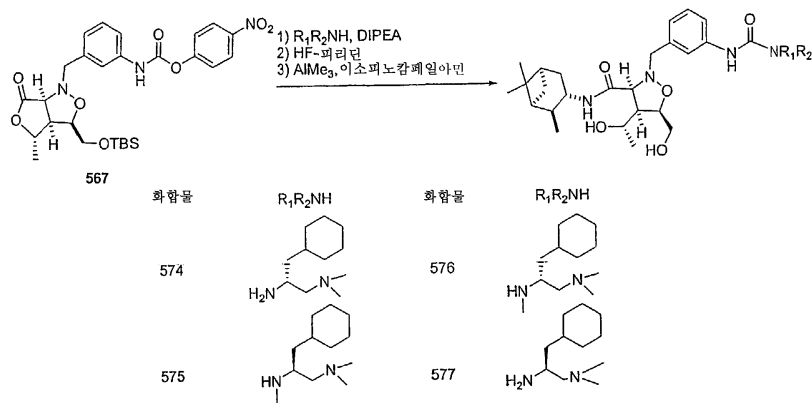
부분 F.



이소피노캄페일아민 (5 mg)을 무수 CH_2Cl_2 (1 mL) 중에 용해시켰다. AlMe_3 (2 M, 20 μL)을 반응 용액에 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응 용액에 화합물 569 (무수 CH_2Cl_2 (1 mL) 중 7 mg)의 용액을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, CH_2Cl_2 (25 mL)로 희석하였다. 로셀 염의 포화 수용액 (5 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 유기층을 수층으로부터 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하여 조 생성물 (10 mg)을 수득하였다. 조 물질을 HPLC로 정제하여 화합물 562 (3 mg)를 수득하였다. MS (ESI(+)) m/e 602.45 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

실시예 211





[1687]

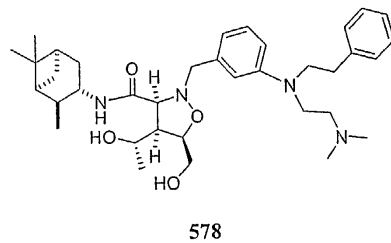
[1688] 실시예 208에 기재된 방법에 따라 화합물 570 내지 577을 합성하였다. 화합물 570 내지 577에 대한 MS 데이터를 하기 표에 나타내었다.

MS (ESI(+)) m/e		MS (ESI(+)) m/e	
화합물	(M+H) ⁺	화합물	(M+H) ⁺
570	636.73	574	642.49
571	636.41	575	656.5
572	650.42	576	656.5
573	650.44	577	642.7

[1689]

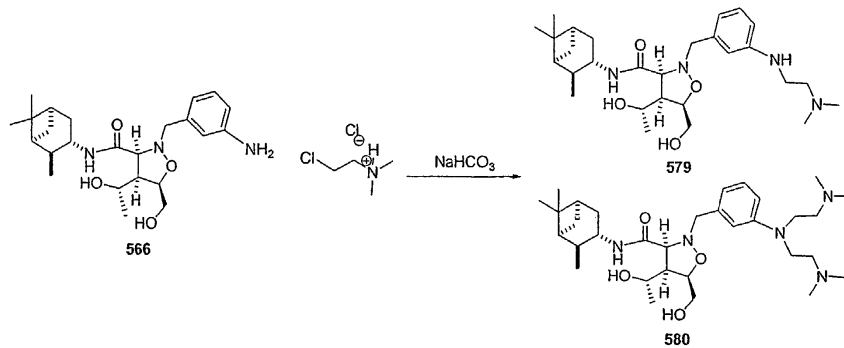
[1690]

실시예 212



[1691]

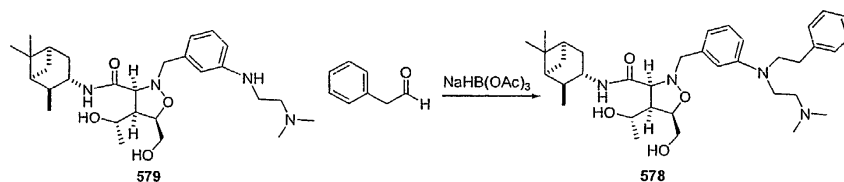
[1692] 부분 A.



