



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년11월22일

(11) 등록번호 10-1331768

(24) 등록일자 2013년11월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 405/12 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01) A61K 31/4418 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7013765

(22) 출원일자(국제) 2006년11월08일

심사청구일자 2011년11월07일

(85) 번역문제출일자 2008년06월05일

(65) 공개번호 10-2008-0066086

(43) 공개일자 2008년07월15일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/043289

(87) 국제공개번호 WO 2007/056341

국제공개일자 2007년05월18일

(30) 우선권주장

60/734,506 2005년11월08일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

WO2005075435 A1

전체 청구항 수 : 총 1 항

심사관 : 나영민

(54) 발명의 명칭 A T P 결합 카세트 수송체의 헤테로사이클릭 조정제

(57) 요 약

본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 조성물은, 낭성 섬유종 횡단막 전도 조절제("CFTR")를 포함하는, ATP-결합 카세트("ABC") 수송체 또는 이의 단편의 조정제로서 유용하다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 사용하여 ABC 수송체 매개 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

밀러 마크

미국 캘리포니아주 92109 샌 디에고 #9 라 콜라 불
러바드 5075

그로텐후이스 페터 데. 요트

미국 캘리포니아주 92130 샌 디에고 라이딩 럿지
로드 4801

베어 브라이언

미국 캘리포니아주 92057 오션사이드 스페너 씨티
5108

맥카티 제이슨

미국 캘리포니아주 92007 카디프 바이 더 씨 캐롤
류 드라이브 2274 어파트먼트 112

추 정글란

미국 캘리포니아주 92130 샌 디에고 쇼어포인트 웨
이 4466

(30) 우선권주장

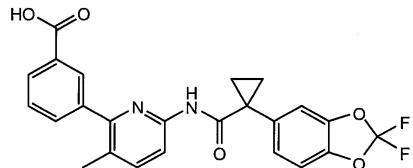
60/754,086 2005년12월27일 미국(US)

60/802,458 2006년05월22일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

명세서

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본원은 2005년 11월 8일자로 출원된 미국 가특허원 제60/734,506호, 2005년 12월 27일자로 출원된 미국 가특허원 제60/754,086호 및 2006년 5월 22일자로 출원된 미국 가특허원 제60/802,458호의 35 U.S.C. § 119하의 이권을 주장하며, 위의 출원 각각의 전체 내용은 본원에서 참조로 인용된다.

기술 분야

[0003] 본 발명은 낭성 섬유종 횡단막 전도 조절제("CFTR")를 포함하는, ATP-결합 카세트("ABC") 수송체 또는 이의 단편의 조정제, 이의 조성을 및 이를 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 조정제를 사용하여 ABC 수송체 매개 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] ABC 수송체는 매우 다양한 약리학적 제제, 잠재적으로 독성인 약제 및 생체이물 뿐만 아니라, 음이온의 수송을 조절하는 막 수송체 단백질 부류이다. ABC 수송체는 이의 특정 활성에 대한 세포의 아데노신 트리포스페이트(ATP)를 결합하고 사용하는 균질한 막 단백질이다. 이러한 수송체중 일부는 화학요법제에 대하여 악성 암세포를 방어하는, 다중 약제 저항성 단백질(MDR1-P 글리코프로테인 또는 다중 약제 저항성 단백질, MRP1과 같은)로서 발견되었다. 이제까지, 48개의 ABC 수송체가 확인되었으며, 이의 서열 확인 및 기능을 기본으로 하여 7개의 부류로 그룹지었다.

[0005] ABC 수송체는 체내에서 다양하고 중요한 생리학적 역할을 조절하고 해로운 환경적 화합물에 대한 방어를 제공한다. 이 때문에, 이는 수송체의 결합과 관련된 질환의 치료에 대한 중요한 잠재적 약제 표적, 표적 세포 외부로의 약제 수송 방지 및 ABC 수송체 활성 조정이 유리할 수 있는 기타 질환의 중재를 나타낸다.

[0006] 일반적으로 질환과 관련된 ABC 수송체 부류의 한 구성원은 cAMP/ATP 매개된 음이온 채널, CFTR이다. CFTR은 흡

수 및 분비 상피 세포(여기서, 이는 막을 가로지른 음이온 플럭스 뿐만 아니라, 기타 이온 채널 및 단백질의 활성을 조절한다)를 포함하는 다양한 세포 유형으로 발현된다. 상피 세포에서, CFTR의 통상의 기능은 호흡 및 소화 조직을 포함한, 전신에 걸쳐 전해질 수송의 유지에 중요하다. CFTR은 각각 6개의 횡단막 나선 및 뉴클레오티드 결합 도메인을 함유하는, 횡단막 도메인의 일렬 반복으로 구성된 단백질을 코드화하는 약 1480개의 아미노산으로 구성된다. 2개의 횡단막 도메인은 채널 활성 및 세포 트래픽킹을 조절하는 다중 인산화 부위를 갖는 큰, 극성의 조절 (R)-도메인에 의해 연결된다.

[0007] 유전자 코드화 CFTR은 확인되어 서열화되어 있다[참조: Gregory, R. J. et al. (1990) Nature 347:382-386; Rich, D. P. et al. (1990) Nature 347:358-362], (Riordan, J. R. et al. (1989) Science 245:1066-1073]. 유전자 결합으로 CFTR에 돌연변이가 발생하여 사람의 가장 일반적인 치명적 유전자 질환인 낭성 섬유종("CF")이 발생한다. 낭성 섬유종은 미국에서 매년 영아 2,500명중 약 1명꼴로 발생한다. 일반적인 미국 인구 중에서, 천만명 이하의 사람들이 외관상의 악영향 없이 결합 유전자의 단일 복사체를 갖고 있다. 대조적으로, CF 관련 유전자의 두 복사체를 갖는 개인은 만성 폐 질환을 포함하는 CF의 치명적인 악화 작용으로 고통받고 있다.

[0008] 낭성 섬유종 환자의 경우, 호흡기 상피에서 내인적으로 발현되는 CFTR 돌연변이는 감소된 첨단(apical) 음이온 분비를 유도하여 이온 및 유체 수송의 불균형을 초래한다. 결과적인 음이온 수송 감소는 폐에서의 점액 축적 강화와 함께 미생물 감염의 원인이 되어 궁극적으로 CF 환자의 사망을 초래한다. 호흡기 질환 외에, CF 환자는 통상적으로 위장 문제 및 이자 기능부전으로 고통받아서 치료받지 않는 경우, 사망에 이르게 된다. 또한, 낭성 섬유증을 앓는 대다수의 수컷은 불임이고 낭성 섬유증을 앓는 암컷 사이에서는 생식능력이 감소한다. CF 관련 유전자의 두 복사체의 심각한 작용과는 대조적으로, CF 관련 유전자의 단일 복사체를 갖는 개인은 콜레라 및 설사로 인한 탈수에 대한 증가된 저항성을 나타내며, 이는 인구 내의 CF 유전자의 상대적으로 높은 빈도수를 설명한다.

[0009] CF 염색체의 CFTR 유전자의 서열 분석으로 다양한 질환 유발 돌연변이가 밝혀졌다(참조: Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863-870; 및 Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). 이제까지, 1000개를 초과하는 CF 유전자의 질환 유발 돌연변이가 밝혀졌다(<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). 가장 우세한 돌연변이는 CFTR 아미노산 서열의 508위치에서의 페닐알라닌의 결손으로, 통상적으로 $\Delta F508-CFTR$ 이라고 한다. 이러한 돌연변이는 낭성 섬유증의 원인의 약 70%에서 발생하며, 심각한 질환과 연관된다.

[0010] $\Delta F508-CFTR$ 의 잔자 508은 초기 단백질이 올바르게 접히는 것을 방지한다. 이로 인하여 돌연변이 단백질이 ER로 진입할 수 없게 되고 혈장 막에 트래픽이 유발된다. 그 결과, 막에 존재하는 채널의 수는 야생형 CFTR을 발현하는 세포에서 관찰되는 것보다 훨씬 적다. 손상된 트래픽킹 외에, 돌연변이는 결합 채널 게이팅을 발생시킨다. 이와 함께, 막 및 결합 게이팅의 채널의 감소된 수는 결합 이온 및 유체 수송을 유도하는 상피를 가로지른 감소된 음이온 수송을 유도한다(참조: Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). 그러나, 연구를 통하여, 막의 $\Delta F508-CFTR$ 의 감소된 수는 야생형 CFTR보다 적기는 하지만 기능적이라는 것이 밝혀졌다(참조: Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning et al., supra; Pasik 및 Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). $\Delta F508-CFTR$ 외에, 결합 트래픽킹, 합성 및/또는 채널 게이팅을 유발하는 CFTR의 기타 질환 유발 돌연변이는 상향 또는 하향 조절되어 음이온 분비를 변경하고 질환 진행 및/또는 중증도를 개질시킬 수 있을 것이다.

[0011] CFTR이 음이온 외에 다양한 분자를 수송하지만, 이러한 역할(음이온 수송)은 상피를 가로지른 이온 및 물의 수송의 중요한 메카니즘의 하나의 요소를 나타낸다. 기타의 요소는 클로라이드를 세포로 흡수시키는 역할을 하는, 상피 Na^+ 채널, ENaC, $Na^+/2Cl^-/K^+$ 공수송체, Na^+-K^+ -ATPase 펌프 및 기저측부 막 K^+ 채널을 포함한다.

[0012] 이들 요소는 함께 이의 선택적인 발현 및 세포 내에서의 위치를 통하여 상피를 가로질러 직접 수송을 달성하는 작용을 한다. 클로라이드 흡수는 첨단 막 위에 존재하는 ENaC 및 CFTR, 및 세포의 기저측부 표면 위에 발현된 Na^+-K^+ -ATPase 펌프 및 Cl^- 채널의 협조 활성에 의해 발생한다. 구경 측면으로부터 클로라이드의 제2 활성 수송은 세포내 클로라이드의 축적을 유도하고, 이는 이어서 Cl^- 채널을 통하여 세포를 수동적으로 방치하여 백터 수송을 유발한다. 기저측부 표면상 $Na^+/2Cl^-/K^+$ 공수송체, Na^+-K^+ -ATPase 펌프 및 기저측부 막 K^+ 채널과 구경 측면상 CFTR의 배열은 구경 측면상 CFTR을 통한 클로라이드의 분비에 협조한다. 물은 대체로 활성적으로 자체 수송되지 않기 때문에, 상피를 가로지른 이의 유동은 나트륨 및 클로라이드의 멀크 유동에 의하여 발생된 작은 상피통과 삼투압 구배에 좌우된다.

- [0013] 낭성 섬유증 외에, CFTR 활성의 조정은 CFTR의 돌연변이에 의해 직접 유발되지 않은 기타 질환, 예를 들면, CFTR에 의해 매개된 분비 질환 및 기타 단백질 결합 질환에 유리할 수 있다. 이를 질환은 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 안구 건조 질환 및 스외그렌 증후군(Sjogren's syndrome)을 포함한다.
- [0014] COPD는 진행성이나 완전히 가역성은 아닌 기류 한계를 특징으로 한다. 기류 한계는 점액 과다분비, 공기종 및 세기관지염으로 인한 것이다. 돌연변이 또는 암생형 CFTR의 활성체는 COPD에서 공통적인 점액 과다분비 및 손상된 점액섬모청소의 잠재적 치료를 제공한다. 구체적으로, CFTR을 가로지른 음이온 분비를 증가시켜 기도 표면 액체로의 유체 수송을 용이하게 함으로써 점액 및 죄적화된 섬모주위액 점도를 수화시킬 수 있다. 이는 강화된 점액섬모청소 및 COPD와 관련된 증상 감소를 유도할 것이다. 안구 건조 질환은 눈물 생성 감소 및 비정상적인 눈물막 지질, 단백질 및 점액소 프로파일을 특징으로 한다. 안구 건조의 원인은 다수 존재하며, 이중 일부는 연령, 라식 시술, 관절염, 투약, 화학적/열적 화상, 알레르기 및 질환, 예를 들면, 낭성 섬유증 및 스외그렌 증후군을 포함한다. CFTR을 통한 음이온 분비 증가는 안구를 둘러싼 각막 상피 세포 및 분비선으로부터의 유체 수송을 강화시켜 각막 수화를 증가시킬 것이다. 이는 안구 건조 질환과 관련된 증상을 완화시키는 데 도움이 될 것이다. 스외그렌 증후군은 면역계가 눈, 입, 피부, 호흡기 조직, 간, 질 및 창자를 포함한 신체를 통하여 습기 생성선을 공격하는 자가면역 질환이다. 증상은 안구, 입 및 질 건조 뿐만 아니라 폐 질환을 포함한다. 질환은 또한 류마티스성 관절염, 전신 루푸스, 전신 경화증 및 다발성근염/피부근육염과 관련된다. 결합 단백질 트래픽킹이 질환을 유발한다고 여겨지며, 이 때문에 치료 선택이 제한된다. CFTR 활성의 조정제는 질환에 의해 고통받는 다양한 장기를 수화시키고 관련 증상을 상승시키는 데 도움이 될 수 있다.
- [0015] 위에서 논의한 바와 같이, ΔF508-CFTR의 508 잔기의 결손은 초기 단백질이 바르게 접히는 것을 방지하여 이러한 돌연변이 단백질이 ER로 진입하지 못하게 하고 혈장 막에 트래픽을 발생시키도록 한다고 여겨진다. 그 결과, 성숙 단백질의 불충분한 양이 혈장 막에 존재하게 되고, 상피 조직 내의 클로라이드 수송이 현저히 감소된다. 사실상, ER 기계에 의한 ABC 수송체의 결합 ER 처리의 이러한 세포내 현상은 CF 질환 뿐만 아니라 광범위한 기타 격리된 유전 질환에 대해서도 근본적인 기본인 것으로 나타났다. ER 기계가 기능부전될 수 있는 두 가지 방법은 단백질의 ER 전파에 대한 커플링의 손실로 분해를 유도하거나, 이러한 결합/기능부전된 단백질의 ER을 축적시키는 것이다[참조: Aridor M., et al., *Nature Med.*, 5(7), pp 745- 751 (1999); Shastry, B.S., et al., *Neurochem. International*, 43, pp 1-7 (2003); Rutishauser, J., et al., *Swiss Med Wkly*, 132, pp 211-222 (2002); Morello, JP et al., *TIPS*, 21, pp. 466- 469 (2000); Bross P., et al., *Human Mut.*, 14, pp. 186-198 (1999)]. ER 기능부전의 제1 부류와 관련된 질환은 낭성 섬유증(위에서 논의된 바와 같이 잘못접힌 ΔF508-CFTR로 인함), 유전성 폐기종(a1-안티트립신으로 인함; Piz 변종 아님), 유전성 혈색소침착증, 응고-섬유소용해 결핍증, 예를 들면, 단백질 C 결핍, 1형 유전성 맥관부종, 지질 처리 결핍증, 예를 들면, 가족성 고콜레스테롤혈증, 1형 킬로미크론혈증, 무베타지방단백혈증, 리소솜 저장 질환, 예를 들면, I세포병/가성 혈리병, 점액다당질증(리소솜 처리 효소로 인한 것), 샌드호프/테이-사크스(Sandhof/Tay-Sachs)(β-헥소사마니다제로 인한 것), II형 크리글러-나자르(UDP-글루쿠로닐-시알릭-트랜스퍼라제로 인한 것), 다발생내분비장애/고인슐린혈증, 당뇨병(인슐린 수용체로 인한 것), 라론 왜소증(성장 호르몬 수용체로 인한 것), 미엘로페옥시다제 결핍증, 일차성 부갑상선저하증(프레프로파라티로이드 호르몬으로 인한 것), 흑색종(티로시아제로 인한 것)이다. ER 기능부전의 후자의 부류와 관련된 질환은 1형 글리칸분해 CDG, 유전성 폐기종 (a1 안티트립신(Piz 변종)으로 인한 것), 선천성 갑상선기능항진증, 불완전골생성증(I, II, IV형 프로콜라겐으로 인한 것), 유전성 저섬유소원혈증(섬유소원으로 인한 것), ACT 결핍증(a 1-안티카모트립신으로 인한 것), 요붕증(DI), 신경 골단성 요봉증(바소프레신 호르몬/V2-수용체로 인한 것), 신원성 요봉증(아쿠아포린 II로 인한 것), 샤르코-마리 투쓰 증후군(말초 수초 단백질 22로 인한 것), 폐리자에우스-메르츠바허 병, 신경퇴행성 질환, 예를 들면, 알츠하이머 병(βAPP 및 프레세닐린으로 인한 것), 파킨슨 병, 근위축성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 핏크 병, 몇 가지 폴리글루타민 신경 장애, 예를 들면, 헌팅턴병, I형 척수소뇌실조증, 척추 및 구근 근위축증, 치상 핵적핵담창구시상하핵 위축증 및 근긴장성 이양증 뿐만 아니라, 해면양 뇌증, 예를 들면, 유전성 크로이펠트-야콥 병(프리온 단백질 처리 결함으로 인한 것), 파브리 병(리소솜 α-갈اكتоз이다제 A로 인한 것) 및 스트라우슬러-샤인커 증후군(Prp 처리 결함으로 인한 것)이다.
- [0016] CFTR 활성의 상향 조절 외에, CFTR 조절제에 의한 음이온 분비를 감소시키는 것은 상피 물 수송이 분비촉진물 활성화 클로라이드 수송으로 인하여 크게 증가하는, 분비성 설사의 치료에 유리할 수 있다. 메카니즘은 cAMP의 상승 및 CFTR의 자극을 수반한다.
- [0017] 설사의 다수 원인이 존재하지만, 과도한 클로라이드 수송으로 발생된 설사 질환의 주요 결과는 모두에 대하여

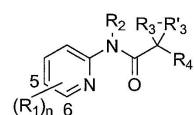
공통적이고 탈수, 산성증, 손상된 성장 및 사망을 포함한다.

- [0018] 급성 및 만성 설사는 전세계 다수 지역에서 주요 의학적 문제를 나타낸다. 설사는 영양실조의 중요한 인자이자 5세 미만의 유아의 주요 사망 원인이다(한해 5,000,000명 사망).
- [0019] 분비성 설사는 또한 후천성 면역 결핍증(AIDS) 및 만성 염증성 장 질환(IBD) 환자의 위험한 상태이다. 산업화 국가로부터 개발 도상국에 이르기까지 매년 16백만의 여행자들이 설사를 나타내며, 설사의 중증도 및 증례 수는 여행국 및 지역에 따라 다양하다.
- [0020] 스코어(scour)로도 공지된, 축사 동물 및 애완동물, 예를 들면, 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 및 개의 설사 또한 이들 동물의 사망의 주요 원인이다. 설사는 이유 및 물리적 이동 뿐만 아니라, 다양한 박테리아 또는 바이러스성 감염에 대한 반응과 같은 어떠한 주요 전이로부터라도 발생될 수 있으며, 일반적으로 동물 일생의 처음 몇 시간 내에 발생한다.
- [0021] 대부분의 일반적인 설사를 유발하는 박테리아는 K99 필루스 항원을 갖는 장독소생성 대장균(enterotoxigenic E-coli; ETEC)이다. 설사의 일반적 바이러스성 원인은 로타바이러스 및 코로나바이러스를 포함한다. 기타 감염 인자는 특히 크립토스포리듐(cryptosporidium), 기아르디아 람블리아(giardia lamblia) 및 살모넬라(salmonella)를 포함한다.
- [0022] 로타바이러스 감염의 증상은 물변, 탈수 및 혀약을 포함한다. 코로나바이러스는 신생 동물의 보다 심각한 질환을 유발하고, 로타바이러스 감염보다 사망률이 높다. 그러나, 종종 어린 동물은 한번에 1종이 넘는 바이러스 또는 바이러스와 박테리아성 미생물의 조합물로 감염될 수 있다. 이는 질환의 중증도를 크게 증가시킨다.
- [0023] 따라서, 포유동물의 세포막에서의 ABC 수송체의 활성을 조절하는 데 사용될 수 있는, ABC 수송체 활성의 조정제 및 이의 조성물이 요구된다.
- [0024] ABC 수송체 활성의 이러한 조정제를 사용하는 ABC 수송체 매개 질환의 치료방법이 요구된다.
- [0025] 포유동물의 생체외 세포 막에서 ABC 수송체 활성을 조정하는 방법이 요구된다.
- [0026] 포유동물의 세포막에서 CFTR의 활성을 조정하는 데 사용될 수 있는 CFTR 활성의 조정제가 요구된다.
- [0027] CFTR 활성의 이러한 조정제를 사용하는 CFTR 매개 질환의 치료방법이 요구된다.
- [0028] 포유동물의 생체외 세포막에서 CFTR 활성을 조정하는 방법이 요구된다.

발명의 요약

- [0030] 본 발명에 이르러, 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 조성물이 ABC 수송체 활성의 조정제로서 유용한 것으로 밝혀졌다. 당해 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

화학식 I



[0031]

위의 화학식 I에서,

[0032]

R₁, R₂, R₃, R'₃, R₄ 및 n은 본원에서 정의한 바와 같다.

[0033]

당해 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물은, 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 낭성 섬유증, 유전성 폐기종, 유전성 혈색소침착증, 응고-섬유소용해 결핍증, 예를 들면, 단백질 C 결핍증, 1형 유전성 맥관부종, 지질 처리 결핍증, 예를 들면, 가족성 고콜레스테롤혈증, 1형 킬로미크론혈증, 무베타지방단백혈증, 리소솜 저장 질환, 예를 들면, I-세포병/가성 혈리병, 점액다당질증, 샌드호프/테이-사크스, II형 크리글러-나자르, 다발생내분비장애/고인슐린혈증, 당뇨병, 라론 왜소증, 미엘로페옥시다제 결핍증, 일차성 부갑상선저하증, 흑색종, 1형 글리칸분해 CDG, 유전성 폐기종, 선천성 갑상선기능항진증, 불완전골생성증, 유전성 저섬유소원혈증, ACT 결핍증, 요붕증(DI), 신경골단성 요붕증, 신원성 요붕증, 샤르코-마리 투쓰 증후군, 폐리자에우스-메르츠바허 병, 신경퇴행성 질환, 예를 들면, 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 근위축성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 꽙크 병,

몇 가지 폴리글루타민 신경계 장애 예를 들면, 헌팅تون 병, I형 척수소뇌실조증, 척추 및 구근 근위축증, 치상핵적핵담창구시상하핵 위축증 및 근긴장성 이양증 뿐만 아니라, 해면뇌병증, 예를 들면, 유전성 크로이펠트-야콥 병, 파브리 병, 스트라우슬러-샤인커 증후군, COPD, 안구 건조증 및 스외그렌 병을 포함하는 다양한 질환, 장애 또는 상태의 중증도를 치료하거나 완화시키기에 유용하다.

발명의 상세한 설명

[0035] 정의

본원에서 사용된 바와 같이, 달리 지시되지 않는 한 다음 정의가 적용된다.

[0037] 본원에서 사용된 용어 "ABC 수송체"는 하나 이상의 결합 도메인을 포함하는 ABC 수송체 단백질 또는 이의 단편(여기서, 단백질 또는 이의 단편은 생체내 또는 시험관내에서 존재한다)이다. 본원에서 사용된 용어 "결합 도메인"은 조정제를 결합할 수 있는 ABC 수송체상 도메인을 의미한다. 예를 들면, 문헌[Hwang, T. C. et al., J. Gen. Physiol. (1998): 111(3), 477-90]을 참조한다.

[0038] 본원에서 사용된 용어 "CFTR"은 이들로 제한하려는 것은 아니지만, ΔF508 CFTR 및 G551D CFTR을 포함하는, 조절제 활성을 가질 수 있는 낭성 섬유증 횡단막 전도도 조절제 또는 이의 돌연변이를 의미한다[CFTR 돌연변이에 대해서는, 예를 들면, 다음 참조: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>].

[0039] 본원에서 사용된 용어 "조정"은 측정 가능한 양에 의한 예를 들면, 활성의 증가 또는 감소를 의미한다. ABC 수송체, 예를 들면, CFTR 음이온 채널의 활성을 증가시켜 ABC 수송체 활성, 예를 들면, CFTR 활성을 조정하는 화합물을 효능제라고 한다. ABC 수송체, 예를 들면, CFTR 음이온 채널의 활성을 감소시켜 ABC 수송체 활성, 예를 들면, CFTR 활성을 조정하는 화합물을 길항제라고 한다. 효능제는 ABC 수송체, 예를 들면, CFTR 음이온 채널과 상호작용하여 수용체가 내인성 리간드 결합에 반응하여 세포내 신호를 변환시키는 능력을 증가시킨다. 길항제는 ABC 수송체, 예를 들면, CFTR과 상호작용하고 수용체 위의 결합 부위(들)에 대한 내인성 리간드(들) 또는 기질(들)과 경쟁하여 수용체가 내인성 리간드 결합에 반응하여 세포내 신호를 변환시키는 능력을 감소시킨다.

[0040] "ABC 수송체 매개 질환의 중증도를 치료 또는 감소시킴"이라는 자구는 ABC 수송체 및/또는 CFTR 활성에 의해 직접 유발된 질환에 대한 치료와 ABC 수송체 및/또는 CFTR 음이온 채널 활성에 의해 직접 유발되지 않은 질환 증상의 완화 둘 다를 말한다. 증상이 ABC 수송체 및/또는 CFTR 활성에 의해 영향받을 수 있는 질환의 예는, 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 낭성 섬유증, 유전성 폐기종, 유전성 혈색소침착증, 응고-섬유소용해 결핍증, 예를 들면, 단백질 C 결핍증, 1형 유전성 맥관부종, 지질 처리 결핍증, 예를 들면, 가족성 고콜레스테롤혈증, 1형 킬로미크론혈증, 무베타지방단백혈증, 리소솜 저장 질환, 예를 들면, I-세포병/가성 혈려병, 점액다당질증, 샌드호프/테이-사크스, II형 크리글러-나자르, 다발생내분비장애/고인슐린혈증, 당뇨병, 라론 왜소증, 미엘로퍼옥시다제 결핍증, 일차성 부갑상선저하증, 흑색증, 1형 글리칸분해 CDG, 유전성 폐기종, 선천성 갑상선기능항진증, 불완전골생성증, 유전성 저섬유소원혈증, ACT 결핍증, 요붕증(DI), 신경골단성 요붕증, 신원성 요붕증, 샤르코-마리 투쓰 증후군, 폐리자에우스-메르츠바허 병, 신경퇴행성 질환, 예를 들면, 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 근위축성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 핵크 병, 몇 가지 폴리글루타민 신경계 장애 예를 들면, 헌팅تون 병, I형 척수소뇌실조증, 척추 및 구근 근위축증, 치상핵적핵담창구시상하핵 위축증 및 근긴장성 이양증 뿐만 아니라, 해면뇌병증, 예를 들면, 유전성 크로이펠트-야콥 병, 파브리 병, 스트라우슬러-샤인커 증후군, COPD, 안구 건조증 및 스외그렌 병을 포함한다.

[0041] 본 발명의 목적에 대하여, 화학 원소는 원소 주기율표(CAS version, Handbook of Chemistry 및 Physics, 75th Ed.)에 따라 확인된다. 추가로, 유기 화학의 일반적 원리는 문헌[참조:"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999; "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. 및 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있으며, 당해 문헌의 전체 내용은 이로써 참조로 인용된다.

[0042] 본 발명의 목적에 대하여, 화학 원소는 원소 주기율표(CAS version, Handbook of Chemistry 및 Physics, 75th Ed.)에 따라 확인된다. 추가로, 유기 화학의 일반적 원리는 문헌[참조:"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999; "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. 및 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있다.

[0043] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "지방족"은 용어 알킬, 알케닐, 알키닐을 포함하고, 이들 각각은 아래에 기재된

바와 같이 임의로 치환된다.

[0044]

본원에서 사용된 바와 같이, "알킬" 그룹은 탄소수 1 내지 8(예: 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 포화 지방족 탄화수소 그룹을 말한다. 알킬 그룹은 직쇄이거나 분지될 수 있다. 알킬 그룹의 예는 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2급 부틸, 3급 부틸, n-펜틸, n-헵틸 또는 2-에틸헥실을 포함한다. 알킬 그룹은 할로, 지환족[예: 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐], 복소지환족[예: 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐], 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아로일, 헤테로아로일, 아실[예: (지방족)카보닐, (지환족)카보닐, 또는 (복소지환족)카보닐], 니트로, 시아노, 아미도[예: (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노)], 아미노[예: 지방족아미노, 지환족아미노, 또는 복소지환족아미노], 설포닐[예: 지방족설포닐], 설피닐, 설파닐, 설폴시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설파미드, 옥소, 카복시, 카바모일, 지환족옥시, 복소지환족옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아릴알콕시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 또는 하이드록시와 같은, 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다(즉, 임의로 치환된다). 제한하려는 것은 아니지만, 치환된 알킬의 몇 가지 예는 카복시알킬(예: HOOC-알킬, 알콕시카보닐알킬 및 알킬카보닐옥시알킬), 시아노알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아실알킬, 하이드록시알킬, 아르알킬, (알콕시아릴)알킬, (설포닐아미노)알킬(예: (알킬설포닐아미노)알킬), 아미노알킬, 아미도알킬, (지환족)알킬, 시아노알킬, 또는 할로알킬을 포함한다.

[0045]

본원에서 사용된 바와 같이, "알케닐" 그룹은 탄소수가 2 내지 8이고(예: 2-6 또는 2-4) 하나 이상의 이중 결합을 함유한 지방족 탄소 그룹을 말한다. 알킬 그룹과 마찬가지로, 알케닐 그룹은 직쇄이거나 분지될 수 있다. 알케닐 그룹의 예는, 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 알릴, 이소프레닐, 2-부테닐 및 2-헥세닐을 포함한다. 알케닐 그룹은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 할로, 지환족, 복소지환족, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아로일, 헤테로아로일, 아실[예: (지환족)카보닐 또는 (복소지환족)카보닐], 니트로, 시아노, 아실[예: 지방족카보닐, 지환족카보닐, 아릴카보닐, 복소지환족카보닐 또는 헤테로아릴카보닐], 아미도[예: (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노, 알킬아미노카보닐, 사이클로알킬아미노카보닐, 헤테로사이클로알킬아미노카보닐, 아릴아미노카보닐, 또는 헤테로아릴아미노카보닐], 아미노[예: 지방족아미노 또는 지방족설포닐아미노], 설포닐[예: 알킬설포닐, 지환족설포닐 또는 아릴설포닐], 설피닐, 설파닐, 설폴시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설파미드, 옥소, 카복시, 카바모일, 지환족옥시, 복소지환족옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아릴알콕시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 또는 하이드록시로 임의로 치환될 수 있다.

[0046]

본원에서 사용된 바와 같이, "알키닐" 그룹은 탄소수가 2 내지 8이고(예: 2-6 또는 2-4) 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 지방족 탄소 그룹을 말한다. 알키닐 그룹은 직쇄이거나 분지될 수 있다. 알키닐 그룹의 예는, 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 프로파르길 및 부티닐을 포함한다. 알키닐 그룹은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 아로일, 헤테로아로일, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 니트로, 카복시, 시아노, 할로, 하이드록시, 설포, 머캅토, 설파닐[예: 지방족설파닐 또는 지환족설파닐], 설피닐[예: 지방족설피닐 또는 지환족설피닐], 설포닐[예: 지방족설포닐, 지방족아미노설포닐, 또는 지환족설포닐], 아미도[예: 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬아미노카보닐, 헤테로사이클로알킬아미노카보닐, 사이클로알킬카보닐아미노, 아릴아미노카보닐, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노 또는 헤테로아릴아미노카보닐], 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설파미드, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 지환족, 복소지환족, 아릴, 헤테로아릴, 아실[예: (지환족)카보닐 또는 (복소지환족)카보닐], 아미노[예: 지방족아미노], 설폴시, 옥소, 카복시, 카바모일, (지환족)옥시, (복소지환족)옥시, 또는 (헤테로아릴)알콕시로 임의로 치환될 수 있다.

[0047]

본원에서 사용된 바와 같이, "아미도"는 "아미노카보닐"과 "카보닐아미노" 둘 다를 포함한다. 이들 용어는 단독으로 또는 또 다른 그룹과 결합하여 사용되는 경우, 아미도 그룹, 예를 들면, 말단에 사용되는 경우, $N(R^X R^Y)-C(O)-$ 또는 $R^Y C(O)-N(R^X)-$, 내부에 사용되는 경우, $-C(O)-N(R^X)-$ 또는 $-N(R^X)-C(O)-(여기서, R^X 및 R^Y는 아래에 정의한 바와 같다)$ 를 말한다. 아미도 그룹의 예는 알킬아미도(예: 알킬카보닐아미노 또는 알킬카보닐아미노), (복소지환족)아미도, (헤테로아르알킬)아미도, (헤테로아릴)아미도, (헤테로사이클로알킬)알킬아미도, 아릴아미도, 아르알킬아미도, (사이클로알킬)알킬아미도, 또는 사이클로알킬아미도를 포함한다.

[0048] 본원에서 사용된 바와 같이, "아미노" 그룹은 $-NR^X R^Y$ [여기서, R^X 및 R^Y 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환족, (치환족)지방족, 아릴, 방향지방족, 복소지환족, (복소지환족)지방족, 헤테로아릴, 카복시, 살파닐, 살피닐, 살포닐, (지방족)카보닐, (지환족)카보닐, ((지환족)지방족)카보닐, 아릴카보닐, (방향지방족)카보닐, (복소지환족)카보닐, ((복소지환족)지방족)카보닐, (헤테로아릴)카보닐, 또는 (헤테로방향지방족)카보닐이고, 이를 각각은 본원에서 정의되고 임의로 치환되다]를 말한다. 아미노 그룹의 예는 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 아릴아미노를 포함한다. 용어 "아미노"가 말단 그룹이 아닌 경우, 이는 $-NR^X-(R^X)$ 는 위에서 정의한 바와 같다)로 나타낸다.

[0049] 본원에서 사용된 바와 같이, 단독으로 사용되거나 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서 보다 큰 잔기의 일부로서 사용되는 "아릴" 그룹은 일환식(예: 폐닐), 이환식(예: 인데닐, 나프탈레닐, 테트라하이드로나프틸, 테트라하이드로인데닐) 및 삼환식(예: 플루오레닐, 테트라하이드로플루오레닐 또는 테트라하이드로안트라세닐, 안트라세닐) 환 시스템(여기서, 일환식 환 시스템은 방향족이거나 이환식 또는 삼환식 환 시스템의 하나 이상의 환은 방향족이다)을 말한다. 이환식 및 삼환식 환 시스템은 벤조 융합된 2-3원 카보사이클릭 환을 포함한다. 예를 들면, 벤조 융합된 그룹은 2개 이상의 C_{4-8} 카보사이클릭 잔기와 융합된 폐닐을 포함한다. 아릴은 지방족[예: 알킬, 알케닐 또는 알키닐]; 치환족; (치환족)지방족; 복소지환족; (복소지환족)지방족; 아릴; 헤테로아릴; 알콕시; (치환족)옥시; (복소지환족)옥시; 아릴옥시; 헤테로아릴옥시; (방향지방족)옥시; (헤테로방향지방족)옥시; 아로일; 헤테로아로일; 아미노; 옥소(벤조 융합된 이환식 또는 삼환식 아릴의 비방향족 카보사이클릭 환상); 니트로; 카복시; 아미도; 아실[예: 지방족카보닐; (지환족)카보닐; ((지환족)지방족)카보닐; (방향지방족)카보닐; (복소지환족)카보닐; ((복소지환족)지방족)카보닐; 또는 (헤테로방향지방족)카보닐]; 살포닐[예: 지방족살포닐 또는 아미노살포닐]; 살피닐[예: 지방족살피닐 또는 치환족살피닐]; 살파닐[예: 지방족살파닐]; 시아노; 할로; 하이드록시; 머캅토; 살포시; 우레아; 티오우레아; 살파모일; 살파미드; 또는 카바모일을 포함하는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다. 또 다른 방법으로, 아릴은 치환되지 않을 수 있다.

[0050] 치환된 아릴의 비체한적인 예는 할로아릴[예: 모노-, 디(예: p,m -디할로아릴) 및 (트리할로)아릴]; (카복시)아릴[예: (알콕시카보닐)아릴, ((아르알킬)카보닐옥시)아릴 및 (알콕시카보닐)아릴]; (아미도)아릴[예: (아미노카보닐)아릴, (((알킬아미노)알킬)아미노카보닐)아릴, (알킬카보닐)아미노아릴, (아릴아미노카보닐)아릴 및 (((헤테로아릴)아미노)카보닐)아릴]; 아미노아릴[예: ((알킬살포닐)아미노)아릴 또는 ((디알킬)아미노)아릴]; (시아노알킬)아릴; (알콕시)아릴; (살파모일)아릴[예: (아미노살포닐)아릴]; (알킬살포닐)아릴; (시아노)아릴; (하이드록시알킬)아릴; ((알콕시)알킬)아릴; (하이드록시)아릴, ((카복시)알킬)아릴; (((디알킬)아미노)알킬)아릴; (니트로알킬)아릴; (((알킬살포닐)아미노)알킬)아릴; ((복소지환족)카보닐)아릴; ((알킬살포닐)알킬)아릴; (시아노알킬)아릴; (하이드록시알킬)아릴; (알킬카보닐)아릴; 알킬아릴; (트리할로알킬)아릴; p -아미노- m -알콕시카보닐아릴; p -아미노- m -시아노아릴; p -할로- m -아미노아릴; 또는 (m -(복소지환족)- o -(알킬))아릴을 포함한다.

[0051] 본원에서 사용된 바와 같이, "방향지방족", 예를 들면, "아르알킬" 그룹은 아릴 그룹으로 치환된 지방족(예: C_{1-4} 알킬 그룹)을 말한다. "지방족", "알킬" 및 "아릴"은 본원에 정의되어 있다. 방향지방족, 예를 들면, 아르알킬 그룹의 예는 벤질이다.

[0052] 본원에서 사용된 바와 같이, "아르알킬" 그룹은 아릴 그룹으로 치환된 알킬 그룹(예: C_{1-4} 알킬 그룹)을 말한다. "알킬"과 "아릴" 모두 위에서 정의되었다. 아르알킬 그룹의 예는 벤질이다. 아르알킬은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 지방족[예: 카복시알킬, 하이드록시알킬 또는 할로알킬, 예를 들면, 트리플루오로메틸을 포함하는 알킬, 알케닐, 또는 알키닐], 치환족[예: 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐], (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알킬옥시, 아로일, 헤테로아로일, 니트로, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아미도[예: 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 또는 헤테로아르알킬카보닐아미노], 시아노, 할로, 하이드록시, 아실, 머캅토, 알킬살파닐, 살포시, 우레아, 티오우레아, 살파모일, 살파미드, 옥소, 또는 카바모일로 임의로 치환된다.

[0053] 본원에서 사용된 바와 같이, "이환식 환 시스템"은 2개의 환을 형성하는 8-12원(예: 9, 10 또는 11) 구조[여기서, 2개의 환은 하나 이상의 원자를 공통으로 갖는다(예: 공통으로 2개의 원자)를 포함한다. 이환식 환 시스템은 이지환족(예: 비사이클로알킬 또는 비사이클로알케닐), 비사이클로헤테로지방족, 이환식 아릴 및 이환식 헤

테로아릴을 포함한다.

[0054] 본원에서 사용된 바와 같이, "지환족" 그룹은 "사이클로알킬" 그룹 및 "사이클로알케닐" 그룹을 포함하며, 이들 각각은 아래에 기술된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0055] 본원에서 사용된 바와 같이, "사이클로알킬" 그룹은 탄소수 3 내지 10(예: 5 내지 10)의 포화 카보사이클릭 일환식 또는 이환식(융합 또는 브릿징된) 환을 말한다. 사이클로알킬 그룹의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 아다만틸, 노르보르닐, 쿠빌, 옥타하이드로-인데닐, 데카하이드로-나프틸, 비사이클로[3.2.1]옥틸, 비사이클로[2.2.2]옥틸, 비사이클로[3.3.1]노닐, 비사이클로[3.3.2.]데실, 비사이클로[2.2.2]옥틸, 아다만틸, 아자사이클로알킬 또는 ((아미노카보닐)사이클로알킬)사이클로알킬을 포함한다. 본원에서 사용된 "사이클로알케닐" 그룹은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 탄소수 3 내지 10(예: 4 내지 8)의 비방향족 카보사이클릭 환을 말한다. 사이클로알케닐 그룹의 예는 사이클로펜테닐, 1,4-사이클로헥사디에닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐, 헥사하이드로-인데닐, 옥타하이드로-나프틸, 사이클로헥세닐, 사이클로펜테닐, 비사이클로[2.2.2]옥테닐 또는 비사이클로[3.3.1]노네닐을 포함한다. 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 그룹은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 지방족[예: 알킬, 알케닐 또는 알키닐], 지환족, (지환족) 지방족, 복소지환족, (복소지환족) 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, (지환족)옥시, (복소지환족)옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, (방향지방족)옥시, (헤테로방향지방족)옥시, 아로일, 헤테로아로일, 아미노, 아미도[예: (지방족)카보닐아미노, (지환족)카보닐아미노, ((지환족)지방족)카보닐아미노, (아릴)카보닐아미노, (방향지방족)카보닐아미노, (복소지환족)카보닐아미노, ((복소지환족)지방족)카보닐아미노, (헤테로아릴)카보닐아미노 또는 (溷テロ방향지방족)카보닐아미노], 니트로, 카복시[예: HOOC-, 알콕시카보닐 또는 알킬카보닐옥시], 아실[예: (지환족)카보닐, ((지환족)지방족)카보닐, (방향지방족)카보닐, (복소지환족)지방족)카보닐 또는 (溷テ로방향지방족)카보닐], 시아노, 할로, 하이드록시, 머캅토, 설포닐[예: 알킬설포닐 및 아릴설포닐], 설피닐[예: 알킬설피닐], 설파닐[예: 알킬설파닐], 설폴시, 우레아, 티오우레아, 설피모일, 설피미드, 옥소 또는 카바모일로 임의로 치환될 수 있다.

[0056] 본원에서 사용된 바와 같이, "사이클릭 잔기"는 지환족, 복소지환족, 아릴 또는 헤테로아릴을 포함하며, 이들 각각은 위에서 정의된 바와 같다.

[0057] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "복소지환족"은 헤테로사이클로알킬 그룹 및 헤테로사이클로알케닐 그룹을 포함하며, 이들 각각은 아래에 기술한 바와 같이 임의로 치환된다.

[0058] 본원에서 사용된 바와 같이, "헤테로사이클로알킬" 그룹은 3 내지 10원 일환식 또는 이환식(융합 또는 브릿징된)(예를 들면, 5 내지 10원 일환식 또는 이환식) 포화 환 구조(여기서, 하나 이상의 환 원자는 헤테로원자(예: N, O, S 또는 이들의 조합)이다)를 말한다. 헤테로사이클로알킬 그룹의 예는 피페리딜, 피페라질, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸릴, 1,4-디옥솔라닐, 1,4-디티아닐, 1,3-디옥솔라닐, 옥사졸리딜, 이소옥사졸리딜, 모르폴리닐, 티오모르폴릴, 옥타하이드로벤조푸릴, 옥타하이드로크로메닐, 옥타하이드로티오크로메닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로피리디닐, 테카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로벤조[b]티오펜에틸, 2-옥사-비사이클로[2.2.2]옥틸, 1-아자-비사이클로[2.2.2]옥틸, 3-아자-비사이클로[3.2.1]옥틸 및 2,6-디옥사-트리사이클로[3.3.1.0^{3,7}]노닐을 포함한다. 일환식 헤테로사이클로알킬 그룹은 테트라하이드로이소퀴놀린과 같이 폐닐 잔기로 융합될 수 있다. "헤테로사이클로알케닐" 그룹은, 본원에서 사용된 바와 같이, 하나 이상의 이중 결합을 갖는 일환식 또는 이환식(예: 5원 내지 10원 일환식 또는 이환식) 비방향족 환 구조를 말하며, 환 원자 중의 하나 이상은 헤테로원자(예: N, O 또는 S)이다. 모노사이클릭 및 비사이클로헤테로지방족은 표준 화학 명명법에 따라 번호를 정한다.

[0059] 헤�테로사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알케닐 그룹은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 지방족[예: 알킬, 알케닐 또는 알키닐], 지환족, (지환족)지방족, 복소지환족, (복소지환족)지방족, 아릴, 헤�테로아릴, 알콕시, (지환족)옥시, (복소지환족)옥시, 아릴옥시, 헤�테로아릴옥시, (방향지방족)옥시, (溷テ로방향지방족)옥시, 아로일, 헤�테로아로일, 아미노, 아미도[예: (지방족)카보닐아미노, (지환족)카보닐아미노, ((지환족)지방족)카보닐아미노, (아릴)카보닐아미노, (방향지방족)카보닐아미노, (복소지환족)카보닐아미노, ((복소지환족)지방족)카보닐아미노, (溷テ로아릴)카보닐아미노 또는 (溷テ로방향지방족)카보닐아미노], 니트로, 카복시[예: HOOC-, 알콕시카보닐 또는 알킬카보닐옥시], 아실[예: (지환족)카보닐, ((지환족)지방족)카보닐, (방향지방족)카보닐, (복소지환족)카보닐, ((복소지환족)지방족)카보닐 또는 (溷テ로방향지방족)카보닐], 니트로, 시아노, 할로, 하이드록시, 머캅토, 설포닐[예: 알킬설포닐 또는 아릴설포닐], 설피닐[예: 알킬설피닐], 설파닐[예: 알킬설파닐], 설폴시, 우레아, 티오우레아, 설피모일, 설피미드, 옥소 또는 카바모일로 임의로 치환될 수 있다.

[0060]

본원에서 사용된 바와 같은 "헤테로아릴" 그룹은 환 원자를 4 내지 15개 갖는 일환식, 이환식 또는 삼환식 환 시스템[여기서, 하나 이상의 환 원자는 헤테로원자(예: N, O, S 또는 이들의 조합)이고, 일환식 환 시스템은 방향족이거나 이환식 또는 삼환식 환 시스템의 하나 이상의 환은 방향족이다]을 말한다. 헤�테로아릴 그룹은 2 또는 3개의 환을 갖는 벤조 융합된 환 시스템을 포함한다. 예를 들면, 벤조 융합된 그룹은 4 내지 8원 복소지환족 잔기(예: 인돌리질, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오페닐, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐) 1 또는 2개와 융합된 벤조를 포함한다. 헤�테로아릴의 몇 가지 예는 아제티디닐, 피리딜, 1H-인다졸릴, 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조푸릴, 이소퀴놀리닐, 벤즈티아졸릴, 크산텐, 티오크산텐, 페노티아진, 디하이드로인돌, 벤조[1,3]디옥솔, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오페닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸릴, 신놀릴, 퀴놀릴, 신놀릴, 프탈라질, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 이소퀴놀릴, 4H-퀴놀리질, 벤조-1,2,5-티아디아졸릴 또는 1,8-나프티리딜이다.

[0061]

제한하려는 것은 아니지만, 일환식 헤�테로아릴은 푸릴, 티오페닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 타졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 피리딜, 피리다질, 피리미딜, 피라졸릴, 피라질 또는 1,3,5-트리아질을 포함한다. 일환식 헤�테로아릴은 표준 화학 명명법에 따라 번호를 정한다.

[0062]

제한하려는 것은 아니지만, 이환식 헤�테로아릴은 인돌리질, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌리질, 이소인돌릴, 인돌릴, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오페닐, 인다졸릴, 벤즈이미다질, 벤즈티아졸릴, 푸리닐, 4H-퀴놀리질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀릴, 프탈라질, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 1,8-나프티리딜 또는 프테리딜을 포함한다. 이환식 헤�테로아릴은 표준 화학 명명법에 따라 번호를 정한다.