[1693]

[1694] 중탄산나트륨 (200 mg), 2-클로로-N,N-디메틸에탄아민 (200 mg)을 N_2 하에서 EtOH (1 mL) 중 화합물 566 (200 mg)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하여 조 생성물 300 mg을 수득하였다. HPLC를 이용하여 조 생성물을 정제하여 화합물 568 (20 mg) 및 567 (90 mg)을 수득하였다.

[1695] 부분 B.

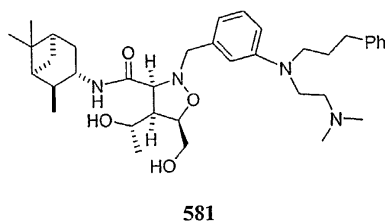


[1696]

[1697] 화합물 579 (15 mg), 페닐 아세트알데히드 (11 mg) 및 NaBH(OAc)₃ (20 mg)을 N₂ 하에서 무수 THF 중에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 용액을 HPLC 상에서 직접 정제하여 화합물 578 (4 mg)을 수득하였다. MS (ESI(+)) 607.74 m/e (M+H)⁺.

[1698]

실시예 213

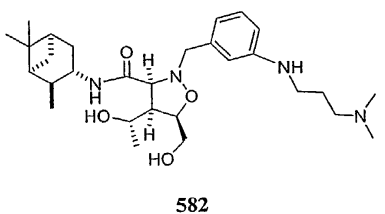


[1699]

[1700] 페닐 아세트알데히드 대신 3-페닐프로판알을 사용하여 실시예 210에 기재된 방법에 따라 화합물 581를 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 621.44 (M+H)⁺.

[1701]

실시예 214

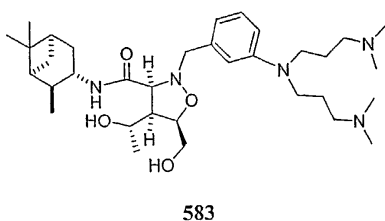


[1702]

[1703] 2-클로로-N,N-디메틸에탄아민 대신 3-클로로-N,N-디메틸프로판아민을 사용하여 실시예 210에 기재된 방법에 따라 화합물 582를 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 517.3 (M+H)⁺.

[1704]

실시예 215

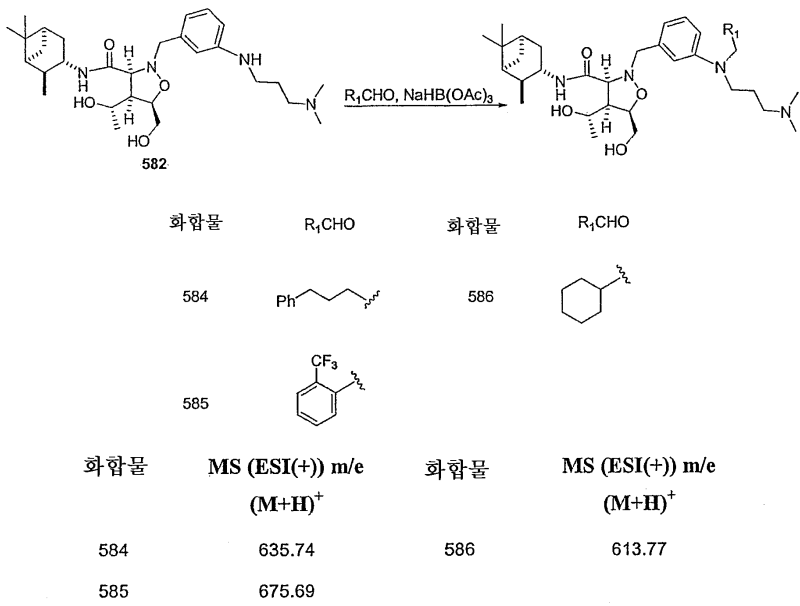


[1705]

[1706] 2-클로로-N,N-디메틸에탄아민 대신 3-클로로-N,N-디메틸프로판아민을 사용하여 실시예 210에 기재된 방법에 따라 화합물 583를 합성하였다. MS (ESI(+)) m/e 602.43 (M+H)⁺.