[0063]

헤테로아릴은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 지방족[예: 알킬, 알케닐 또는 알키닐]; 지환족; (지환족)지방족; 복소지환족; (복소지환족)지방족; 아릴; 헤�테로아릴; 알콕시; (지환족)옥시; (복소지환족)옥시; 아릴옥시; 헤테로아릴옥시; (방향지방족)옥시; (헤테로방향지방족)옥시; 아로일; 헤테로아로일; 아미노; 옥소(이환식 또는 삼환식 헤�테로아릴의 비방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환상); 카복시; 아미도; 아실[예: 지방족카보닐; (지환족)카보닐; ((지환족)지방족)카보닐; (방향지방족)카보닐; (복소지환족)카보닐; ((복소지환족)지방족)카보닐; 또는 (헤테로방향지방족)카보닐]; 설포닐[예: 지방족설포닐 또는 아미노설포닐]; 설퍼닐[예: 지방족설퍼닐]; 설파닐[예: 지방족설파닐]; 니트로; 시아노; 할로; 하이드록시; 머캅토; 설풍시; 우레아; 티오우레아; 설파모일; 설파미드; 또는 카바모일로 임의로 치환된다. 또 다른 방법으로, 헤�테로아릴은 치환되지 않을 수 있다.

[0064]

치환된 헤�테로아릴의 비제한적 예는, (할로)헤테로아릴[예: 모노- 및 디-(할로)헤테로아릴]; (카복시)헤테로아릴[예: (알콕시카보닐)헤테로아릴]; 시아노헤테로아릴; 아미노헤테로아릴[예: ((알킬설포닐)아미노)헤테로아릴 및 ((디알킬)아미노)헤테로아릴]; (아미도)헤테로아릴[예: 아미노카보닐헤테로아릴, ((알킬카보닐)아미노)헤테로아릴, (((알킬)아미노)알킬)아미노카보닐]헤테로아릴, (((헤테로아릴)아미노)카보닐)헤테로아릴, ((복소지환족)카보닐)헤테로아릴, 및 ((알킬카보닐)아미노)헤테로아릴]; (시아노알킬)헤테로아릴; (알콕시)헤테로아릴; (설파모일)헤테로아릴[예: (아미노설포닐)헤테로아릴]; (설포닐)헤테로아릴[예: (알킬설포닐)헤테로아릴]; (하이드록시알킬)헤테로아릴; (알콕시알킬)헤테로아릴; (하이드록시)헤테로아릴; ((카복시)알킬)헤테로아릴; [(디알킬)아미노]알킬]헤테로아릴; (복소지환족)헤�테로아릴; (지환족)헤�테로아릴; (니트로알킬)헤�테로아릴; (((알킬설포닐)아미노)알킬)헤�테로아릴; ((알킬설포닐)알킬)헤�테로아릴; (시아노알킬)헤�테로아릴; (아실)헤테로아릴[예: (알킬카보닐)헤테로아릴]; (알킬)헤테로아릴, 및 (할로알킬)헤테로아릴[예: 트리할로알킬헤테로아릴]을 포함한다.

[0065]

본원에서 사용된 바와 같은 "헤테로방향지방족"(예: 헤테로아르알킬 그룹)은 헤�테로아릴 그룹으로 치환된 지방족(예: C₁₋₄ 알킬 그룹)을 말한다. "지방족", "알킬" 및 "헤�테로아릴"은 위에서 정의되었다.

[0066]

"헤테로아르알킬" 그룹은, 본원에서 사용된 바와 같이, 헤�테로아릴 그룹으로 치환된 알킬 그룹(예: C₁₋₄ 알킬 그룹)을 말한다. "알킬" 및 "헤�테로아릴" 둘 다 위에서 정의되었다. 헤�테로아르알킬은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 알킬(카복시알킬, 하이드록시알킬 및 할로알킬, 예를 들면, 트리플루오로메틸 포함), 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤�테로사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알킬옥시, 아로일, 헤�테로아로일, 니트로, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카

보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노, 시아노, 할로, 하이드록시, 아실, 머캅토, 알킬설파닐, 설풍시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설파미드, 옥소 또는 카바모일로 임의로 치환된다.

- [0067] 본원에서 사용된 바와 같이, "환형 잔기"는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴을 포함하고, 이를 각각은 위에서 정의되었다.
- [0068] 본원에서 사용된 바와 같이, "아실" 그룹은 포르밀 그룹 또는 $R^X-C(=O)-$ (예: -알킬-C(=O)-, "알킬카보닐"이라고도 함)(여기서, R^X 및 "알킬"은 위에서 정의한 바와 같다)를 마란다. 아세틸 및 피발로일은 아실 그룹의 예이다.
- [0069] 본원에서 사용된 바와 같이, "아로일" 또는 "헤테로아로일"은 아릴-C(=O)- 또는 헤테로아릴-C(=O)-을 말한다. 아로일 또는 헤테로아로일의 아릴 및 헤테로아릴 부분은 위에서 정의한 바와 같이 임의로 치환된다.
- [0070] 본원에서 사용된 바와 같이, "알콕시" 그룹은 알킬-O- 그룹(여기서, "알킬"은 위에서 정의한 바와 같다)을 말한다.
- [0071] 본원에서 사용된 바와 같이, "카바모일" 그룹은 화학식 $-O-CO-NR^X R^Y$ 또는 $-NR^X-CO-O-R^Z$ 의 구조(여기서, R^X 및 R^Y 는 위에서 정의한 바와 같고, R^Z 는 지방족, 아릴, 방향지방족, 복소지환족, 헤테로아릴 또는 헤테로방향지방족일 수 있다)를 갖는 그룹을 말한다.
- [0072] 본원에서 사용된 바와 같이, "카복시" 그룹은 말단 그룹으로서 사용되는 경우, $-COOH$, $-COOR^X$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R^X$ 를 말하거나, 내부 그룹으로서 사용되는 경우, $-OC(=O)-$ 또는 $-C(=O)O-$ 를 말한다.
- [0073] 본원에서 사용된 바와 같이, "할로지방족" 그룹은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 지방족 그룹을 말한다. 예를 들면, 용어 할로알킬은 $-CF_3$ 그룹을 포함한다.
- [0074] 본원에서 사용된 바와 같이, "머캅토" 그룹은 $-SH$ 를 말한다.
- [0075] 본원에서 사용된 바와 같이, "설포" 그룹은 말단에 사용되는 경우 $-SO_3H$ 또는 $-SO_3R^X$, 내부에 사용되는 경우 $-S(=O)_3-$ 을 말한다.
- [0076] 본원에서 사용된 바와 같이, "설파미드" 그룹은 말단에 사용되는 경우 화학식 $-NR^X-S(O)_2-NR^Y R^Z$ 의 구조를, 내부에 사용되는 경우 화학식 $-NR^X-S(O)_2-NR^Y-$ 의 구조(여기서, R^X , R^Y 및 R^Z 는 위에서 정의한 바와 같다)를 말한다.
- [0077] 본원에서 사용된 바와 같이, "설파모일" 그룹은 말단에 사용되는 경우 화학식 $-S(O)_2-NR^X R^Y$ 또는 $-NR^X-S(O)_2-R^Z$ 의 구조를, 내부에 사용되는 경우 화학식 $-S(O)_2-NR^X-$ 또는 $-NR^X-S(O)_2-$ 의 구조(여기서, R^X , R^Y 및 R^Z 는 위에서 정의한 바와 같다)를 말한다.
- [0078] 본원에서 사용된 바와 같이, "설파닐" 그룹은 말단에 사용되는 경우 $-S-R^X$ 를(여기서, R^X 는 위에서 정의한 바와 같다), 내부에 사용되는 경우, $-S-$ 를 말한다. 설파닐의 예는 알킬설파닐을 포함한다.
- [0079] 본원에서 사용된 바와 같이, "설피닐" 그룹은 말단에 사용되는 경우 $-S(O)-R^X$ 를(여기서, R^X 는 위에서 정의한 바와 같다), 내부에 사용되는 경우 $-S(O)-$ 를 말한다.
- [0080] 본원에서 사용된 바와 같이, "설포닐" 그룹은 말단에 사용되는 경우 $-S(O)_2-R^X$ 를(여기서, R^X 는 위에서 정의한 바와 같다), 내부에 사용되는 경우 $-S(O)_2-$ 를 말한다.
- [0081] 본원에서 사용된 바와 같이, "설풍시" 그룹은 말단에 사용되는 경우 $-O-SO-R^X$ 또는 $-SO-O-R^X$ 를(여기서, R^X 는 위에서 정의한 바와 같다), 내부에 사용되는 경우 $-O-S(O)-$ 또는 $-S(O)-O-$ 를 말한다.
- [0082] 본원에서 사용된 바와 같이, "할로겐" 또는 "할로" 그룹은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 말한다.
- [0083] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 카복시에 의해 포함되는 "알콕시카보닐"은 단독으로 사용되거나 또 다른 그룹

과 연결되어 알킬-O-C(0)-와 같은 그룹을 말한다.

[0084] 본원에서 사용된 바와 같이, "알콕시알킬"은 알킬-O-알킬-과 같은 알킬 그룹(여기서, 알킬은 위에서 정의한 바와 같다)을 말한다.

[0085] 본원에서 사용된 바와 같이, "카보닐"은 -C(0)-를 말한다.

[0086] 본원에서 사용된 바와 같이, "옥소"는 =O를 말한다.

[0087] 본원에서 사용된 바와 같이, "아미노알킬"은 화학식 $(R^X R^Y)N$ -알킬-의 구조를 말한다.

[0088] 본원에서 사용된 바와 같이, "시아노알킬"은 (NC)-알킬-을 말한다.

[0089] 본원에서 사용된 바와 같이, "우레아" 그룹은 화학식 $-NR^X-CO-NR^YR^Z$ 의 구조를 말하고, "티오우레아" 그룹은 말단에 사용되는 경우 화학식 $-NR^X-CS-NR^YR^Z$ 의 그룹을, 내부에 사용되는 경우 화학식 $-NR^X-CO-NR^Y-$ 또는 $-NR^X-CS-NR^Y-$ 의 그룹(여기서, R^X , R^Y 및 R^Z 는 위에서 정의한 바와 같다)을 말한다.

[0090] 본원에서 사용된 바와 같이, "구아니디노" 그룹은 화학식 $-N=C(N(R^X R^Y))N(R^X R^Y)$ 의 구조(여기서, R^X 및 R^Y 는 위에서 정의한 바와 같다)를 말한다.

[0091] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미디노" 그룹은 화학식 $-C=(NR^X)N(R^X R^Y)$ 의 구조(여기서, R^X 및 R^Y 는 위에서 정의한 바와 같다)를 말한다.

[0092] 일반적으로, 용어 "인접 위치의(vicinal)"는 탄소수 2 이상의 그룹상 치환체의 배치(여기서, 치환체는 인접한 탄소원자에 결합된다)를 말한다.

[0093] 일반적으로, 용어 "동일 위치의(geminal)"는 탄소수 2 이상의 그룹상 치환체의 배치(여기서, 치환체는 동일한 탄소원자에 결합된다)를 말한다.

[0094] 용어 "말단에" 및 "내부에"는 치환체 내의 그룹의 위치를 말한다. 그룹이 화학 구조의 나머지에 추가로 결합되지 않은 치환체의 말단에 존재하는 경우, 그룹은 말단에 있다. 카복시알킬, 즉 $R^XO(O)C$ -알킬은 말단에 사용된 카복시 그룹의 예이다. 그룹이 화학 구조의 나머지에 결합된 치환체의 말단에 대한 치환체의 중간에 존재하는 경우, 그룹은 내부에 있다. 알킬카복시(예: 알킬-C(0)O- 또는 알킬-OC(0)-) 및 알킬카복시아릴(예: 알킬-C(0)O-Ar- 또는 알킬-O(CO)-Ar-)이 내부에 사용된 카복시 그룹의 예이다.

[0095] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미디노" 그룹은 화학식 $-C=(NR^X)N(R^X R^Y)$ 의 구조(여기서, R^X 및 R^Y 는 위에서 정의한 바와 같다)를 말한다.

[0096] 본원에서 사용된 바와 같이, "환형 그룹"은 지환족, 복소지환족, 아릴 또는 헤테로아릴(각각 위에서 정의한 바와 같음)을 포함하는 일환식, 이환식 및 삼환식 환 시스템을 포함한다.

[0097] 본원에서 사용된 바와 같이, "브릿징된 이환식 환 시스템"은 환이 브릿징된, 이환식 복소지환족 환 시스템 또는 이환식 지환족 환 시스템을 말한다. 브릿징된 이환식 환 시스템의 예는, 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 아다만타닐, 노르보르나닐, 비사이클로[3.2.1]옥틸, 비사이클로[2.2.2]옥틸, 비사이클로[3.3.1]노닐, 비사이클로[3.2.3]노닐, 2-옥사-비사이클로[2.2.2]옥틸, 1-아자-비사이클로[2.2.2]옥틸, 3-아자-비사이클로[3.2.1]옥틸 및 2,6-디옥사-트리사이클로[3.3.1.03.7]노닐을 포함한다. 브릿징된 이환식 환 시스템은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 알킬(카복시알킬, 하이드록시알킬 및 할로알킬, 예를 들면, 트리플루오로메틸을 포함), 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알킬옥시, 아로일, 헤테로아로일, 니트로, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노, 시아노, 할로, 하이드록시, 아실, 머캅토, 알킬설파닐, 설풍시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설파미드, 옥소 또는 카바모일로 임의로 치환될 수 있다.

[0098] 본원에서 사용된 바와 같이, "지방족 쇄"는 분지되거나 선형인 지방족 그룹(예: 알킬 그룹, 알케닐 그룹 또는

알ки닐 그룹)을 말한다. 선형 지방족 쇄는 화학식 $-[\text{CH}_2]_v-$ 의 구조(여기서, v는 1 내지 6이다)를 갖는다. 분지된 지방족 쇄는 하나 이상의 지방족 그룹으로 치환된 선형 지방족 쇄이다. 분지된 지방족 쇄는 화학식 $-[\text{CHQ}]_v-$ 의 구조(여기서, Q는 수소 또는 지방족이다)를 갖지만, Q는 하나 이상의 예에서 지방족이다. 용어 지방족 쇄는 알킬 쇄, 알케닐 쇄 및 알키닐 쇄(여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐은 위에서 정의한 바와 같다)를 포함한다.

[0099] "임의로 치환된"이라는 자구는 "치환되거나 치환되지 않은"이라는 자구와 상호 교환적으로 사용된다. 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 위에서 일반적으로 설명하거나, 본 발명의 특정한 종류, 하위종류 및 화학종으로 예시한 바와 같이, 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 화학식 I에서 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 및 이에 함유된 기타 변수는 특정 그룹, 예를 들면, 알킬 및 아릴을 포함한다. 달리 주목되지 않는 한, 변수 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 에 대한 특정 그룹 각각 및 그 속에 함유된 기타 변수는 본원에 기재된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 특정 그룹의 각각의 치환체는 할로, 시아노, 옥소알콕시, 하이드록시, 아미노, 니트로, 아릴, 할로알킬 및 알킬중 1 내지 3개로 추가로 임의로 치환된다. 예를 들면, 알킬 그룹은 알킬설파닐로 치환될 수 있고, 알킬설파닐은 할로, 시아노, 옥소알콕시, 하이드록시, 아미노, 니트로, 아릴, 할로알킬 및 알킬중 1 내지 3개로 임의로 치환될 수 있다. 추가의 예로서, (사이클로알킬)카보닐아미노의 사이클로알킬 부분은 할로, 시아노, 알콕시, 하이드록시, 니트로, 할로알킬 및 알킬중 1 내지 3개로 임의로 치환될 수 있다. 2개의 알콕시 그룹이 동일 원자 또는 인접 원자에 결합되는 경우, 2개의 알콕시 그룹은 이들이 결합된 원자(들)와 함께 환을 형성할 수 있다.

[0100] 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "임의로"가 선행되는지의 여부에 관계 없이, 명시된 치환체의 라디칼을 갖는 주어진 구조에서의 수소 라디칼의 대체를 말한다. 특정한 치환체는 위의 정의 및 아래의 화합물 및 이의 예의 설명에 기재되어 있다. 달리 지시되지 않는 한, 임의로 치환된 그룹은 그룹의 각각의 치환 가능한 위치에 치환체를 가질 수 있고, 어떠한 주어진 구조에서라도 하나 이상의 위치가 명시된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 환 치환체, 예를 들면, 헤테로사이클로알킬은 또 다른 환, 예를 들면, 사이클로알킬에 결합되어 예를 들면, 두 환이 모두 하나의 공통 원자를 공유하는, 스페로-이환식 환 시스템을 형성할 수 있다. 당업자라면 본 발명에 의하여 계획된 치환체의 조합이 안정하거나 화학적으로 실행 가능한 화합물을 형성시키는 조합임을 인지할 것이다.

[0101] 본원에서 사용된 용어 "이하"는 0 또는 당해 용어에 후속하는 숫자와 동일하거나 미만인 정수를 말한다. 예를 들면, "3 이하"는 0, 1, 2 및 3 중의 어느 것이라도 의미한다.

[0102] 본원에서 사용된 용어 "안정하거나 화학적으로 실행 가능한"은 화합물의 제조, 검출 및 바람직하게는 이의 회수, 정제 및 본원에 기재된 목적들 중의 하나 이상에 대한 사용을 가능하게 하는 조건으로 처리하는 경우, 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 말한다. 몇 가지 양태에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 실행 가능한 화합물은 40°C 이하의 온도에서 습기 또는 기타 화학적 반응성 조건의 부재하에 1주 이상 동안 유지되는 경우, 실질적으로 변경되지 않는 것이다.

[0103] 본원에서 사용된 바와 같이, 유효량은 치료된 환자에 대한 치료 효과를 부여하는 데 요구되는 양으로서 정의되며, 통상적으로 환자의 연령, 표면적, 체중 및 상태를 기준으로 하여 측정한다. 동물 및 사람에 대한 용량의 상관관계(신체 표면 1m²당 밀리그램을 기준으로 함)는 문헌[참조: Freireich et al., *Cancer Chemother. Rep.*, 50: 219 (1966)]에 기재되어 있다. 신체 표면적은 환자의 키 및 체중으로부터 대략적으로 측정할 수 있다. 예를 들면, 문헌[Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)]을 참조한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "환자"는 사람을 포함한 포유동물을 말한다.

[0104] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 기재된 구조는 구조의 모든 이성체 형태(예: 거울상이성체, 부분입체이성체 및 기하이성체(또는 형태이성체)), 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 형태, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성체, 및 (Z) 및 (E) 형태 이성체도 포함하는 것으로 의미된다. 그러므로, 단일 입체화학 이성체 뿐만 아니라, 본 발명의 화합물의 거울상이성체, 부분입체이성체 및 기하이성체(또는 형태 이성체) 혼합물은 본 발명의 영역 내에 있다. 달리 언급하지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성체 형태는 본 발명의 영역 내에 있다. 추가로, 달리 언급하지 않는 한, 본원에 기재된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 풍부 원소의 존재하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의미된다. 예를 들면, 수소의 중수소 또는 삼중수소로의 대체, 또는 탄소의 ¹³C- 또는 ¹⁴C -풍부 탄소로의 대체를 제외한 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 영역 내에 있다. 이러한 화합물은 예를 들면, 생물학적 검정에서 분석 기구 또는 탐침으로서 유용하다.

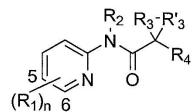
[0105] 화합물

[0106] 본 발명의 화합물은 ABC 수송체의 유용한 조정제이고, ABC 수송 매개 질환의 치료에 유용하다.

A. 일반적 화합물

[0108] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다.

[0109] 화학식 I



[0110]

[0111] 위의 화학식 I에서,

[0112] R₁은 각각 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 C₃₋₁₀ 지환족, 임의로 치환된 3원 내지 10원 복소지환족, 카복시[예: 하이드록시카보닐 또는 알콕시카보닐], 아미도[예: 아미노카보닐], 아미노, 할로, 또는 하이드록시이며, 단 하나 이상의 R₁은 피리딜 환의 5위치 또는 6위치에 결합된, 임의로 치환된 지환족, 임의로 치환된 복소지환족, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤�테로아릴이고,

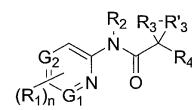
[0113] R₂는 각각 수소, 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족, 임의로 치환된 C₃₋₆ 지환족, 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 헤�테로아릴이고,

[0114] R₃과 R'₃은, 각각 이들이 결합한 탄소원자와 함께, 임의로 치환된 C₃₋₇ 지환족 또는 임의로 치환된 복소지환족을 형성하고,

[0115] R₄는 각각 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤�테로아릴이며,

[0116] n은 각각 1, 2, 3 또는 4이다.

[0117] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다.

화학식 Ia

[0118]

[0119] 위의 화학식 Ia에서,

[0120] G₁ 및 G₂ 중의 하나는 질소이고, 다른 하나는 탄소이고,

[0121]

R₁, R₂, R₃, R'₃, R₄ 및 n은 위에서 정의한 바와 같다.

[0122]

특정 양태

[0123]

A. 치환체 R₁

[0124] R₁은 각각 독립적으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로아릴, 임의로 치환된 C₃₋₁₀원 지환족, 임의로 치환된 3원 내지 10원 복소지환족, 카복시[예: 하이드록시카보닐 또는 알콕시카보닐], 아미도[예: 아미노카보닐] 아미노, 할로, 또는 하이드록시이다.

[0125]

몇 가지 양태에서, 하나의 R₁은 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족이다. 몇 가지 예에서, 하나의 R₁은 임의로 치환된 C₁₋

₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂₋₆ 알케닐 또는 임의로 치환된 C₂₋₆ 알키닐이다. 몇 가지 예에서, 하나의 R₁은 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐 또는 C₂₋₆ 알키닐이다.

[0126] 몇 가지 양태에서, 하나의 R₁은 1, 2 또는 3개의 치환체를 갖는 아릴 또는 헤테로아릴이다. 몇 가지 예에서, 하나의 R₁은 일환식 아릴 또는 헤�테로아릴이다. 몇 가지 양태에서, R₁은 1, 2 또는 3개의 치환체를 갖는 아릴 또는 헤�테로아릴이다. 몇 가지 예에서, R₁은 일환식 아릴 또는 헤�테로아릴이다.

[0127] 몇 가지 양태에서, 하나 이상의 R₁은 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, R₁은 괴리딘 환의 6위치에서 코어 구조에 결합된다.

[0128] 몇 가지 양태에서, 하나 이상의 R₁은 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤�테로아릴이고, R₁은 괴리딘 환의 5위치에서 코어 구조에 결합된다.

[0129] 몇 가지 양태에서, 하나의 R₁은 3개 이하의 치환체를 갖는 페닐이다. 몇 가지 양태에서, R₁은 3개 이하의 치환체를 갖는 페닐이다.

[0130] 몇 가지 양태에서, 하나의 R₁은 3개 이하의 치환체를 갖는 헤테로아릴 환이다. 특정 양태에서, 하나의 R₁은 3개 이하의 치환체를 갖는 일환식 헤�테로아릴 환이다. 다른 양태에서, 하나의 R₁은 3개 이하의 치환체를 갖는 이환식 헤�테로아릴 환이다. 몇 가지 양태에서, R₁은 3개 이하의 치환체를 갖는 헤�테로아릴 환이다. 특정 양태에서, R₁은 3개 이하의 치환체를 갖는 일환식 헤�테로아릴 환이다. 다른 양태에서, R₁은 3개 이하의 치환체를 갖는 이환식 헤�테로아릴 환이다.

[0131] 몇 가지 양태에서, 하나의 R₁은 카복시[예: 하이드록시카보닐 또는 알콕시카보닐]이다. 또는, 하나의 R₁은 아미도[예: 아미노카보닐]이다. 또는, 하나의 R₁은 아미노이다. 또는, 할로이다. 또는, 시아노이다. 또는, 하이드록실이다.