[1707]

실시예 216



[1708]

[1709]

실시예 217

[1710]

본 발명의 다양한 화합물에 대한 Bcl-2 및 Bcl-xL 결합 친화도 분석 데이터를 하기에 나타냈다. "*****"은 Ki가 0.8 μM 미만을 표시하고, "****"은 Ki가 0.8 내지 6 μM을 표시하고, "***"은 Ki가 6 내지 50 μM을 표시하고, "**"은 Ki가 50 μM 초과를 표시한다. "†"은 Ki가 100 μM 초과를 표시하고, "††"은 Ki가 200 μM 초과를 표시한다. "ND"는 값이 측정되지 않음을 표시한다.

화합물	Bcl-		화합물	Bcl-	
	Bcl-2	XL		Bcl-2	XL
28	**	†	72	**	ND
29	***	†	73	***	ND

[1711]

30	***	††	74	***	ND
31	***	†	75	***	ND
32	***	†	76	***	ND
33	***	††	77	***	ND
34	*	†	78	***	ND
35	*	†	79	***	ND
36	***	††	80	***	ND
37	**	†	97	***	††
38	*	††	99	***	††
39	***	††	100	****	†
40	*	†	101	****	†
41	*	†	102	****	†
42	***	††	103	****	†
43	***	††	104	****	†
44	**	†	105	****	†
45	**	†	106	****	†
46	*	†	107	****	†
47	*	††	108	****	†
48	***	†	109	****	†
49	***	†	110	****	†
50	***	†	111	****	†
51	***	†	112	****	†
52	***	†	113	****	†
55	*	††	114	****	†
56	***	††	115	****	†
57	***	†	116	****	†
58	***	†	117	****	††
59	**	†	118	****	†
60	*	††	119	****	††

[1712]

61	**	†	120	****	††
62	**	††	121	****	††
63	***	†	122	****	††
64	***	†	123	****	†
66	***	ND	124	****	†
68	***	ND	125	****	††
69	***	ND	126	****	†
71	**	ND	127	****	††

화합물	Bcl-2	Bcl-XL	화합물	Bcl-2	Bcl-XL
128	****	†	211	****	†
129	****	††	213	****	†
130	****	††	215	****	†
131	****	†	216	****	†
132	****	††	217	****	†
133	****	†	218	****	†
134	****	†	219	****	†
135	****	††	220	****	†
136	****	†	221	****	†
137	****	†	223	****	†
138	****	†	225	ND	ND
145	****	††	227	ND	ND
146	****	†	229	ND	ND
147	****	††	231	****	†
148	****	†	233	ND	ND
149	****	†	235	****	††
150	****	††	245	****	†
151	****	††	247	****	†
152	****	††	252	****	†

[1713]

153	****	†	253	****	†
154	****	††	260	****	†
155	****	††	263	****	†
156	****	†	264	****	†
165	****	†	266	****	†
166	****	†	268	****	†
174	****	†	270	****	†
181	****	††	272	****	†
183	****	††	276	****	†
185	****	†	278	****	†
188	****	†	280	ND	ND
190	****	†	282	****	††
197	****	†	283	****	††
200	****	†	285	****	†
201	****	†	291	****	†
202	****	†	293	****	†
203	****	†	294	****	†
205	****	†	296	****	†
207	****	†	298	****	††
209	****	†	299	****	†
화합물	Bcl-2	Bcl-XL	화합물	Bcl-2	Bcl-XL
300	****	†	339	****	†
301	****	†	340	****	†
302	****	†	341	****	†
303	****	†	342	****	†
304	****	†	343	****	†
305	****	†	345	****	†
306	****	†	346	****	†
307	****	†	347	****	†

[1714]

308	****	†	348	****	†
309	****	†	349	****	†
310	****	†	350	****	†
311	****	†	351	****	†
312	****	†	352	****	†
313	****	†	353	****	†
314	****	†	354	****	†
315	****	†	355	****	†
316	****	†	356	****	†
317	****	†	357	****	†
318	****	†	358	****	†
319	****	†	359	****	†
320	****	†	360	****	†
321	****	†	361	****	†
322	****	†	362	****	†
323	****	†	363	****	†
324	****	†	364	****	†
325	****	†	365	****	†
326	****	†	366	****	†
327	****	†	367	****	†
328	****	†	368	****	†
329	****	†	369	****	†
330	****	†	370	****	†
331	****	†	371	****	†
332	****	†	372	****	†
333	****	†	373	****	†
334	****	†	374	****	†
335	****	†	375	****	†
336	****	†	376	****	†

[1715]

337	****	†	377	****	†
338	****	†	378	****	†
화합물	Bcl-2	Bcl-XL	화합물	Bcl-2	Bcl-XL
379	****	†	418	****	†
380	****	†	419	****	†
381	****	†	420	****	†
382	****	†	421	****	†
383	****	†	422	****	†
384	****	†	423	****	†
385	****	†	424	****	†
386	****	†	425	****	†
387	****	†	426	****	†
388	****	†	427	****	†
389	****	†	428	****	†
390	****	†	429	****	†
391	****	†	430	****	†
392	****	†	431	****	†
393	****	†	432	****	†
394	****	†	433	****	†
395	****	†	434	****	†
396	****	†	435	****	†
397	****	†	436	****	†
398	****	†	437	****	†
399	****	†	438	****	†
400	****	†	439	***	†
401	****	†	440	****	†
402	****	†	441	****	†
403	****	†	442	****	†

[1716]

404	****	†	443	****	†
405	****	†	444	****	†
406	****	†	445	****	†
407	****	†	446	****	†
408	****	†	447	****	†
409	****	†	448	****	†
410	****	†	449	****	†
411	****	†	450	****	†
412	****	†	451	****	†
413	****	†	452	****	†
414	****	†	453	****	†
415	****	†	454	****	†
416	****	†	455	****	†
417	****	†	456	****	†

화합물	Bcl-2	Bcl-XL	화합물	Bcl-2	Bcl-XL
457	****	†	496	****	†
458	***	†	497	****	†
459	****	†	498	****	†
460	****	†	499	****	†
461	****	†	500	****	†
462	****	†	501	****	†
463	****	†	502	****	†
464	****	†	503	****	†
465	****	†	504	****	†
466	****	†	505	****	†
467	****	†	506	****	†
468	****	†	507	****	†
469	****	†	508	****	†

[1717]

470	****	†	509	****	†
471	****	†	510	****	†
472	****	†	511	****	†
473	****	†	513	***	†
474	****	†	514	***	†
475	****	†	515	****	†
476	****	†	516	**	†
477	****	†	517	**	†
478	****	†	518	**	†
479	****	†	519	***	†
480	****	†	520	***	†
481	****	†	521	***	†
482	****	†	522	***	†
483	****	†	525	**	†
484	****	†	526	****	†
485	****	†	527	**	†
486	****	†	528	**	†
487	****	†	529	**	†
488	****	†	530	***	†
489	****	†	531	***	†
490	****	†	532	***	†
491	****	†	533	***	†
492	****	†	535	**	†
493	****	†	536	***	†
494	****	†	537	***	†
495	****	†	539	**	†