[0132] 어떤 양태에서는, R₁은 수소, 메틸, 에틸, i-프로필, t-부틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 알릴, F, Cl, 메톡시, 에톡시, i-프로포시, t-부톡시, CF₃, OCF₃, CN, 하이드록실, 또는 아미노이다. 몇 가지 예에서, R₁은 수소, 메틸, 메톡시, F, CF₃ 또는 OCF₃이다. 몇 가지 예에서, R₁은 수소일 수 있다. 또는, R₁은 메틸일 수 있다. 또는, R₁은 CF₃일 수 있다. 또는, R₁은 메톡시일 수 있다.

[0133] 몇 가지 양태에서, R₁은 할로, 옥소, 또는 임의로 치환된 지방족, 지환족, 복소지환족, 아미노[예: (지방족)아미노], 아미도[예: 아미노카보닐, ((지방족)아미노)카보닐, 및 ((지방족)₂아미노)카보닐], 카복시[예: 알콕시카보닐 및 하이드록시카보닐], 설파모일[예: 아미노설파닐, ((지방족)₂아미노)설파닐, ((지환족)지방족)아미노설파닐, 및 ((지환족)아미노)설파닐], 시아노, 알콕시, 아릴, 헤�테로아릴[예: 일환식 헤�테로아릴 및 비사이클로헤테로아릴], 설파닐[예: 지방족설파닐 또는 (복소지환족)설파닐], 설피닐[예: 지방족설피닐], 아로일, 헤테로아로일, 또는 복소지환족카보닐로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 치환된다.

[0134] 몇 가지 양태에서, R₁은 할로로 치환된다. R₁ 치환체의 예는 F, Cl 및 Br을 포함한다. 몇 가지 예에서, R₁은 F로 치환된다.

[0135] 몇 가지 양태에서, R₁은 임의로 치환된 지방족으로 치환된다. R₁ 치환체의 예는 임의로 치환된 알콕시지방족, 복소지환족, 아미노알킬, 하이드록시알킬, (헤테로사이클로알킬)지방족, 알킬설파닐지방족, 알킬설파닐아미노지방족, 알킬카보닐아미노지방족, 알킬아미노지방족, 또는 알킬카보닐지방족을 포함한다.

[0136] 몇 가지 양태에서, R₁은 임의로 치환된 아미노로 치환된다. R₁ 치환체의 예는 지방족카보닐아미노, 지방족아미노, 아릴아미노, 또는 지방족설파닐아미노를 포함한다.

[0137] 몇 가지 양태에서, R₁은 설파닐로 치환된다. R₁ 치환체의 예는 복소지환족설파닐, 지방족 설파닐, 지방족아미노설파닐, 아미노설파닐, 지방족카보닐아미노설파닐, 알콕시알킬헤테로사이클로알킬설파닐, 알킬헤테로사이클로알킬설파닐, 알킬아미노설파닐, 사이클로알킬아미노설파닐, (헤테로사이클로알킬)알킬아미노설파닐, 및 헤테로사

이클로알킬설포닐을 포함한다.

[0138] 몇 가지 양태에서, R_1 은 카복시로 치환된다. R_1 치환체의 예는 알콕시카보닐 및 하이드록시카보닐을 포함한다.

[0139] 몇 가지 양태에서, R_1 은 아미도로 치환된다. R_1 치환체의 예는 알킬아미노카보닐, 아미노카보닐, ((지방족)₂아미노)카보닐 및 [(지방족)아미노지방족)아미노]카보닐을 포함한다.

[0140] 몇 가지 양태에서, R_1 은 카보닐로 치환된다. R_1 치환체의 예는 아릴카보닐, 지환족카보닐, 복소지환족카보닐, 및 헤테로아릴카보닐을 포함한다.

[0141] 일부 양태에서는, R_1 은 수소이다. 일부 양태에서는, R_1 은 $-Z^A R_5$ [여기서, Z^A 는 각각 독립적으로 결합 또는 임의로 치환된 분자되거나 선형인 C_{1-6} 지방족 쇄(여기서, Z^A 의 2개 이하의 탄소단위는 임의로 독립적으로 $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^A-$, $-CONR^A NR^A-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^A CO_2-$, $-O-$, $-NR^A CONR^A-$, $-OCONR^A-$, $-NR^A NR^A-$, $-NR^A CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^A-$, $-SO_2 NR^A-$, $-NR^A SO_2-$, 또는 $-NR^A SO_2 NR^A-$ 에 의해 대체된다)이다. R_5 는 각각 독립적으로 R^A , 할로, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, 또는 $-OCF_3$ 이다. R^A 는 각각 독립적으로 C_{1-8} 지방족, 지환족, 복소지환족, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 1, 2, 또는 3개의 R^D 로 임의로 치환된다. 각각의 R^D 는 $-Z^D R_9$ [여기서, Z^D 는 각각 독립적으로 결합 또는 임의로 치환된 분자되거나 선형인 C_{1-6} 지방족 쇄(여기서, Z^D 의 2개 이하의 탄소 단위는 임의로 독립적으로 $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^E-$, $-CONR^E NR^E-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^E CO_2-$, $-O-$, $-NR^E CONR^E-$, $-OCONR^E-$, $-NR^E NR^E-$, $-NR^E CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^E-$, $-SO_2 NR^E-$, $-NR^E SO_2-$, 또는 $-NR^E SO_2 NR^E-$ 에 의해 대체된다)이다. R_9 는 각각 독립적으로 R^E , 할로, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, 또는 $-OCF_3$ 이다. R^E 는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-8} 지방족, 임의로 치환된 지환족, 임의로 치환된 복소지환족, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

[0142] 어떤 양태에서는, R^D 는 각각 독립적으로 $-Z^D R_9$ [여기서, Z^D 는 각각 독립적으로 결합 또는 임의로 치환된 분자되거나 선형인 C_{1-6} 지방족 쇄(여기서, Z^D 의 2개 이하의 탄소 단위는 임의로 독립적으로 $-O-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NR^E-$, $-SO_2-$, $-NHSO_2-$, $-NHC(O)-$, $-NR^E SO_2-$, $-SO_2 NH-$, $-SO_2 NR^E-$, $-NH-$, 또는 $-C(O)O-$ 에 의해 대체된다)이다. 일부 양태에서는, Z^D 의 하나의 탄소 단위는 $-O-$ 에 의해 대체된다. 또는, $-NHC(O)-$ 에 대체된다. 또는, $-C(O)NR^E-$ 에 의해 대체된다. 또는, $-SO_2-$ 에 의해 대체된다. 또는, $-NHSO_2-$ 에 의해 대체된다. 또는, $-NHC(O)-$ 에 의해 대체된다. 또는, $-SO-$ 에 의해 대체된다. 또는, $-NR^E SO_2-$ 에 의해 대체된다. 또는, $-SO_2 NH-$ 에 의해 대체된다. 또는, $-SO_2 NR^E-$ 에 의해 대체된다. 또는, $-NH-$ 에 의해 대체된다. 또는, $-C(O)O-$ 에 의해 대체된다.

[0143] 일부 양태에서는, R_9 는 수소이다. 일부 양태에서는, R_9 는 독립적으로 임의로 치환된 지방족이다. 일부 양태에서는, R_9 는 임의로 치환된 지환족이다. 또는, 임의로 치환된 복소지환족이다. 또는, 임의로 치환된 아릴이다. 또는, 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 또는, 할로이다.

[0144] 일부 양태에서는, 하나의 R_1 은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각 1, 2 또는 3개의 R^D 로 임의로 치환된다(여기서, R^D 는 위에서 정의한 바와 같다).

[0145] 몇 가지 양태에서, 하나의 R_1 은 카복시[예: 하이드록시카보닐 또는 알콕시카보닐]이다. 또는, 하나의 R_1 은 아미도[예: 아미노카보닐]이다. 또는, 하나의 R_1 은 아미노이다. 또는, 할로이다. 또는, 시아노이다. 또는, 하이드록실이다.

[0146] 일부 양태에서는, 피리딜 환의 5위치 또는 6위치에 결합된 하나의 R_1 은 각각 1, 2 또는 3개의 R^D 로 임의로 치환된다(여기서, R^D 는 위에서 정의한 바와 같다) 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 양태에서는, 피리딜 환의 5위치 또는 6위치에 결합된 하나의 R_1 은 1, 2 또는 3개의 R^D 로 임의로 치환된다(여기서, R^D 는 위에서 정의한 바와 같다) 페닐이다. 일부 양태에서는, 피리딜 환의 5위치 또는 6위치에 결합된 하나의 R_1 은 1, 2 또는 3개의 R^D 로 임의로 치환된 헤�테로아릴이다. 몇 가지 양태에서, 피리딜 환의 5위치 또는 6위치에 결합된 하나의 R_1 은 산소, 질소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴이다. 다른 양태에서, 5원 또는 6원 헤�테로아릴은 하나의 R^D 로 치환된다.

[0147] 일부 양태에서는, 피리딜 환의 5위치 또는 6위치에 결합된 하나의 R_1 은 하나의 R^D 로 치환된 페닐이다. 일부 양태에서는, 피리딜 환의 5위치 또는 6위치에 결합된 하나의 R_1 은 2개의 R^D 로 치환된 페닐이다. 일부 양태에서는, 피리딜 환의 5위치 또는 6위치에 결합된 하나의 R_1 은 3개의 R^D 로 치환된 페닐이다.



[0148] 몇 가지 양태에서, R_1 은 화학식 $\text{W}_1\text{---}^D$ (Z-1) 또는 $\text{W}_1\text{---}^D$ (Z-2)[여기서, W_1 은 $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, 또는 $-\text{CH}_2-$ 이고; D 는 H , 하이드록실, 또는 지방족, 지환족, 알콕시 및 아미노로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이며; R^D 는 위에서 정의한 바와 같다]으로 나타낸다.

[0149] 몇 가지 양태에서, W_1 은 $-\text{C}(=\text{O})-$ 이다. 또는, W_1 은 $-\text{SO}_2-$ 이다. 또는, W_1 은 $-\text{CH}_2-$ 이다.

[0150] 몇 가지 양태에서, D 는 OH 이다. 또는, D 는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 또는 임의로 치환된 C_{3-8} 지환족이다. 또는, D 는 임의로 치환된 알콕시이다. 또는, D 는 임의로 치환된 아미노이다.



[0151] 몇 가지 예에서, D 는 A^B (여기서, A 및 B 는 각각 독립적으로 H , 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, 임의로 치환된 C_{3-8} 지환족이거나; A 와 B 는 함께 임의로 치환된 3-7원 복소지환족 환을 형성한다)이다.

[0152] 몇 가지 양태에서, A 는 H 이고, B 는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이다. 몇 가지 양태에서, B 는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환된다. 또는, A 및 B 는 둘 다 H 이다. 예시적인 치환체는 옥소, 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 디알킬아미노, 또는 지환족, 복소지환족, 아릴 및 헤�테로아릴로부터 선택된 임의로 치환된 그룹을 포함한다.

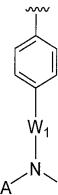
[0153] 몇 가지 양태에서, A 는 H 이고, B 는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이다. 또는, A 및 B 는 둘 다 H 이다. 예시적인 치환체는 옥소, 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 및 임의로 치환된 복소지환족을 포함한다.

[0154] 몇 가지 양태에서, B 는 옥소, 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 지환족, 복소지환족, 아릴 및 헤�테로아릴로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 몇 가지 양태에서, B 는 옥소, C_{1-6} 알킬, 하이드록시, 하이드록시-(C_{1-6})알킬, (C_{1-6})알콕시, (C_{1-6})알콕시-(C_{1-6})알킬, C_{3-8} 지환족, 3-8원 복소지환족, 페닐, 및 5-10원 헤테로아릴로 치환된다. 하나의 예에서, B 는 임의로 치환된 페닐로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0155] 몇 가지 양태에서, A 와 B 는 함께, 임의로 치환된 3-7원 복소지환족 환을 형성한다. 몇 가지 예에서, 복소지환족 환은 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된다. 예시적인 이러한 환은 임의로 치환된 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐 및 피페라지닐을 포함한다. 이러한 환에 대한 예시적인 치환체는 할로, 옥소, 알킬, 하이드

록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아실(예: 알킬카보닐), 아미노, 아미도 및 카복시를 포함한다. 일부 양태에서, 치환체는 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미노, 아미도, 또는 카복시이다.

[0156] 몇 가지 양태에서, R^D 는 수소, 할로, 또는 지방족, 치환족, 아미노, 하이드록시, 알콕시, 카복시, 아미도, 카보닐, 시아노, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 몇 가지 예에서, R^D 는 수소, 할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, 또는 임의로 치환된 알콕시이다. 몇 가지 예에서, R^D 는 수소, F, Cl, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 임의로 치환된 $-O(C_{1-6}$ 알킬)이다. R^D 의 예는 수소, F, Cl, 메틸, 에틸, *i*-프로필, *t*-부틸, -OMe, -OEt, *i*-프로포시, *t*-부톡시, CF_3 , 또는 $-OCF_3$ 이다. 일부 예에서, R^D 는 수소, F, 메틸, 메톡시, CF_3 , 또는 $-OCF_3$ 이다. R^D 는 수소일 수 있다. R^D 는 F일 수 있다. R^D 는 메틸일 수 있다. R^D 는 메톡시일 수 있다.



[0157] 몇 가지 양태에서, R_1 화학식 (Z) [여기서, W_1 은 $-C(O)-$, $-SO_2-$, 또는 $-CH_2-$ 이고; A 및 B 각각은 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_8 치환족이거나; A와 B는 함께 임의로 치환된 3-7원 복소 치환족 환을 형성한다]으로 나타낸다.

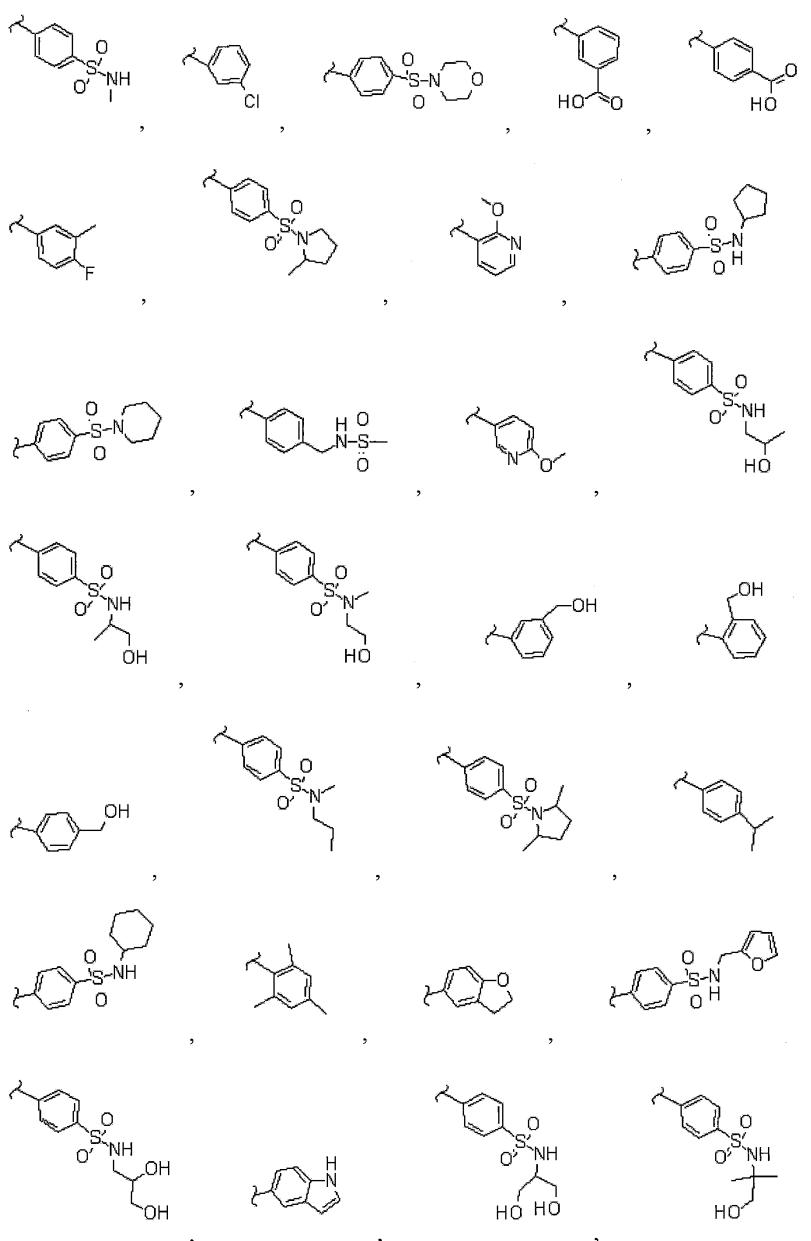
[0158] 일부 양태에서는, 피리딜 환의 5위치 또는 6위치에 결합된 하나의 R_1 은 각각 1, 2 또는 3개의 R^D 로 임의로 치환된 치환족 또는 복소치환족[여기서, R^D 는 $-ZR_9$ (여기서, Z^D 는 각각 독립적으로 결합 또는 임의로 치환된 분지되거나 선형인 C_{1-6} 지방족 쇄이고, Z^D 의 2개 이하의 탄소 단위는 임의로 독립적으로 $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^E-$, $-CONR^E NR^E-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^E CO_2-$, $-O-$, $-NR^E CONR^E-$, $-OCONR^E-$, $-NR^E NR^E-$, $-NR^E CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^E-$, $-SO_2NR^E-$, $-NR^E SO_2-$, 또는 $-NR^E SO_2NR^E-$ 로 대체되고, R_9 는 독립적으로 R^E , 할로, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, 또는 $-OCF_3$ 이고, R^E 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-8} 지방족, 임의로 치환된 치환족, 임의로 치환된 복소치환족, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴)이다]이다.

[0159] 몇 가지 예에서, 피리딜 환의 5위치 또는 6위치에 결합된 하나의 R_1 은 임의로 치환된 C_3-C_8 치환족이다.

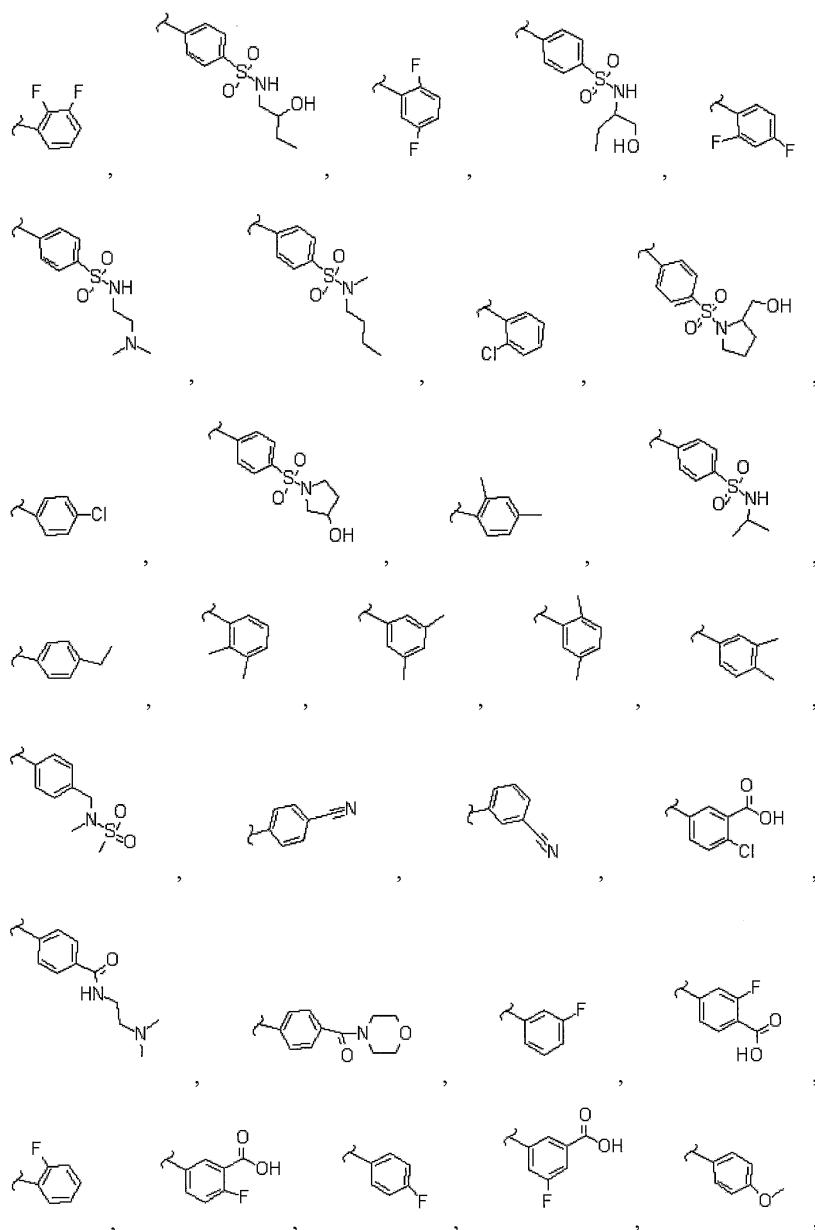
[0160] 일부 양태에서는, 피리딜 환의 5위치 또는 6위치에 결합된 하나의 R_1 은 임의로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 사이클로알케닐이다.

[0161] 몇 가지 양태에서, 피리딜 환의 5위치 또는 6위치에 결합된 하나의 R_1 은 C_3-C_8 사이클로알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알케닐이다. 사이클로알킬 및 사이클로알케의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 및 사이클로헵테닐을 포함한다.