화합물	Bcl-2	Bcl-XL	화합물	Bcl-2	Bcl-XL
540	**	†	571	****	†

542	***	†	572	****	†
543	**	†	573	****	†
545	***	†	574	****	†
546	***	†	575	****	†
547	***	†	576	****	†
548	***	†	577	****	†
549	***	†	578	****	†
550	***	†	582	****	†
551	****	†	583	****	†
552	***	†	584	****	†
553	***	†	585	****	†
562	****	†	586	****	†
570	****	†			

[1720] 실시예 218

[1721] RL 인간 소포림프종 세포주에 대한 세포독성 데이터

[1722] 1) 96-웰 플레이트를 사용하여, 화합물을 9 mM 내지 4 μ M으로 DMSO 중에 계열 희석하였다.

[1723] 2) 분석 플레이트는 0.3%의 최종 DMSO 농도 및 각각의 화합물에 대해 29 μ M 내지 0.013 μ M의 농도로 생성된 30,000개 세포/웰을 함유하는 배지 150 μ l 중에서 샘플을 310배로 희석하여 제조하였다.

[1724] 3) 플레이트를 37°C 및 5% CO₂에서 72시간 동안 인큐베이션시켰다.

[1725] 4) 72시간 후, 알라마르 블루 시약을 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 제조업자의 지시에 따라 판독하였다.

[1726] 본 발명의 다양한 화합물에 대한 RL 세포에 대한 시험관 내 세포독성 데이터를 하기에 나타냈다. "****"은 IC50이 2 μ M 미만을 표시하고, "**"은 IC50이 2 내지 5 μ M을 표시하고, "*"은 IC50이 5 μ M 초과를 표시한다. "nd"는 값이 측정되지 않음을 표시한다.

실시예 Bcl RL 알라마르 블루 실시예 Bcl RL 알라마르 블루

	IC50		IC50
149	**	371	**
166	*	373	**
173	*	374	**
300	***	375	*
301	***	378	**
309	***	379	*
311	**	380	**
312	***	383	**
313	***	384	**
314	***	386	**
316	*	390	*
320	***	391	*
321	***	392	*/*
322	**	393	*
323	*	394	***
324	***	395	*
325	***	396	*
326	**	397	*
327	***	398	*
339	***	399	**
340	**	400	***
346	**	402	***
348	*	404	**
349	***	405	**
351	**	408	**
352	**	412	***
354	***	413	*
355	**	414	**

[1727]

356	*	415	**
357	**	418	**
360	*	420	***
361	**	424	***
362	**	425	***
363	*	428	*
365	***	429	**
366	**	431	*
367	**	432	***
368	**	435	**
369	**	436	*

Bcl RL 알라마르 블루		Bcl RL 알라마르 블루	
실시예	IC50	실시예	IC50
436	*	486	**
437	*	487	**
442	**	488	**
444	**	491	**
447	*	498	*
448	**	502	*
456	*	505	*
465	*	507	*
466	*	562	*
470	*	570	*
471	*	571	*
472	**	572	**
473	*	573	**
474	**	574	**
477	***	575	**

[1728]

480	**	576	**
481	**	577	**
482	***	584	**
483	**	585	**
484	**	586	**
485	**		

[1729]

[1730]

실시예 219

[1731]

인간 췌장암 세포주 Panc1을 사용한 세포사 분석

[1732]

1) 화합물을 96-웰 플레이트에서 9 mM 저장액으로부터 0.004 mM의 최종 농도가 되도록 DMSO 중에 계열 희석하였다.

[1733]

2) 분석 플레이트는 0.3%의 최종 DMSO 농도 및 각각의 화합물에 대해 29 uM 내지 0.13 uM의 화합물 농도로 생성된 10,000개 세포/웰을 함유하는 배지 150 uL 중에서 화합물을 310배로 희석하여 제조하였다.