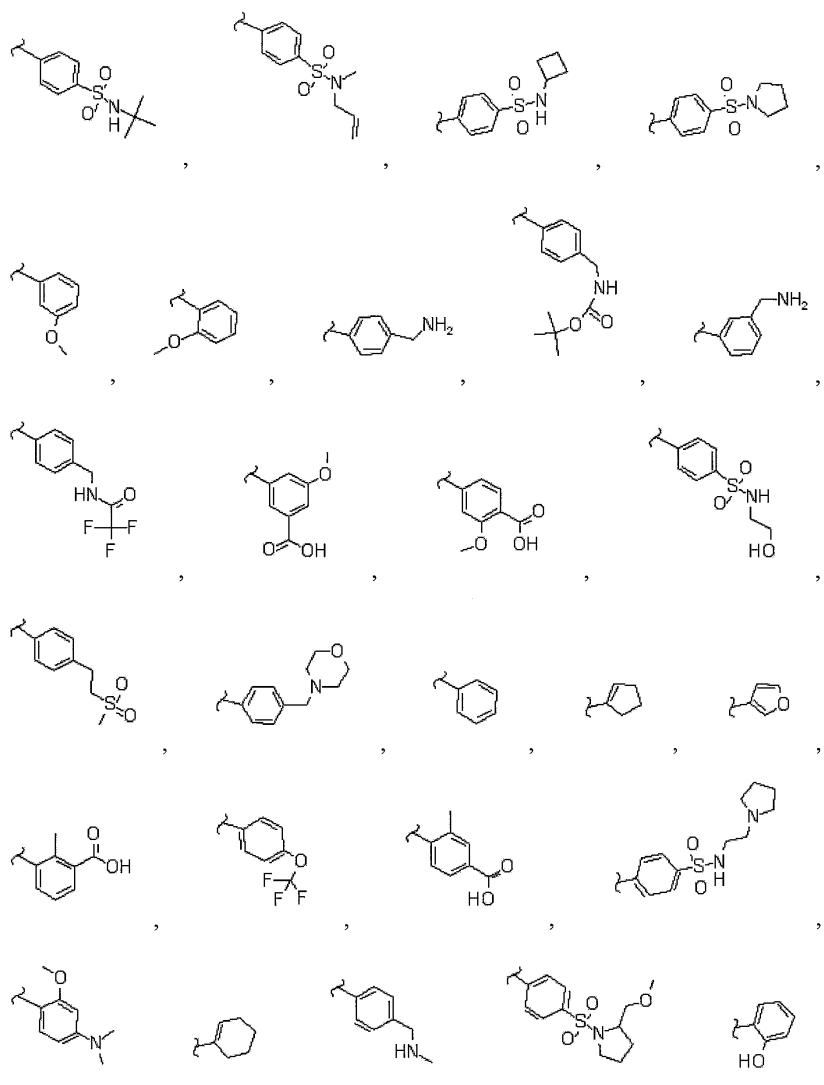
[0162]

일부 양태에서는, R₁은 다음 화학식이다:

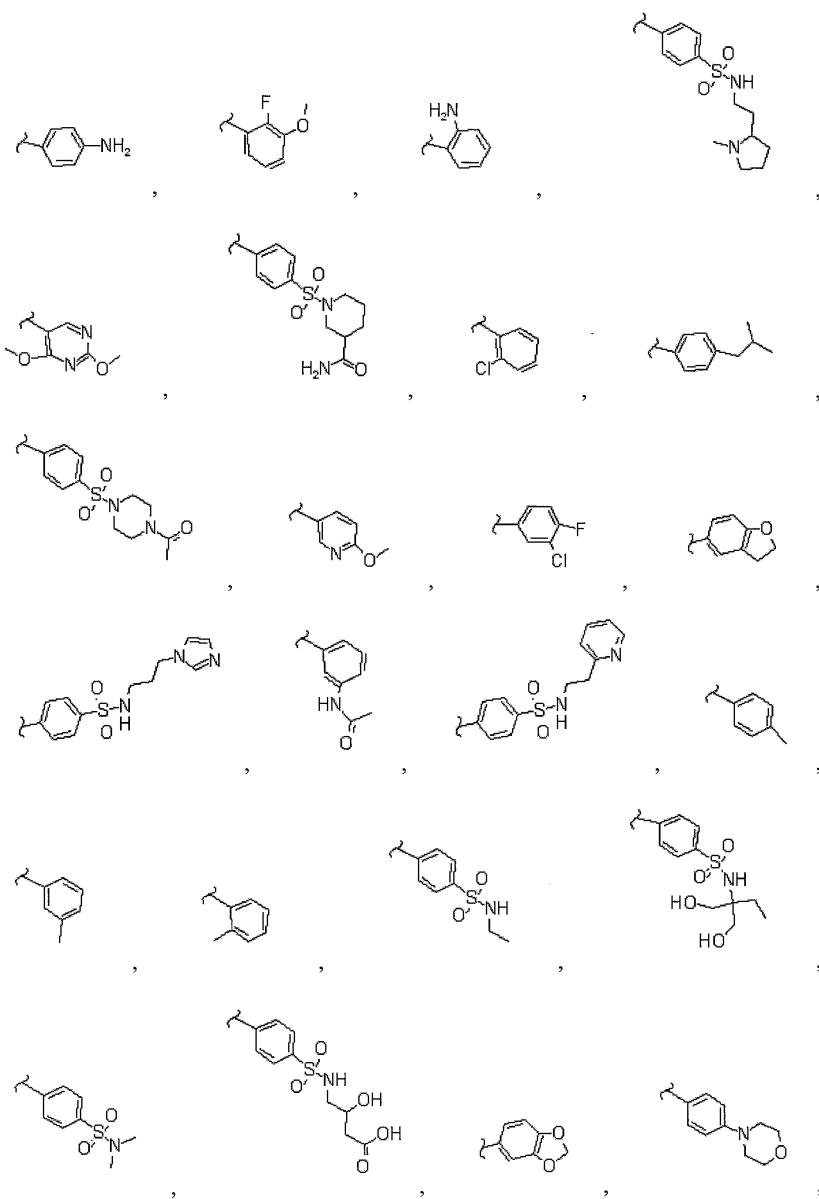
[0163]



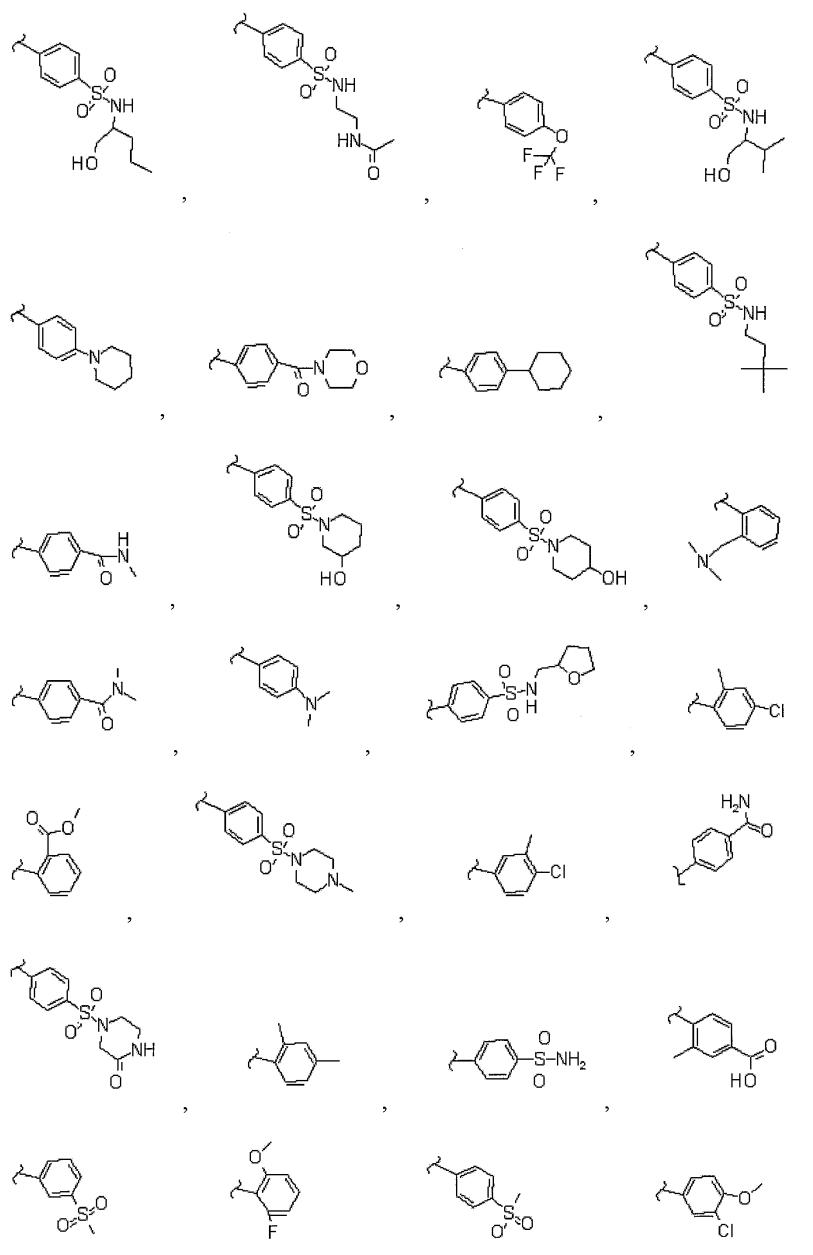
[0164]



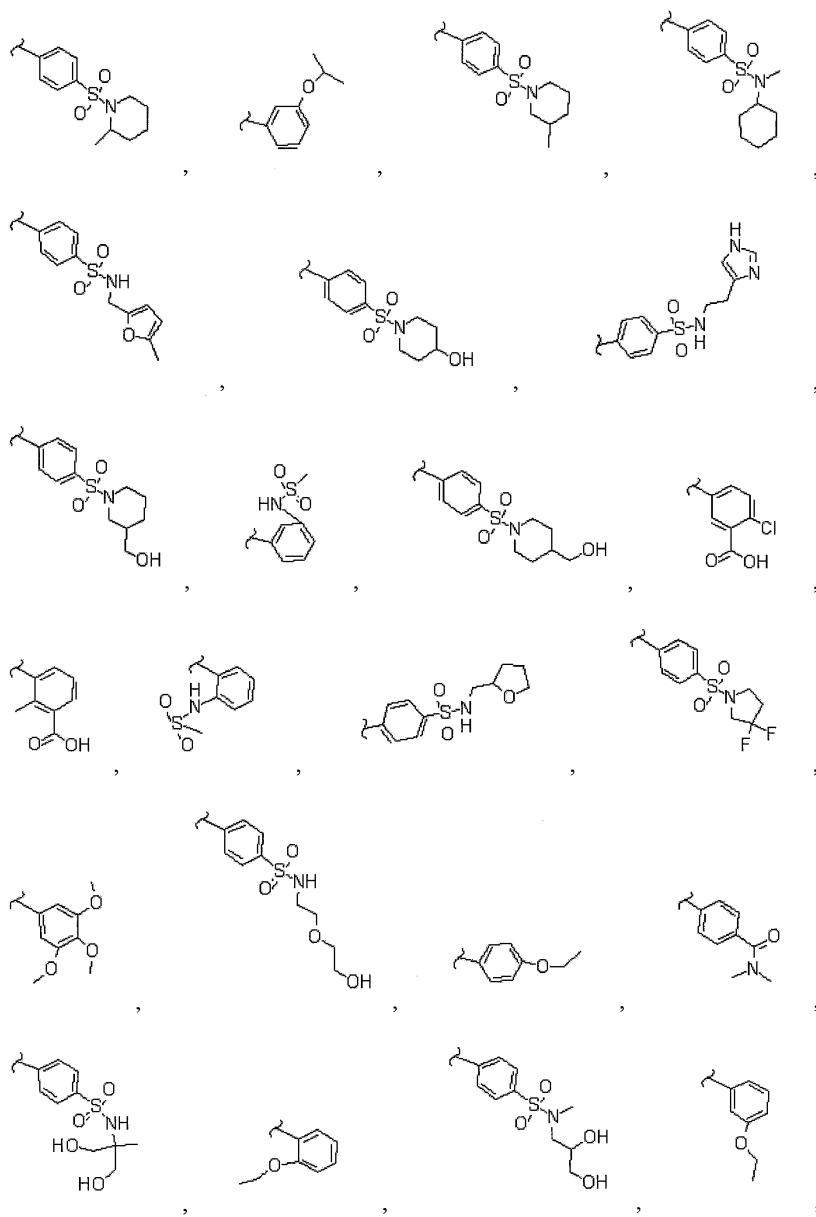
[0165]



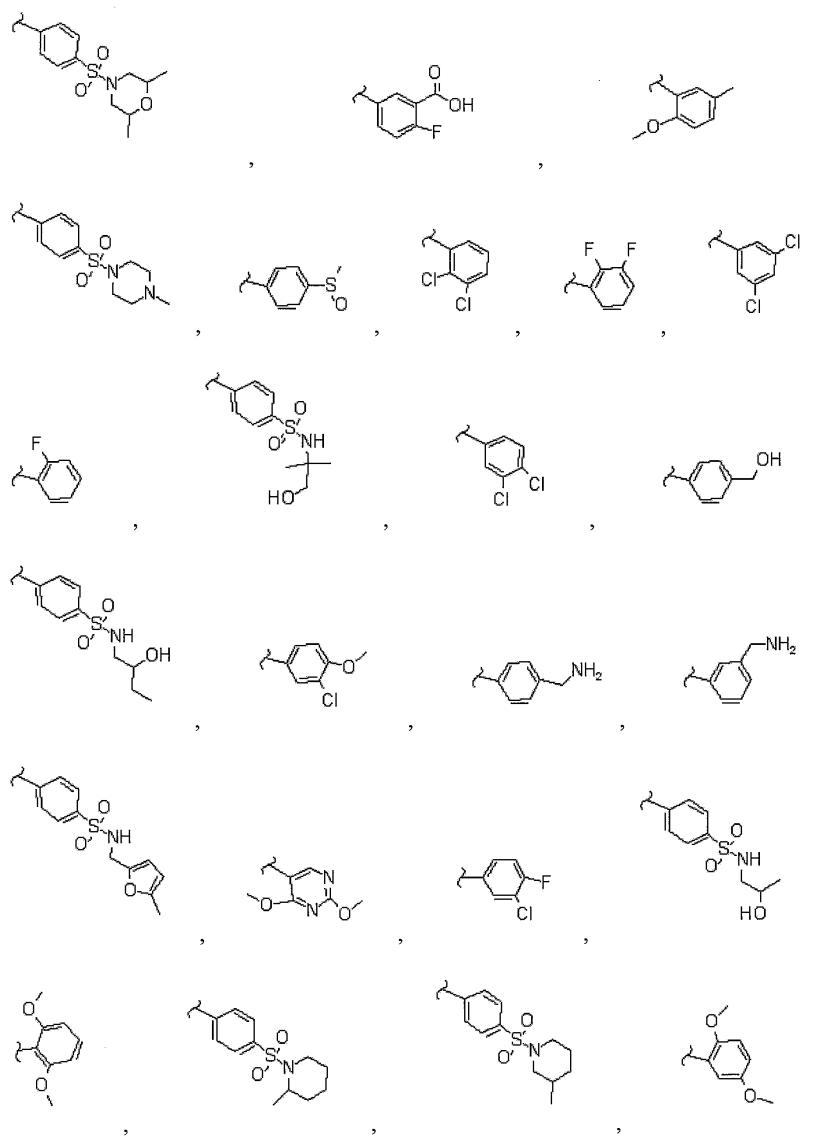
[0166]



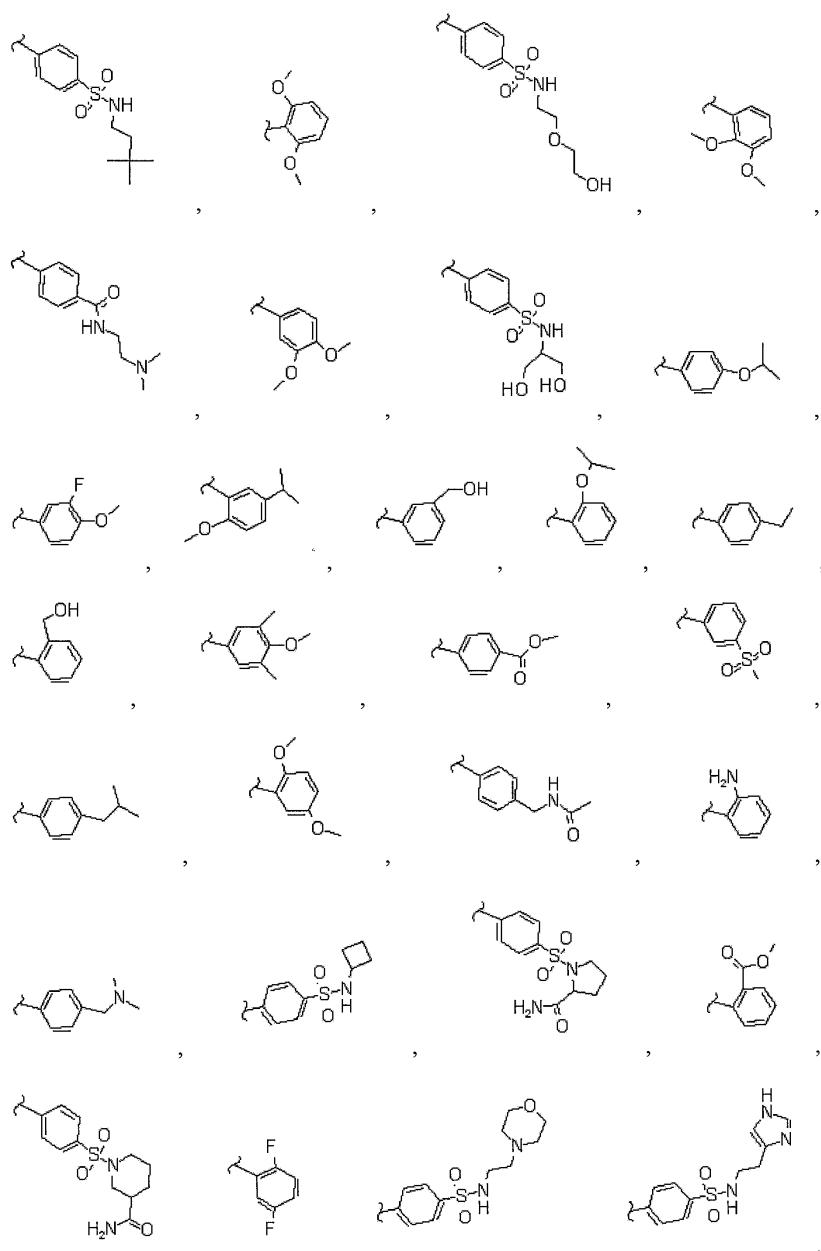
[0167]



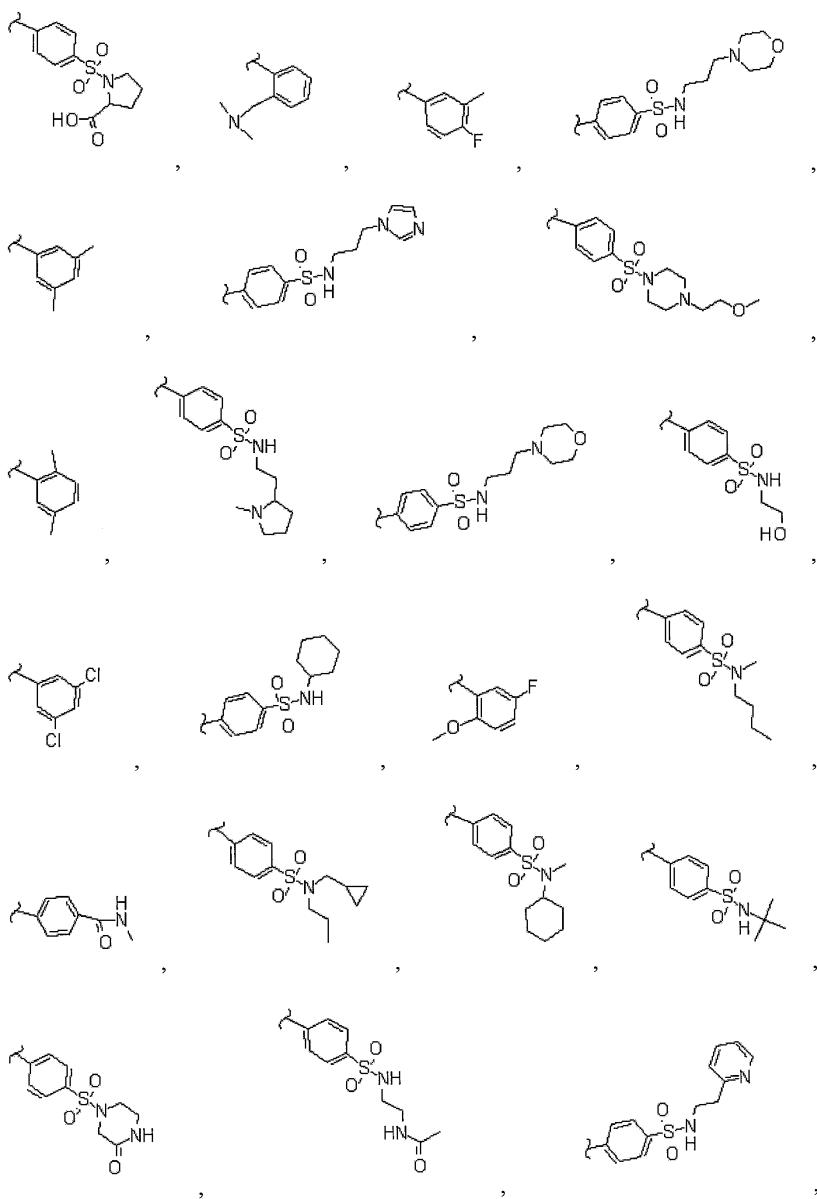
[0168]



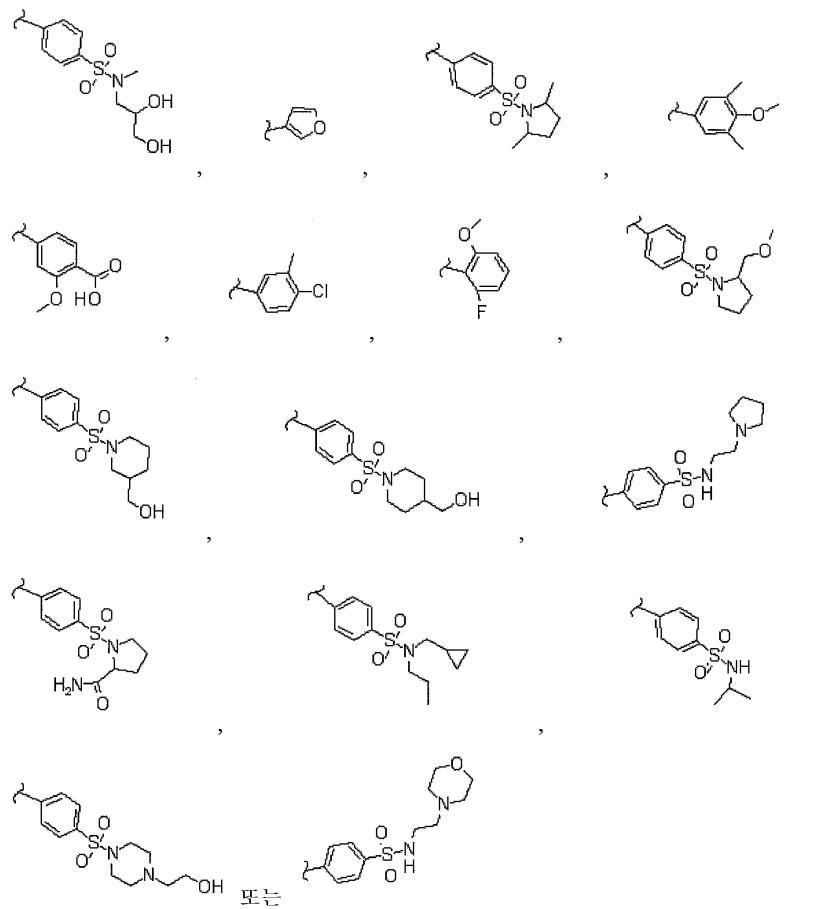
[0169]



[0170]

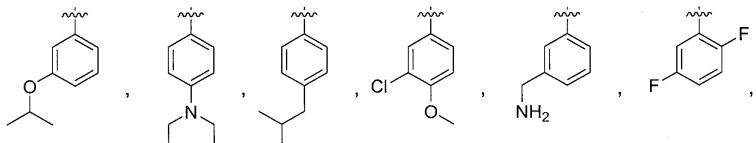


[0171]