- [1734] 3) 분석 플레이트를 37℃ 및 5% CO₂에서 72시간 동안 인큐베이션시켰다.
- [1735] 4) 72시간 후, 프로피듐 요오다이드 및 핵스트 (Hoechst) 염료를 제조업자의 지시에 따라 각각의 웰에 첨가하였다.
- [1736] 5) 플레이트를 과장 Ex560/Em650 (프로피듐 요오다이드) 및 Ex360/Em465 (핵스트)의 형광 현미경 상에서 영상화하였다.
- [1737] 6) 메타모र्फ (MetaMorph) 영상화 소프트웨어를 각각의 필드에서 프로피듐 요오다이드 염색된 세포 (죽은 세포)의 수를 핵스트 염색된 세포 (모든 세포)의 수로 나누고 100을 곱한 세포사%를 측정하게 위해 사용하였다.
- [1738] 본 발명의 다양한 화합물에 대한 Panc1 시험관 내 세포 데이터를 하기에 나타냈다. "****"은 IC50이 1.3 μM 미만을 표시하고, "***"은 IC50이 1.3 내지 1.8 μM을 표시하고, "**"은 IC50이 1.8 내지 2.5 μM을 표시하고, "*"은 IC50이 2.5 μM 초과를 표시한다. "nd"는 값이 측정되지 않음을 표시한다.

화합물	Panc1 -Cpt IC50	Panc1 +Cpt IC50	화합물	Panc1 -Cpt IC50	Panc1 +Cpt IC50
89	**	***	387	*	*
90	*	***	389	**	***
91	*	**	390	*	*
96	*	*	391	*	*
149	*	**	392	*	*
160	*	*	393	*	*
166	*	****	394	*	*
300	*	**	395	*	*
301	*	*	396	*	*
303	*	*	399	*	*
305	***	****	402	*	*
306	*	***	412	*	***
307	*	*	413	*	*
309	*	***	414	*	**
310	*	**	415	*	*
311	*	**	416	*	*
312	*	*	417	*	*
313	***	***	418	**	**
314	*	*	421	*	*
316	*	*	422	*	***
317	*	*	423	*	*
318	*	*	424	*	**
319	**	***	425	*	*
320	*	**	426	*	*
321	****	****	427	*	*
325	****	****	428	*	*
339	*	*	430	*	*

[1739]

346	*	*	431	*	*
347	*	*	433	*	*
348	*	*	434	*	*
354	**	***	435	*	*
357	*	*	436	*	*
358	*	*	442	*	*
360	*	*	443	*	*
363	*	*	444	*	*
366	**	**	451	*	*
375	*	*	452	*	*
376	**	***	454	*	*
380	**	***	455	*	*

화합물	Panc1 -Cpt IC50	Panc1 +Cpt IC50	화합물	Panc1 -Cpt IC50	Panc1 +Cpt IC50
462	*	*			
463	*	*	488	*	*
464	*	*	489	*	**
470	*	*	493	*	*
471	*	*	494	*	*
472	*	*	495	*	*
478	*	*	496	*	*
479	**	***	497	*	*
480	*	***	498	*	*
483	*	**	501	**	***
484	*	*	505	*	*
485	**	***	508	*	*
486	*	*	578	*	**
487	*	*	584	*	*

[1740]

[1741]

실시예 217

[1742] 생체 내 분석

[1743] 실시예 166의 화합물 **221**의 효과가 암컷 SCID/NOD 마우스에의 인간 소포럼프중 세포주 RL 이종이식으로 연구되었다. 상기 연구에서, SCID/NOD 암컷 마우스에 RL 세포 (1:1 매트릭셀의 2×10^6 개 세포)를 피하 이식하였다. 평균 종양 크기가 150 mm^3 에 다다른 경우, 동물을 비히클 또는 하기 언급된 투여 레지멘을 사용한 시험 화합물을 받은 처치군 (N=8/군)으로 무작위로 지정하였다. 시험 항목 또는 비히클을 대략 10초 (sec)에 걸쳐 0.1 mL의 용적으로 말단 정맥을 통해 정맥내 (IV) 투여하였다. 동물을 38일 후에 희생시키고, 종양 용적을 비교하였다.