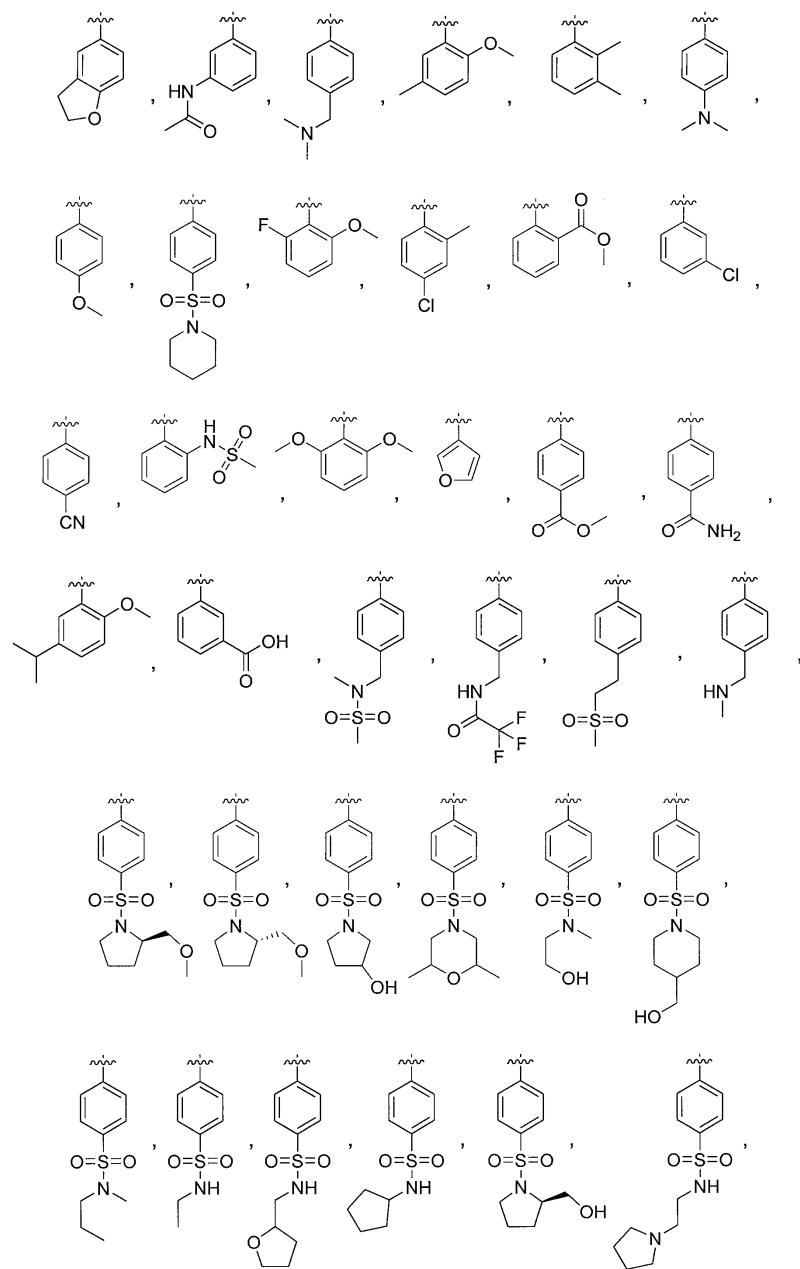


[0172]

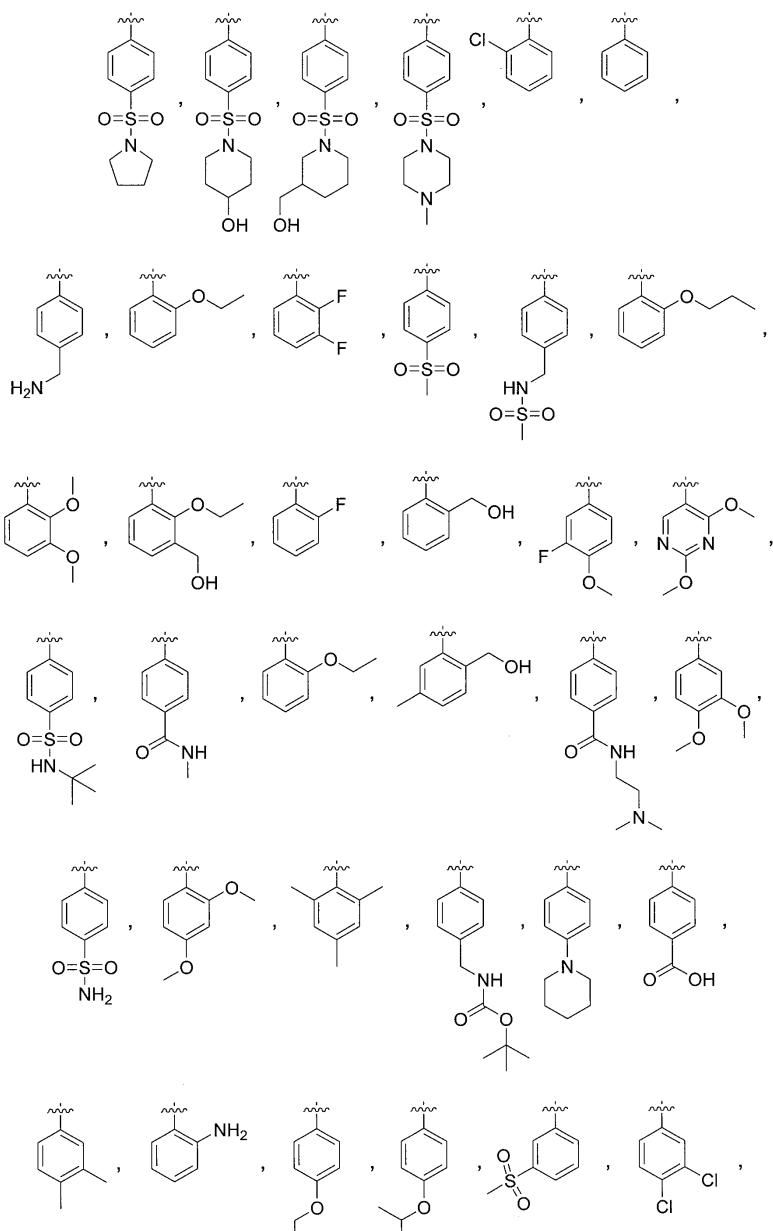
[0173] 몇 가지 예에서, R₁은 다음 화학식으로부터 선택된 것이다:



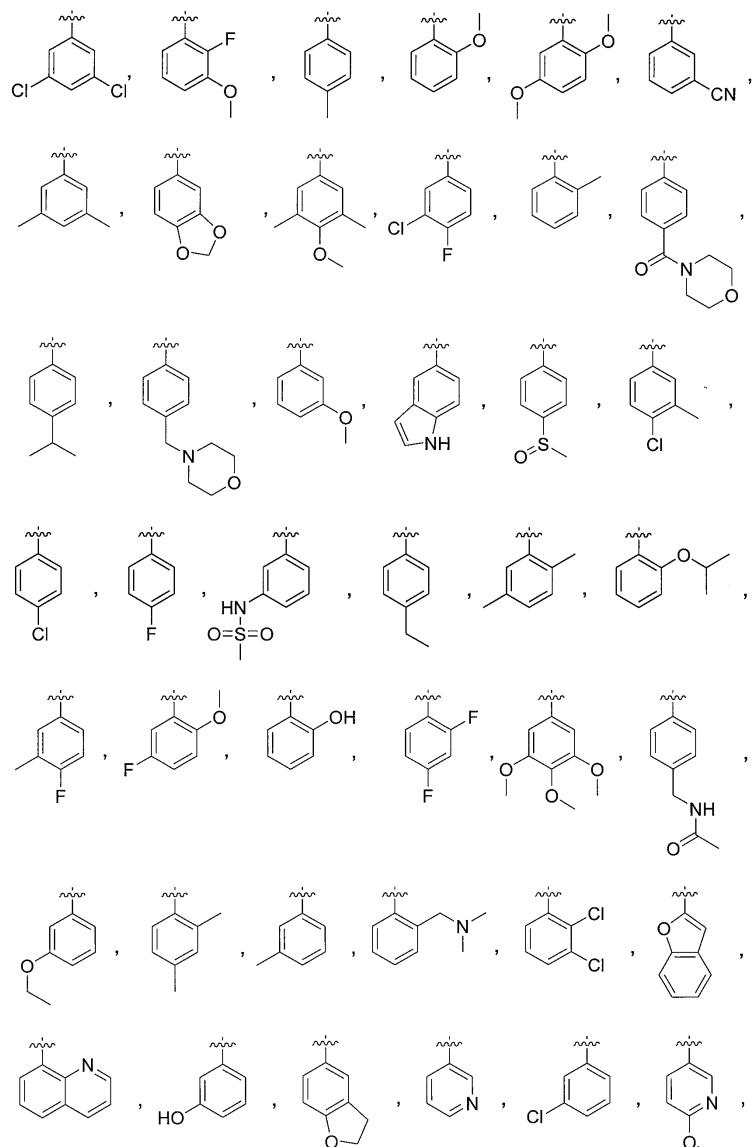
[0174]



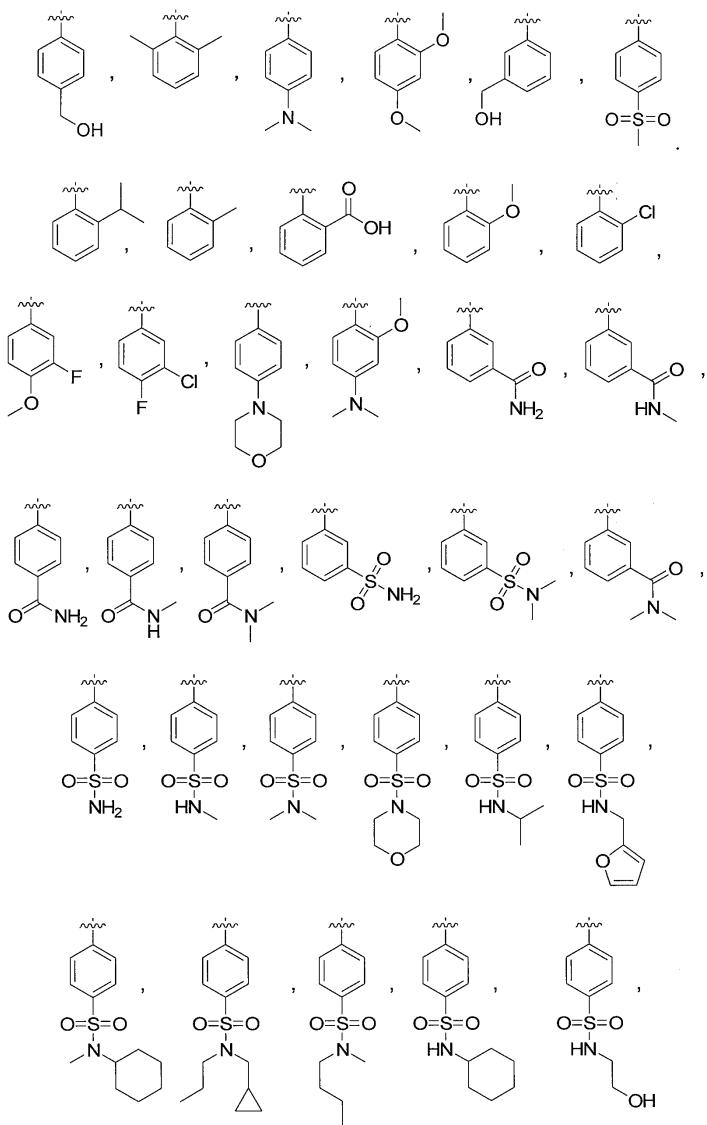
[0175]



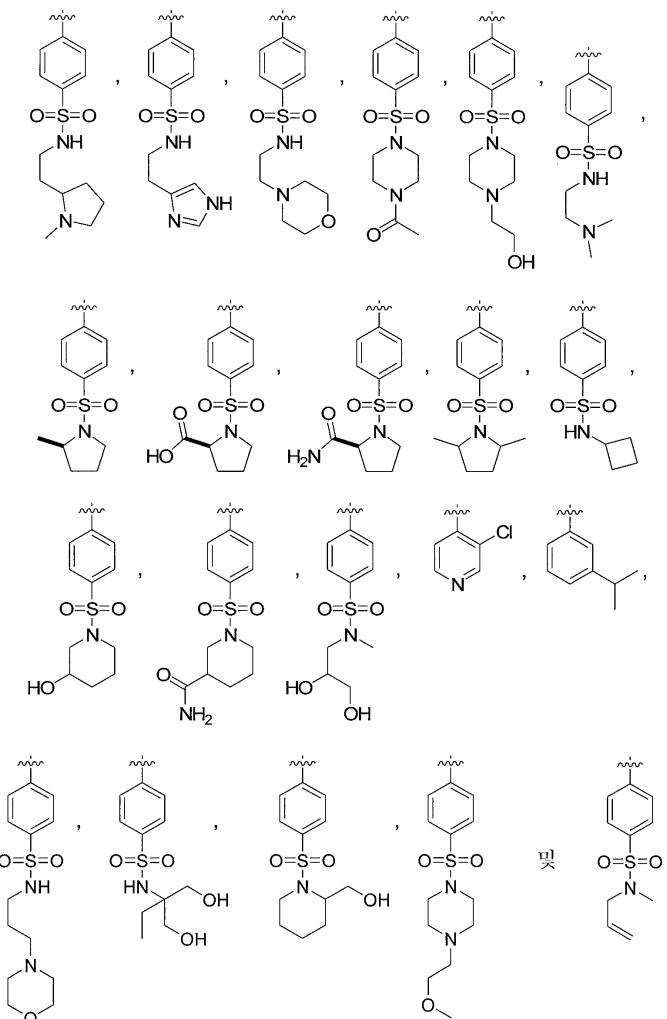
[0176]



[0177]



[0178]



[0179]

B. 치환체 R_2

[0180]

R_2 는 각각 수소일 수 있다. R_2 는 각각 C_{1-6} 지방족, C_{3-6} 지환족, 페닐 및 헤테로아릴로부터 선택된 임의로 치환된 그룹일 수 있다.

[0181]

몇 가지 양태에서, R_2 는 1, 2 또는 3개의 할로, C_{1-2} 지방족 또는 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이다. 몇 가지 예에서, R_2 는 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸일 수 있다. 몇 가지 예에서, R_2 는 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸일 수 있다.

[0182]

몇 가지 양태에서, R_2 는 수소이다.

[0183]

C. 치환체 R_3 및 R'^3

[0184]

R_3 과 R'^3 은 각각 이들이 결합한 탄소원자와 함께, C_{3-7} 지환족 또는 복소지환족(이들 각각은 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된다)을 형성한다. 몇 가지 양태에서, R_3 과 R'^3 은 이들이 결합한 탄소원자와 함께, C_{3-7} 지환족 또는 C_{3-7} 복소지환족[이들 각각은 1, 2 또는 3개의 $-Z^B R_7$ (여기서, 각각의 Z^B 는 독립적으로 결합, 또는 임의로 치환된 분자되거나 선형인 C_{1-4} 지방족 쇄이고, Z^B 의 2개 이하의 탄소 단위는 임의로 독립적으로 $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^B-$, $-CONR^B NR^B-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^B CO_2-$, $-O-$, $-NR^B CONR^B-$, $-OCONR^B-$, $-NR^B NR^B-$, $-NR^B CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$

, $-\text{NR}^B-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^B-$, $-\text{NR}^B\text{SO}_2-$ 또는 $-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{NR}^B-$ 로 대체되고; R_7 은 각각 독립적으로 R^B , 할로, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, 또는 $-\text{OCF}_3$ 이고; R^B 는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-8} 지방족, 임의로 치환된 지환족, 임의로 치환된 복소지환족, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다)로 임의로 치환된다]을 형성한다.

[0186] 몇 가지 양태에서, R_3 과 R'_3 은 이들이 결합한 탄소원자와 함께, 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 3, 4, 5, 또는 6원 지환족을 형성한다. 몇 가지 예에서, R_3 , R'_3 및 이들이 결합한 탄소원자는 임의로 치환된 사이클로프로필 그룹을 형성한다. 몇 가지 대체 실시예에서, R_3 , R'_3 및 이들이 결합한 탄소원자는 임의로 치환된 사이클로부틸 그룹을 형성한다. 몇 가지 기타 실시예에서, R_3 , R'_3 , 및 이들이 결합한 탄소원자는 임의로 치환된 사이클로펜틸 그룹을 형성한다. 기타 실시예에서, R_3 , R'_3 및 이들이 결합한 탄소원자는 임의로 치환된 사이클로헥실 그룹을 형성한다. 추가의 실시예에서, R_3 , R'_3 및 이들이 결합한 탄소원자는 치환되지 않은 사이클로프로필을 형성한다.

[0187] 몇 가지 양태에서, R_3 과 R'_3 은 이들이 결합한 탄소원자와 함께, 임의로 치환된 5, 6, 또는 7원 복소지환족을 형성한다. 다른 실시예에서, R_3 과 R'_3 은 이들이 결합한 탄소원자와 함께, 임의로 치환된 테트라하이드로페라닐 그룹을 형성한다.

[0188] 일부 양태에서는, R_3 과 R'_3 은 이들이 결합한 탄소원자와 함께, 치환되지 않은 C_{3-7} 지환족 또는 치환되지 않은 복소지환족을 형성한다. 몇 가지 예에서, R_3 과 R'_3 은 이들이 결합한 탄소원자와 함께, 치환되지 않은 사이클로프로필, 치환되지 않은 사이클로펜틸, 또는 치환되지 않은 사이클로헥실을 형성한다.

[0189] D. 치환체 R_4

[0190] R_4 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤�테로아릴이다.

[0191] 몇 가지 양태에서, R_4 는 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 6원 내지 10원(예: 7원 내지 10원) 아릴이다. R_4 의 예는 임의로 치환된 벤젠, 나프탈렌, 또는 인덴을 포함한다. 또는, R_4 의 예는 임의로 치환된 폐닐, 임의로 치환된 나프틸, 또는 임의로 치환된 인데닐일 수 있다.

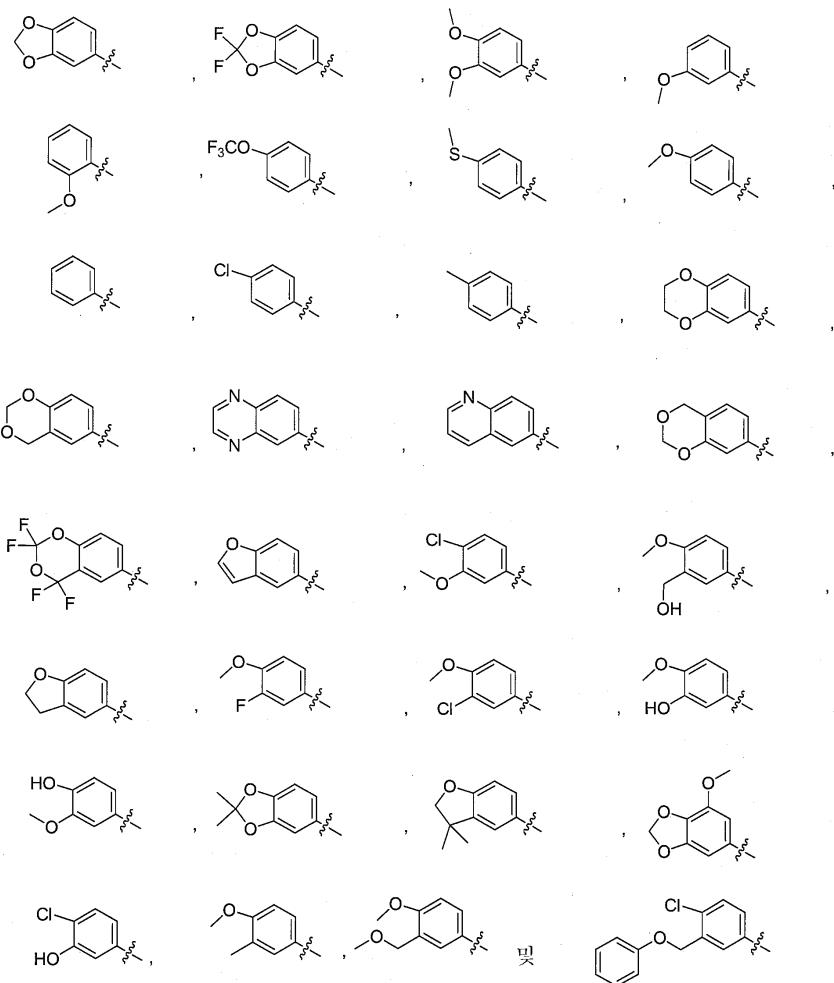
[0192] 몇 가지 양태에서, R_4 는 임의로 치환된 헤�테로아릴이다. R_4 의 예는 일환식 및 이환식 헤�테로아릴, 예를 들면, 벤조 융합된 환 시스템(여기서, 폐닐은 1 또는 2개의 4-8원 복소지환족으로 융합된다)을 포함한다.

[0193] 일부 양태에서, R_4 는 각각 1, 2 또는 3개의 $-\text{Z}^C\text{R}_8$ 로 임의로 치환된 아릴 또는 헤�테로아릴이다. 일부 양태에서는, R_4 는 1, 2 또는 3개의 $-\text{Z}^C\text{R}_8$ 로 임의로 치환된 아릴이다. 일부 양태에서는, R_4 는 1, 2 또는 3개의 $-\text{Z}^C\text{R}_8$ 로 임의로 치환된 폐닐이다. 또는, R_4 는 1, 2 또는 3개의 $-\text{Z}^C\text{R}_8$ 로 임의로 치환된 헤�테로아릴이다. Z^C 는 각각 독립적으로 결합 또는 임의로 치환된 분지되거나 선형인 C_{1-6} 지방족 쇄[여기서, Z^C 의 2개 이하의 탄소 원자는 임의로 독립적으로 $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^C-$, $-\text{CONR}^C\text{NR}^C-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^C\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^C\text{CONR}^C-$, $-\text{OCONR}^C-$, $-\text{NR}^C\text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^C-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C\text{SO}_2-$, 또는 $-\text{NR}^C\text{SO}_2\text{NR}^C-$ 에 의해 대체된다]이다. R_8 은 각각 독립적으로 R^C , 할로, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, 또는 $-\text{OCF}_3$ 이다. R^C 는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-8} 지방족, 임의로 치환된 지환족, 임의로 치환된 복소지환족, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤�테로아릴이다.

[0194] 일부 양태에서는, 2개의 $-\text{Z}^C\text{R}_8$ 은 이들이 결합한 탄소와 함께, 독립적으로 0, NH , NR^C 및 S로 이루어진 그룹(여기서, R^C 는 본원에서 정의한 바와 같다)으로부터 선택된 3개 이하의 환 원자를 갖는 4-8원 포화, 부분 포화 또는

방향족 환을 형성한다.

[0195] 몇 가지 양태에서, R_1 은 다음 화학식으로부터 선택된 것이다:



[0196]

E. 예시적인 화합물 부류

[0198] 몇 가지 양태에서, R_1 은 피리딘 환의 5위치 또는 6위치의 코어 구조에 결합된 임의로 치환된 사이클릭 그룹이다.

[0199]

몇 가지 예에서, R_1 은 피리딘 환의 5위치에 결합된 임의로 치환된 아릴이다. 다른 예에서, R_1 은 피리딘 환의 6위치에 결합된 임의로 치환된 아릴이다.

[0200]

추가의 예에서, R_1 은 피리딘 환의 5위치에 결합된 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 다른 실시예에서, R_1 은 피리딘 환의 6위치에 결합된 임의로 치환된 헤�테로아릴이다.

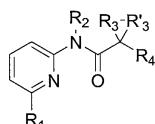
[0201]

다른 양태에서, R_1 은 피리딘 환의 5위치 또는 6위치에 결합된 임의로 치환된 지환족 또는 임의로 치환된 복소지환족이다.

[0202]

따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 II의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

화학식 II



[0203]

[0204] 위의 화학식 II에서,

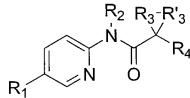
[0205] R_1, R_2, R_3, R'_3 , 및 R_4 는 화학식 I에서 정의한 바와 같다.

[0206] 일부 양태에서는, R_1 은 각각 1, 2 또는 3개의 R^D 로 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴[여기서, R^D 는 $Z^D R_9$ {여기서, Z^D 는 독립적으로 결합 또는 임의로 치환된 분자되거나 선형인 C_{1-6} 지방족 쇄이고 Z^D 의 2개 이하의 탄소 단위는 임의로 독립적으로 $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^E-$, $-CONR^E NR^E-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^E CO_2-$, $-O-$, $-NR^E CONR^E-$, $-OCONR^E-$, $-NR^E NR^E-$, $-NR^E CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^E-$, $-SO_2 NR^E-$, $-NR^E SO_2-$, 또는 $-NR^E SO_2 NR^E-$ 로 대체되고; R_9 는 각각 독립적으로 R^E , 할로, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, 또는 $-OCF_3$ 이고; R^E 는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-8} 지방족 그룹, 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 복소지방족, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다}이다].

[0207] 일부 양태에서는, R_1 은 각각 1, 2 또는 3개의 R^D 로 임의로 치환된 지방족 또는 복소지방족(여기서, R^D 는 위에서 정의한 바와 같다)이다.

[0208] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 III의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

화학식 III



[0209]

[0210] 위의 화학식 III에서,

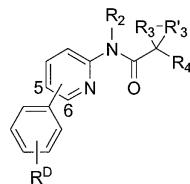
[0211] R_1, R_2, R_3, R'_3 , 및 R_4 는 화학식 I에서 정의한 바와 같다.

[0212] 일부 양태에서는, R_1 은 각각 1, 2 또는 3개의 R^D 로 임의로 치환된 아릴 또는 헤�테로아릴[여기서, R^D 는 $-Z^D R_9$ {여기서, Z^D 는 각각 독립적으로 결합 또는 임의로 치환된 분자되거나 선형인 C_{1-6} 지방족 쇄이고, Z^D 의 2개 이하의 탄소 단위는 임의로 독립적으로 $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^E-$, $-CONR^E NR^E-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^E CO_2-$, $-O-$, $-NR^E CONR^E-$, $-OCONR^E-$, $-NR^E NR^E-$, $-NR^E CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^E-$, $-SO_2 NR^E-$, $-NR^E SO_2-$, 또는 $-NR^E SO_2 NR^E-$ 에 의해 대체되고; R_9 는 각각 독립적으로 R^E , 할로, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, 또는 $-OCF_3$ 이고; R^E 는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-8} 지방족 그룹, 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 복소지방족, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤�테로아릴이다}이다].

[0213] 일부 양태에서는, R_1 은 각각 1, 2 또는 3개의 R^D 로 임의로 치환된 지방족 또는 복소지방족(여기서, R^D 는 위에서 정의한 바와 같다)이다.

[0214] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 IV의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다.

화학식 IV



[0215]

[0216] 위의 화학식 IV에서,

[0217] R₂, R₃, R'₃, 및 R₄는 화학식 I에서 정의한 바와 같다.

[0218] R^D는 -Z^DR₉[여기서, Z^D는 각각 독립적으로 결합 또는 임의로 치환된 분자되거나 선형인 C₁₋₆ 지방족 쇄이고, Z^D의 2개 이하의 탄소 단위는 임의로 독립적으로 -CO-, -CS-, -CONR^E-, -CONR^ENR^E-, -CO₂-, -OCO-, -NR^ECO₂-, -O-, -NR^ECONR^E-, -OCONR^E-, -NR^ENR^E-, -NR^ECO-], -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^E-, -SO₂NR^E-, -NR^ESO₂- 또는 -NR^ESO₂NR^E-에 의해 대체된다]이다.

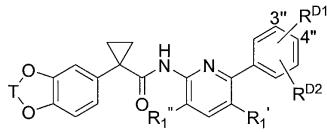
[0219] R₉는 독립적으로 R^E, 할로, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, 또는 -OCF₃이다.

[0220] R^E는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C₁₋₈ 지방족 그룹, 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 복소지방족, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

[0221] 몇 가지 양태에서, Z^D는 독립적으로 결합 또는 임의로 치환된 분자되거나 선형인 C₁₋₆ 지방족 쇄이고, Z^D의 하나의 탄소 단위는 -SO₂-, -CONR^E-, -NR^ESO₂-, 또는 -SO₂NR^E-에 의해 임의로 대체된다. 예를 들면, Z^D는 임의로 치환된 분자되거나 선형인 C₁₋₆ 지방족 쇄이고, Z^D의 하나의 탄소 단위는 -SO₂-에 의해 임의로 대체된다. 다른 예에서, R₉는 임의로 치환된 헤�테로아릴 또는 임의로 치환된 복소지방족이다. 추가의 예에서, R₉는 1 내지 2개의 질소원자를 갖는 임의로 치환된 복소지방족이고, R₉는 환 질소를 통하여 -SO₂-에 직접 결합한다.

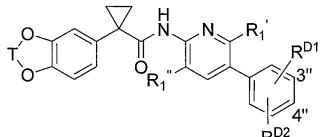
[0222] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 Va 또는 Vb의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다.

화학식 Va



[0223]

화학식 Vb



[0224]

[0225] 위의 화학식 Va 및 Vb에서,

[0226] T는 임의로 치환된 C₁₋₂ 지방족 쇄[여기서, 각각의 탄소 단위는 -CO-, -CS-, -COCO-, -SO₂-, -B(OH)-, 또는 -B(O(C₁₋₆ 알킬))-에 의해 임의로 독립적으로 대체된다]이고,

[0227] R₁' 및 R₁''은 각각 독립적으로 결합 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 3원 내지 10원 지방족, 임의로 치환된 3원 내지 10원 복소지방족, 카복시, 아미도, 아미노, 할로, 또는 하이드록시이고,

[0228] R^{D1}은 3'' 또는 4'' 탄소에 결합되고,

[0229] R^{D1} 및 R^{D2}는 각각 -Z^DR₉[여기서, Z^D는 독립적으로 결합 또는 임의로 치환된 분자되거나 선형인 C₁₋₆ 지방족 쇄이고, Z^D의 2개 이하의 탄소 단위는 임의로 독립적으로 -CO-, -CS-, -CONR^E-, -CONR^ENR^E-, -CO₂-, -OCO-,

$-\text{NR}^E \text{CO}_2^-$, $-\text{O}^-$, $-\text{NR}^E \text{CONR}^E^-$, $-\text{OCONR}^E^-$, $-\text{NR}^E \text{NR}^E^-$, $-\text{NR}^E \text{CO}^-$, $-\text{S}^-$, $-\text{SO}^-$, $-\text{SO}_2^-$, $-\text{NR}^E^-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^E^-$, $-\text{NR}^E \text{SO}_2^-$, 또는 $-\text{NR}^E \text{SO}_2\text{NR}^E^-$ 에 의해 대체된다]이고,

[0230] R_9 는 독립적으로 R^E , 할로, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, 또는 $-\text{OCF}_3$ 이거나,

[0231] R^{D1} 와 R^{D2} 는, 이들이 결합한 원자와 함께, O, NH, NR^E 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 환 구성원을 갖는, 3-8원 포화, 부분 불포화 또는 방향족 환을 형성하고,

[0232] R^E 는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-8} 지방족, 임의로 치환된 지환족, 임의로 치환된 복소지환족, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

[0233] 일부 양태에서는, T는 임의로 치환된 $-\text{CH}_2-$ 이다. 일부 기타 양태에서는, T는 임의로 치환된 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이다.

[0234] 일부 양태에서는, T는 $-Z^E R_{10}$ [여기서, Z^E 는 각각 독립적으로 결합 또는 임의로 치환된 분자되거나 선형인 C_{1-6} 지방족 쇄이고, Z^E 의 2개 이하의 탄소 단위는 임의로 독립적으로 $-\text{CO}^-$, $-\text{CS}^-$, $-\text{CONR}^F^-$, $-\text{CONR}^F \text{NR}^F^-$, $-\text{CO}_2^-$, $-\text{OCO}^-$, $-\text{NR}^F \text{CO}_2^-$, $-\text{O}^-$, $-\text{NR}^F \text{CONR}^F^-$, $-\text{OCONR}^F^-$, $-\text{NR}^F \text{NR}^F^-$, $-\text{NR}^F \text{CO}^-$, $-\text{S}^-$, $-\text{SO}^-$, $-\text{SO}_2^-$, $-\text{NR}^F^-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^F^-$, $-\text{NR}^F \text{SO}_2^-$, 또는 $-\text{NR}^F \text{SO}_2\text{NR}^F^-$ 에 의해 대체되고; R_{10} 은 독립적으로 R^F , 할로, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, 또는 $-\text{OCF}_3$ 이고; R^F 는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-8} 지방족, 임의로 치환된 지환족, 임의로 치환된 복소지환족, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다]에 의해 임의로 치환된다. 일례에서, Z^E 는 $-\text{O}-$ 이다.

[0235] 일부 양태에서는, R_{10} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{3-7} 지환족, 또는 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴일 수 있다. 하나의 양태에서, R_{10} 은 메틸, 에틸, *i*-프로필, 또는 *t*-부틸이다.

[0236] 일부 양태에서는, T의 2개 이하의 탄소 단위는 $-\text{CO}^-$, $-\text{CS}^-$, $-\text{B(OH)}^-$, 또는 $-\text{B(O(C}_{1-6}\text{ 알킬)}^-$ 에 의해 임의로 치환된다.

[0237] 일부 양태에서는, T는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2^-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2^-$, $-\text{C}(\text{O})^-$, $-\text{C}(\text{페닐})_2^-$, $-\text{B(OH)}^-$, 및 $-\text{CH(OEt)}^-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 양태에서는, T는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2^-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2^-$, $-\text{C}(\text{페닐})_2^-$, 또는 $-\text{C}(\text{페닐})_2-$ 이다. 다른 양태에서는, T is $-\text{CH}_2\text{H}_2-$, $-\text{C}(\text{O})^-$, $-\text{B(OH)}^-$, 및 $-\text{CH(OEt)}^-$ 이다. 몇 가지 양태에서, T는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2^-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2^-$, 보다 바람직하게는, T는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2^-$, 또는 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2^-$ 이다. 몇 가지 양태에서, T는 $-\text{CH}_2-$ 이다. 또는, T는 $-\text{CF}_2^-$ 이다. 또는, T는 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 이다.

[0238] 일부 양태에서는, R_1' 및 R_1'' 은 각각 수소이다. 일부 양태에서는, R_1' 및 R_1'' 은 각각 독립적으로 $-Z^A R_5$ [여기서, Z^A 는 각각 독립적으로 결합 또는 임의로 치환된 분자되거나 선형인 C_{1-6} 지방족 쇄이고, Z^A 의 2개 이하의 탄소 단위는 임의로 독립적으로 $-\text{CO}^-$, $-\text{CS}^-$, $-\text{CONR}^A^-$, $-\text{CONR}^A \text{NR}^A^-$, $-\text{CO}_2^-$, $-\text{OCO}^-$, $-\text{NR}^A \text{CO}_2^-$, $-\text{O}^-$, $-\text{NR}^A \text{CONR}^A^-$, $-\text{OCONR}^A^-$, $-\text{NR}^A \text{NR}^A^-$, $-\text{NR}^A \text{CO}^-$, $-\text{S}^-$, $-\text{SO}^-$, $-\text{SO}_2^-$, $-\text{NR}^A^-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^A^-$, $-\text{NR}^A \text{SO}_2^-$, 또는 $-\text{NR}^A \text{SO}_2\text{NR}^A^-$ 에 의해 대체된다]이다. R_5 는 각각 독립적으로 R^A , 할로, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, 또는 $-\text{OCF}_3$ 이다. R^A 는 각각 독립적으로 C_{1-8} 지방족 그룹, 지환족, 복소지환족, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

[0239] 일부 양태에서는, R_1' 은 H, C₁₋₆ 지방족, 할로, CF₃, CHF₂, -O(C₁₋₆ 지방족), C3-C5 사이클로알킬, 또는 1개의 산소원자를 함유하는 C₄-C₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 양태에서는, R_1' 은 H, 메틸, 에틸, i-프로필, t-부틸, F, Cl, CF₃, CHF₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O-(i-프로필) 및 -O-(t-부틸)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, R_1' 은 H이다. 또는, R_1' 은 메틸이다. 또는, 에틸이다. 또는, CF₃이다.

[0240] 일부 양태에서는, R_1'' 은 H, C₁₋₆ 지방족, 할로, CF₃, CHF₂, 및 -O(C₁₋₆ 지방족)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 양태에서는, R_1'' 은 H, 메틸, 에틸, i-프로필, t-부틸, F, Cl, CF₃, CHF₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O-(i-프로필) 및 -O-(t-부틸)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, R_1'' 은 H이다. 또는, R_1'' 은 메틸이다. 또는, 에틸이다. 또는, CF₃이다.

[0241] 일부 양태에서는, R^{D1} 은 3" 또는 4" 탄소에 결합되고, -Z^DR₉[여기서, Z^D는 각각 독립적으로 결합 또는 임의로 치환된 분자되거나 선형인 C₁₋₆ 지방족 쇄이고, Z^D의 2개 이하의 탄소 단위는 임의로 독립적으로 -CO-, -CS-, -CONR^E-, -CONR^ENR^E-, -CO₂-, -OCO-, -NR^ECO₂-, -O-, -NR^ECONR^E-, -OCONR^E-, -NR^ENR^E-, -NR^ECO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^E-, -SO₂NR^E-, -NR^ESO₂-, 또는 -NR^ESO₂NR^E-에 의해 대체된다]이다. 일부 양태에서는, Z^D는 독립적으로 결합 또는 임의로 치환된 분자되거나 선형인 C₁₋₆ 지방족 쇄이고, Z^D의 하나의 탄소 단위는 -CO-, -SO-, -SO₂-, -COO-, -OCO-, -CONR^E-, -NR^ECO-, NR^ECO₂-, -O-, -NR^ESO₂-, 또는 -SO₂NR^E-에 의해 임의로 대체된다. 일부 양태에서는, Z^D의 하나의 탄소 단위는 -CO-에 의해 임의로 대체된다. 또는, -SO-에 의해 임의로 대체된다. 또는, -SO₂-에 의해 임의로 대체된다. 또는, -COO-에 의해 임의로 대체된다. 또는, -OCO-에 의해 임의로 대체된다. 또는, -CONR^E-에 의해 임의로 대체된다. 또는, -NR^ECO-에 의해 임의로 대체된다. 또는, -NR^ECO₂-에 의해 임의로 대체된다. 또는, -O-에 의해 임의로 대체된다. 또는, -NR^ESO₂-에 의해 임의로 대체된다. 또는, -SO₂NR^E-에 의해 임의로 대체된다.

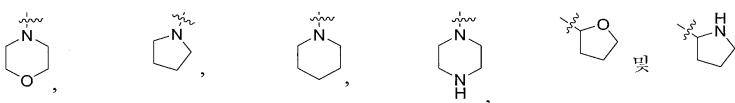
[0242] 몇 가지 양태에서, R₉는 수소, 할로, -OH, -NH₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, 또는 C₁₋₆ 지방족, C₃₋₈ 원복소지환족, C₆₋₁₀ 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 몇 가지 예에서, R₉는 수소, F, Cl, -OH, -CN, -CF₃, 또는 -OCF₃이다. 일부 양태에서는, R⁹는 C₁₋₆ 지방족, C₃₋₈ 지환족, 3-8원 복소지환족, C₆₋₁₀ 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴[이들 각각은 R^E, 옥소, 할로, -OH, -NR^ER^E, -OR^E, -COOR^E, 및 -CONR^ER^E로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환된다]이다. 몇 가지 예에서, R₉는 옥소, F, Cl, 메틸, 에틸, i-프로필, t-부틸, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -CH₂O(C₁₋₆ 알킬), -CH₂CH₂O(C₁₋₆ 알킬) 및 -C(O)(C₁₋₆ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

[0243] 하나의 양태에서, R₉는 수소이다. 일부 양태에서는, R₉는 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 C₂₋₆ 직쇄 또는 측쇄 알케닐로 이루어진 그룹[여기서, 알킬 또는 알케닐은 R^E, 옥소, 할로, -OH, -NR^ER^E, -OR^E, -COOR^E, 및 -CONR^ER^E로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환된다]으로부터 선택된다.

[0244] 다른 양태에서, R₉는 R^E, 옥소, 할로, -OH, -NR^ER^E, -OR^E, -COOR^E, 및 -CONR^ER^E로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환된 C₃₋₈ 지환족이다. 지환족의 예는 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸을 포함한다.

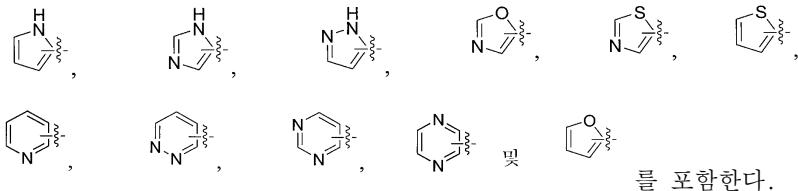
[0245] 다른 양태에서, R₉는 O, NH, NR^E 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를

갖는 3-8원 헤테로사이클릭[여기서, 헤테로사이클릭은 R^E , 옥소, 할로, $-OH$, $-NR^E R^E$, $-OR^E$, $-COOR^E$, 및 $-CONR^E R^E$ 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환된다]이다. 3-8원 헤테로사이클릭은



이들로 제한하려는 것은 아니지만, 를 포함한다.

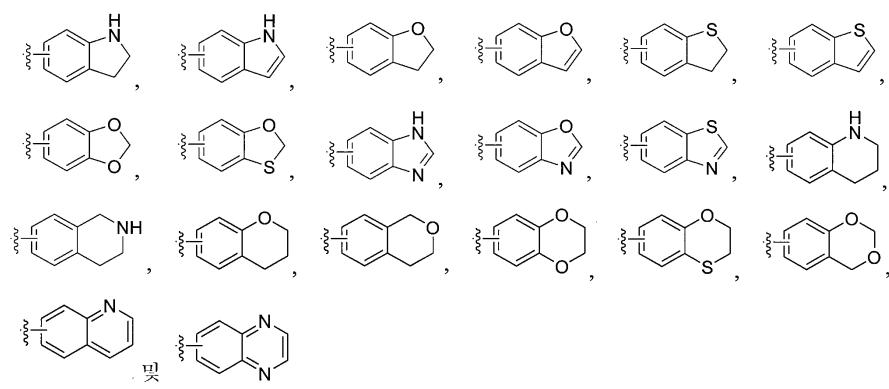
[0246] 일부 다른 양태에서는, R_9 는 O, S, 및 NR^E 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 환 원자를 갖는 임의로 치환된 5-8원 헤테로아릴이다. 5-8원 헤테로아릴의 예는, 이들로 제한하려는 것은 아니지만,



를 포함한다.

[0247] 일부 양태에서는, R^{D1} 과 R^{D2} 는, 이들이 결합된 탄소와 함께, O, NH, NR^E 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 환 원자를 갖는 임의로 치환된 4-8원 포화, 부분 불포화 또는 방향족 환을 형성한다.

[0248] 3" 및 4" 탄소원자를 함유하는 페닐과 함께 형성된 R^{D1} 및 R^{D2} 의 예는, 이들로 제한하려는 것은 아니지만,



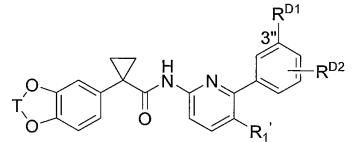
을 포함한다.

[0249] 일부 양태에서는, R^{D2} 는 H, R^E , 할로, $-OH$, $-(CH_2)_r NR^E R^E$, $-(CH_2)_r OR^E$, $-SO_2 R^E$, $-NR^E SO_2 R^E$, $-SO_2 NR^E R^E$, $-C(O)R^E$, $-C(O)OR^E$, $-OC(O)OR^E$, $-NR^E C(O)OR^E$ 및 $-C(O)NR^E R^E$ 로 이루어진 그룹(여기서, r은 0, 1 또는 2이다)으로부터 선택된다. 다른 양태에서, R^{D2} 는 H, C_{1-6} 지방족, 할로, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-N(C_{1-6} \text{ 지방족})_2$, $-CH_2-N(C_{1-6} \text{ 지방족})_2$, $-CH_2-NH(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-CH_2NH_2$, $-OH$, $-O(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-CH_2OH$, $-CH_2-O(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-SO_2(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-N(C_{1-6} \text{ 지방족})-SO_2(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-NH-SO_2(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-SO_2N(C_{1-6} \text{ 지방족})_2$, $-C(O)(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-C(O)O(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-C(O)OH$, $-OC(O)O(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-NHC(O)(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-NHC(O)O(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-N(C_{1-6} \text{ 지방족})C(O)O(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-C(O)NH_2$, 및 $-C(O)N(C_{1-6} \text{ 지방족})_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 몇 가지 예에서, R^{D2} 는 H, C_{1-6} 지방족, 할로, $-CN$, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-OH$, $-O(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-CH_2OH$, $-SO_2(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-NH-SO_2(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-C(O)O(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-C(O)OH$, $-NHC(O)(C_{1-6} \text{ 지방족})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-6} \text{ 지방족})$, 및 $-C(O)N(C_{1-6} \text{ 지방족})_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 예를 들면, R^{D2} 는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, t-부틸, F, Cl, CN, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-O-$ (i-프로필), $-O-(n-\text{프로필})$, $-CH_2OH$, $-SO_2CH_3$, $-NH-SO_2CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OH$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, 및 $-C(O)N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 하나의 양태에서, R^{D2} 는 수소이다. 또 다른 양태에서, R^{D2} 는 메틸이다.

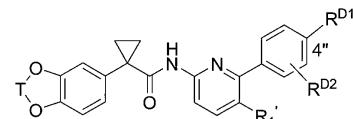
또는, R^{D2} 는 에틸이다. 또는, R^{D2} 는 F이다. 또는, R^{D2} 는 Cl이다. 또는, $-OCH_3$ 이다.

[0250] 하나의 양태에서, 본 발명은 화학식 VIaa 또는 VIab의 화합물을 제공한다.

화학식 VIaa



화학식 VIab



[0253] 위의 화학식 VIaa 및 VIab에서,

[0254] T, R^{D1} , R^{D2} 및 R_1' 은 위에서 정의한 바와 같다.

[0255] 하나의 양태에서, T는 $-CH_2-$, $-CF_2-$, 또는 $-C(CH_3)_2-$ 이다.

[0256] 하나의 양태에서, R_1' 은 H, C_{1-6} 지방족, 할로, CF_3 , CHF_2 , $-O(C_{1-6}$ 지방족), C_3-C_5 사이클로알킬, 또는 하나의 산소원자를 함유하는 C_4-C_6 헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 예시적인 양태는 H, 메틸, 에틸, i-프로필, t-부틸, F, Cl, CF_3 , CHF_2 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O-(i\text{-프로필})$, $-O-(t\text{-부틸})$, 사이클로프로필, 또는 옥세타닐을 포함한다. 보다 바람직하게는, R_1' 은 H이다. 또는, R_1' 은 메틸이다. 또는, 에틸이다. 또는, CF_3 이다. 또는, 옥세타닐이다.

[0257] 하나의 양태에서, R^{D1} 은 $Z^D R_9$ [여기서, Z^D 는 CONH, NHCO, SO_2NH , $SO_2N(C_{1-6}$ 알킬), $NHSO_2$, CH_2NHSO_2 , $CH_2N(CH_3)SO_2$, CH_2NHCO , COO, SO_2 , 또는 CO로부터 선택된다]이다. 하나의 양태에서, R^{D1} 은 $Z^D R_9$ [여기서, Z^D 는 CONH, SO_2NH , $SO_2N(C_{1-6}$ 알킬), CH_2NHSO_2 , $CH_2N(CH_3)SO_2$, CH_2NHCO , COO, SO_2 , 또는 CO로부터 선택된다]이다.

[0258] 하나의 양태에서, Z^D 는 COO이고, R_9 는 H이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 COO이고, R_9 는 임의로 치환된 직쇄 또는 측쇄 C_{1-6} 지방족이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 COO이고, R_9 는 임의로 치환된 직쇄 또는 측쇄 C_{1-6} 알킬이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 COO이고, R_9 는 C_{1-6} 알킬이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 COO이고, R_9 는 메틸이다.

[0259] 하나의 양태에서, Z^D 는 CONH이고, R_9 는 H이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 CONH이고, R_9 는 임의로 치환된 직쇄 또는 측쇄 C_{1-6} 지방족이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 CONH이고, R_9 는 직쇄 또는 측쇄 C_{1-6} 알킬이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 CONH이고, R_9 는 메틸이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 CONH이고, R_9 는 임의로 치환된 직쇄 또는 측쇄 C_{1-6} 알킬이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 CONH이고, R_9 는 2-(디메틸아미노)-에틸이다.

[0260] 일부 양태에서는, Z^D 는 CH_2NHCO 이고, R_9 는 임의로 치환된 직쇄 또는 측쇄 C_{1-6} 지방족 또는 임의로 치환된 알콕시이다. 일부 양태에서는, Z^D 는 CH_2NHCO 이고, R_9 는 할로, 옥소, 하이드록실로 임의로 치환된 직쇄 또는 측쇄 C_{1-6} 알킬, 또는 지방족, 사이클릭, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아미노, 카복실, 또는 카보닐로부터 선택된 임의로

치환된 그룹이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 CH_2NHCO 이고, R_9 는 메틸이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 CH_2NHCO 이고, R_9 는 CF_3 이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 CH_2NHCO 이고, R_9 는 t -부톡시이다.