[1744] 마우스: 암컷 SCID/NOD 마우스 n=8/군

[1745] 투여군:

[1746] 1. 화합물 **221** 50 mg/kg 정맥주사 (3일 연속 MTW)

[1747] 2. 화합물 **221** 50 mg/kg 정맥주사 (2일마다 MWF)

- [1748] 3. 화합물 **221** 50 mg/kg 복강내주사 (매일 7 x/주 MTWRFSSu)
- [1749] 4. 비히클 정맥주사 (3일 연속 MTW)
- [1750] 비히클: 0.1 M NaPhO₃ 중 10% 시클로텍스트린 pH 6.0
- [1751] 투여 스케줄:
- [1752] M - 월요일
- [1753] T - 화요일
- [1754] W - 수요일
- [1755] R - 목요일
- [1756] F - 금요일
- [1757] S - 토요일
- [1758] Su - 일요일
- [1759] 약물 투여: 화합물 **221** (pH 6.8)을 대략 20초에 걸쳐 5 ml/kg 또는 마우스 25 g 당 125 ul로 말단 정맥을 통해 정맥주사로 투여하거나, 또는 복강내주사로 복강내 투여하였다.
- [1760] 동물 관찰: 마우스에 인간 소포리프중 세포주 RL (1:1 매트릭셀의 2 x 10⁶개 세포)을 후부 오른쪽다리의 등 쪽에 25 게이지 니들을 사용하여 피하 (SC) 접종하였다. 종양이 대략 150 mm³의 평균 용적에 다다른 경우, 동물을 처치군 중 하나로 무작위로 지정하였다. 동물을 4개의 군 (군 당 n=8 마우스)으로 나누었다. 동물을 투여 후 30분 동안 주의깊게 모니터링하고, 임상 표지에 대해 매일 관찰하였다. 종양 및 체중은 주 당 2 x로 측정되고 기록되었다. 종양 면적은 디지털 캘리퍼스로 매주 2회 측정되었고, 종양 부피는 식 (폭² x 길이)/2로 계산되었다. 비히클 군의 종양 부피가 LACUC 지침에 다다를 때까지 마우스를 주시하였다.
- [1761] 연구 지속기간: 4주 동안 또는 비히클이 3500 mm³에 다다를 때까지 동물에 투여하였다. 상기 시점에서, 생존 동물의 50%가 안락사되고, 종양이 제거되고, 순간 냉동되고, -80℃에서 저장되었다. 남은 50%가 재-성장 및 항-종양 반응의 지속성을 평가하기 위해 사용되었다.
- [1762] 기록
- [1763] 4시간 후 투여:
- [1764] 군 당 4 마우스가 희생
- [1765] 혈액 및 종양 수집
- [1766] 군: 비히클, (MWF) 정맥주사, 매일 복강내주사
- [1767] 24시간 후 투여:
- [1768] 군 당 4 마우스가 희생
- [1769] 혈액 및 종양 수집
- [1770] 군: 비히클, (MWF) 정맥주사, 매일 복강내주사
- [1771] 본 발명의 화합물의 생물학적 활성 분석으로부터의 결과를 도 1에 나타냈다.
- [1772] [참고로 도입]
- [1773] 본원에 인용된 미국 특허 및 미국 특허 출원 공개 모두 참고로 이에 의해 도입되어 있다.
- [1774] [등가물]
- [1775] 당업계의 숙련자는 본원에 기술된 본 발명의 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인지할 것이거나, 또는 단지 통상적 실험을 사용하여 확인할 수 있을 것이다. 상기 등가물은 하기 청구범위에 의해 포함되는 것으로 한

다.

도면의 간단한 설명

도 1은 SCID/NOD 마우스의 RL 종양 이종이식 모델에서의 화합물 221의 효능 연구의 결과를 도시한다.

도면

도면1