[0261] 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 H이다. 일부 양태에서는, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 임의로 치환된 직쇄 또는 측쇄 C_{1-6} 지방족이다. 일부 양태에서는, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 할로, 옥소, 하이드록실로 임의로 치환된 직쇄 또는 측쇄 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 지방족, 3-8원 사이클릭, C_{6-10} 아릴, 5-8원 헤테로아릴, 알콕시, 아미노, 아미도, 카복실 및 카보닐로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 메틸이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 에틸이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 i -프로필이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 t -부틸이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 3,3-디메틸부틸이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{C}(0)\text{OH}$ 이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(0)\text{CH}_3$ 이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 $\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{OH}$ 이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 1-테트라하이드로푸릴-메틸이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 푸릴메틸이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 (5-메틸푸릴)-메틸이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 2-피롤리디닐에틸이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 2-(1-메틸피롤리디닐)-에틸이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 2-(4-모르폴리닐)-에틸이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 3-(4-모르폴리닐)-프로필이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 2-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 3-(1*H*-이미다졸-1-일)-프로필이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 2-(2-파리디닐)-에틸이다.

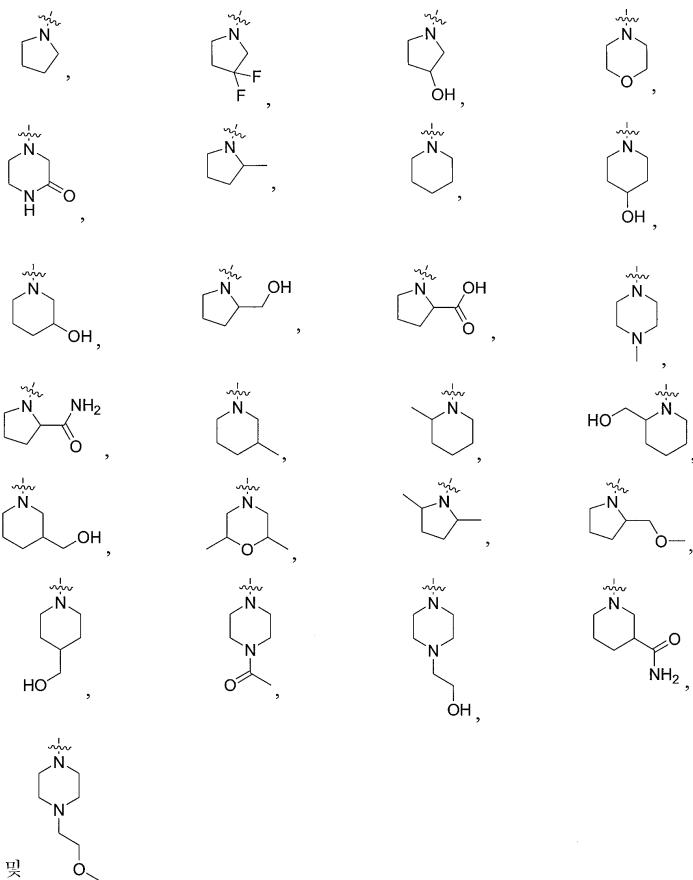
[0262] 일부 양태에서는, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이다. 몇 가지 예에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 임의로 치환된 C_{1-6} 사이클로알킬이다. 몇 가지 예에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 C_{1-6} 사이클로알킬이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 사이클로부틸이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 사이클로펜틸이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2NH 이고, R_9 는 사이클로헥실이다.

[0263] 일부 양태에서는, Z^D 는 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 알킬)이고, R_9 는 임의로 치환된 직쇄 또는 측쇄 C_{1-6} 지방족 또는 임의로 치환된 지방족이다. 일부 양태에서는, Z^D 는 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 알킬)이고, R_9 는 임의로 치환된 직쇄 또는 측쇄 C_{1-6} 지방족이다. 일부 양태에서는, Z^D 는 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 알킬)이고, R_9 는 임의로 치환된 직쇄 또는 측쇄 C_{1-6} 알킬 또는 임의로 치환된

직쇄 또는 측쇄 C_{1-6} 알케닐이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 $SO_2N(CH_3)$ 이고, R_9 는 메틸이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 $SO_2N(CH_3)$ 이고, R_9 는 n -프로필이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 $SO_2N(CH_3)$ 이고, R_9 는 n -부틸이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 $SO_2N(CH_3)$ 이고, R_9 는 사이클로헥실이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 $SO_2N(CH_3)$ 이고, R_9 는 알릴이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 $SO_2N(CH_3)$ 이고, R_9 는 CH_2CH_2OH 이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 $SO_2N(CH_3)$ 이고, R_9 는 $CH_2CH(OH)CH_2OH$ 이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 $SO_2N(CH_2CH_2CH_3)$ 이고, R_9 는 사이클로프로필메틸이다.

[0264] 하나의 양태에서, Z^D 는 CH_2NHSO_2 이고, R_9 는 메틸이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 $CH_2N(CH_3)SO_2$ 이고, R_9 는 메틸이다.

[0265] 일부 양태에서는, Z^D 는 SO_2 이고, R_9 는 임의로 치환된 C_{1-6} 선형 또는 분지형 지방족 또는 질소, 산소, 황, SO 및 SO_2 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 환 구성원을 갖는, 임의로 치환된 3-8원 헤테로사이클릭이다. 일부 양태에서는, Z^D 는 SO_2 이고, R_9 는 직쇄 또는 측쇄 C_{1-6} 알킬 또는 각각 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로, 하이드록실로 임의로 치환된 3-8원 복소지환족, 또는 C_{1-6} 지방족, 카보닐, 아미노, 및 카복시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 하나의 양태에서, Z^D 는 SO_2 이고, R_9 는 메틸이다. 일부 양태에서는, Z^D 는 SO_2 이고, R_9 의



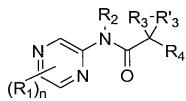
예는

을 포함한다.

[0266] 일부 양태에서는, R^{D2} 는 H , 하이드록실, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 사이클로알킬 또는 NH_2 이다. 몇 가지 예에서, R^{D2} 는 H , 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이다. R^{D2} 의 예는 H , F , Cl , 메틸, 에틸, 및 메톡시를 포함한다.

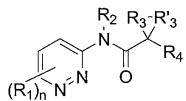
[0267] 일부 양태에서는, 본 발명은 화학식 Iaa 또는 Iab의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

화학식 Iaa



[0268]

화학식 Iab



[0269]

위의 화학식 Iaa 및 Iab에서,

[0271]

R_1, R_2, R_3, R'_3, R_4 및 n 은 위에서 정의한 바와 같다.

[0272]

일부 양태에서는, R_1 은 임의로 치환된 아릴이다. 몇 가지 예에서, R_1 은 1, 2, 또는 3개의 할로, OH, -O(C_{1-6} 지방족), 아미노, C_{1-6} 지방족, C_{3-7} 지환족, 3-8원 복소지환족, C_{6-10} 아릴, 또는 5-8원 헤테로아릴로 임의로 치환된 폐닐이다. 일부 양태에서는, R_1 은 알콕시, 할로, 또는 아미노로 임의로 치환된 폐닐이다. 하나의 양태에서, R_1 은 폐닐이다. 하나의 양태에서, R_1 은 Cl, 메톡시, 에톡시, 또는 디메틸아미노로 치환된 폐닐이다.

[0273]

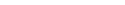
일부 양태에서는, R_2 는 수소이다. 일부 양태에서는, R_2 는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

[0274]

일부 양태에서는, R_3 , R'_3 및 이들이 결합한 탄소원자는 임의로 치환된 C_{3-8} 치환족 또는 임의로 치환된 3-8원 복소지환족을 형성한다. 일부 양태에서는, R_3 , R'_3 및 이들이 결합한 탄소원자는 임의로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬을 형성한다. 일례에서, R_3 , R'_3 및 이들이 결합한 탄소원자는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸(이들 각각은 임의로 치환된다)이다. 일례에서, R_3 , R'_3 및 이들이 결합한 탄소원자는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다. 몇 가지 예에서, R_3 , R'_3 및 이들이 결합한 탄소원자는 사이클로프로필이다.

[0275]

일부 양태에서는, R_4 는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 양태에서는, R_4 는 임의로 치환된 폐닐이다. 몇 가지 양태에서, R_4 는 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 환을 갖는 3, 4, 5

또는 6원 헤테로사이클릭으로 용합된 폐닐이다. 몇 가지 양태에서, R_4 는  (여기서, T는 위에서 정의한 바와 같다)이다. 몇 가지 예에서, T는 $-CH_2-$ 이다.

[0276]

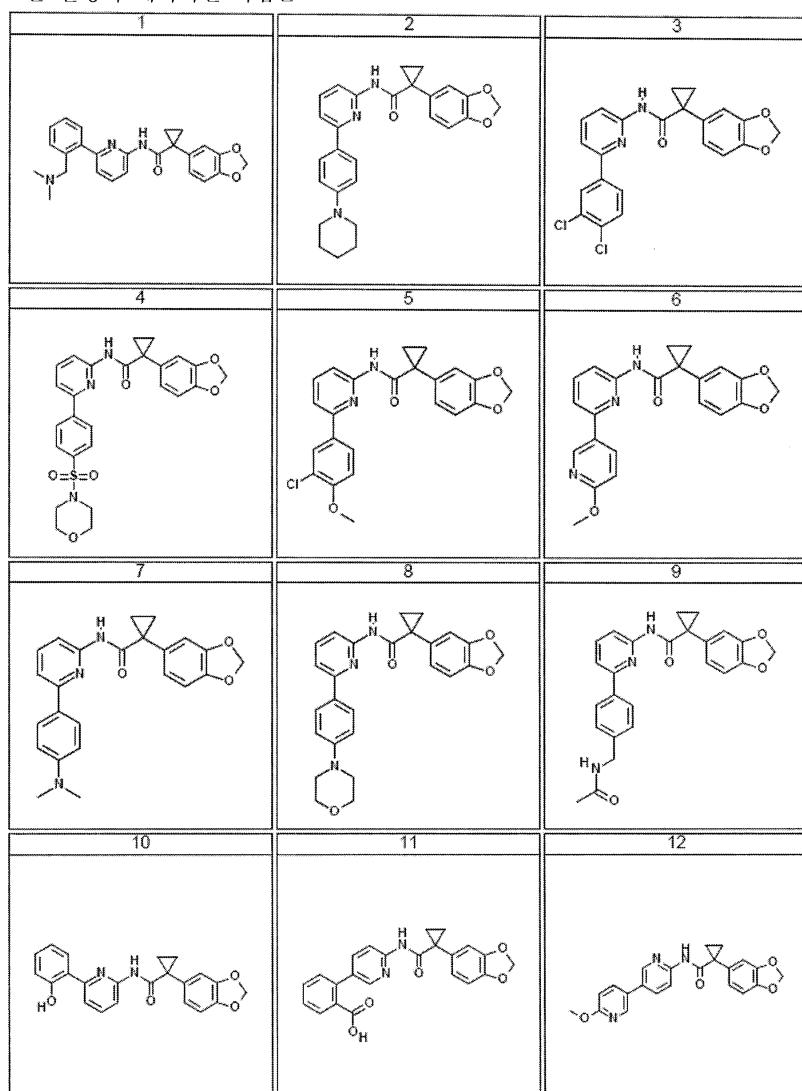
화학식 Iaa 또는 Iab에서 R_1 , R_2 , R_3 , R'_3 , R_4 및 n의 대체 양태는 화학식 I, Ia 및 이의 양태에 대하여 정의한 바와 같다.

[0277]

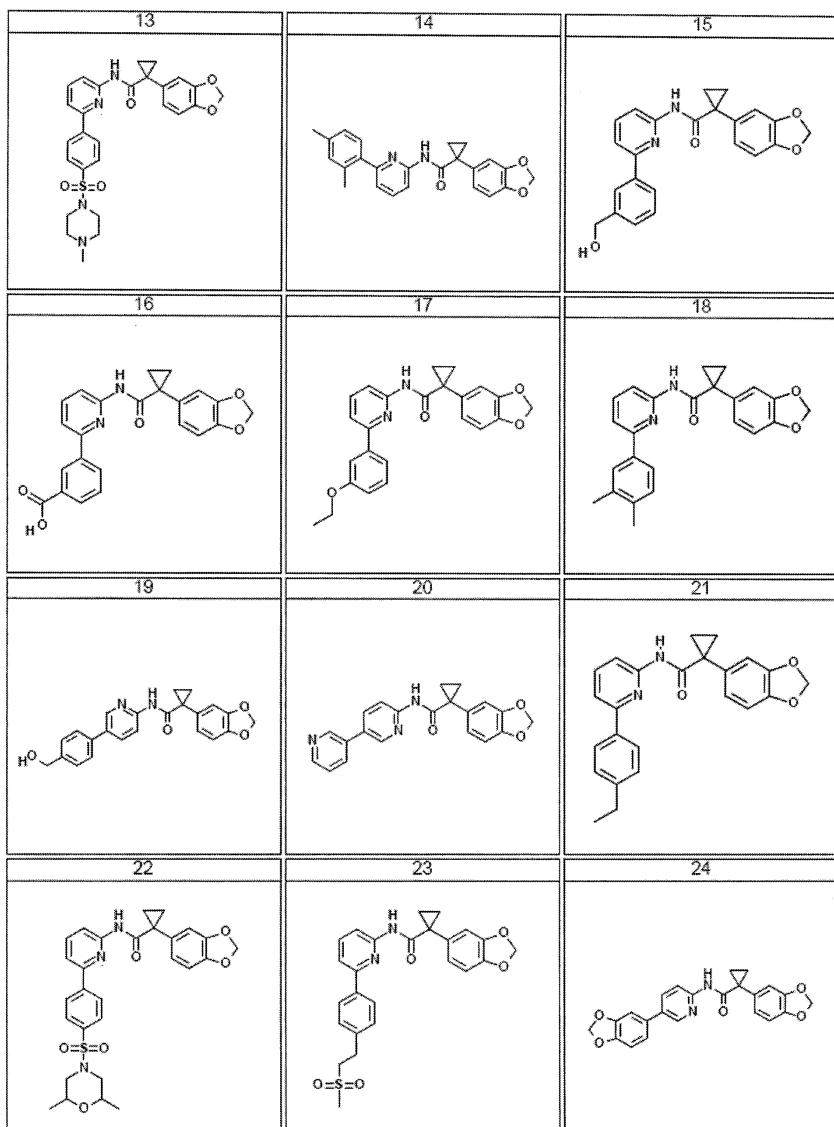
본 발명의 예시적 화합물을, 이를로 제한하려는 것은 아니지만, 아래의 표 1에 예시된 것을 포함한다.

표 1

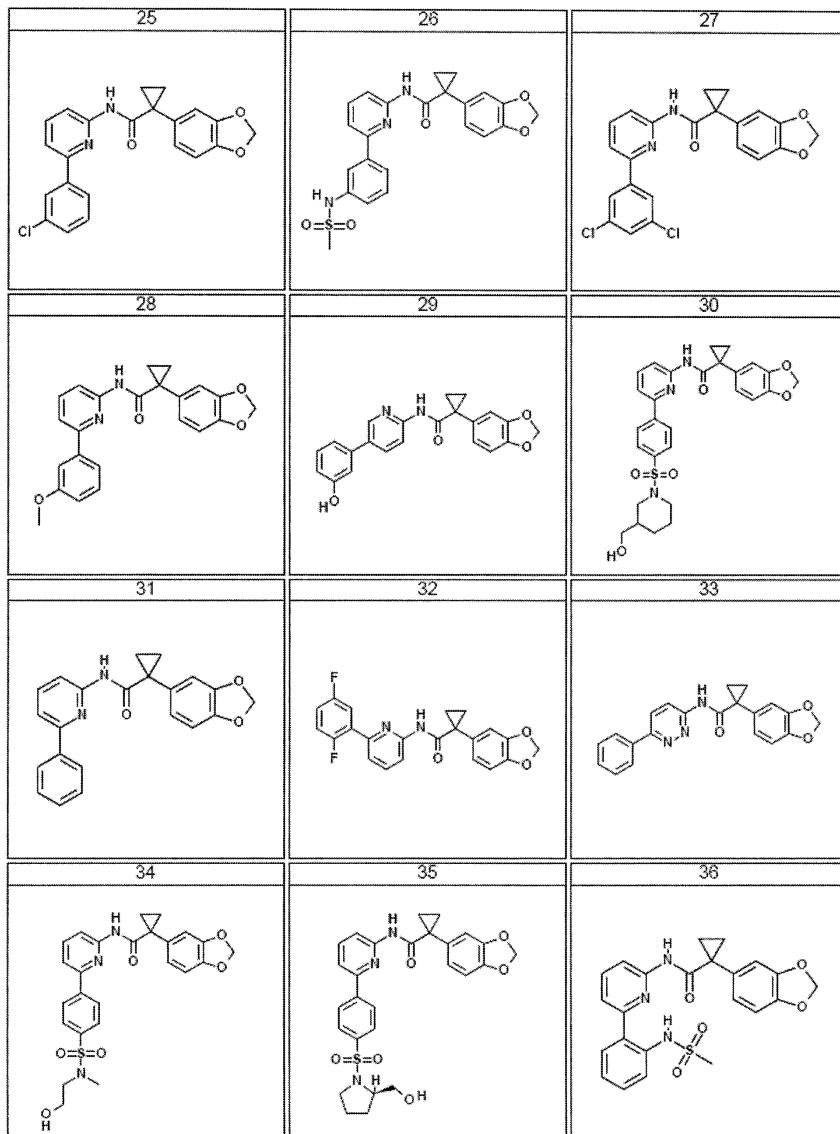
본 발명의 예시적인 화합물



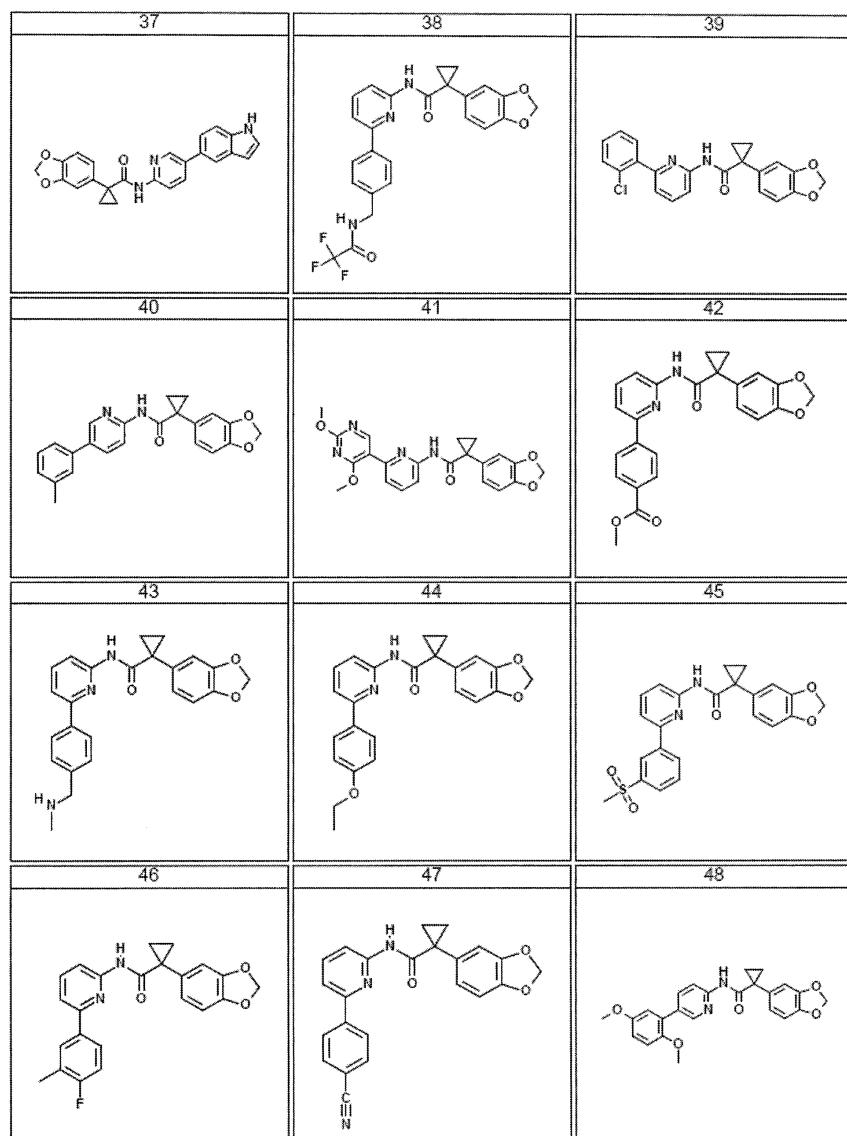
[0278]



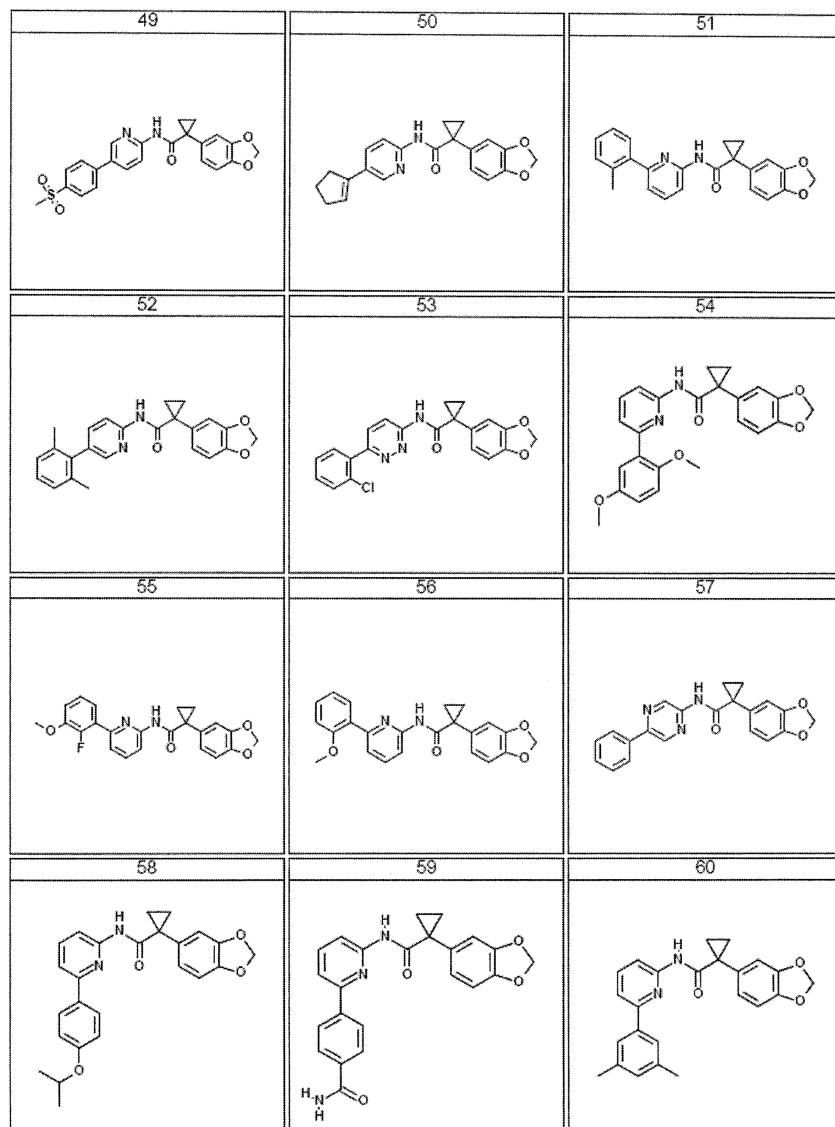
[0279]



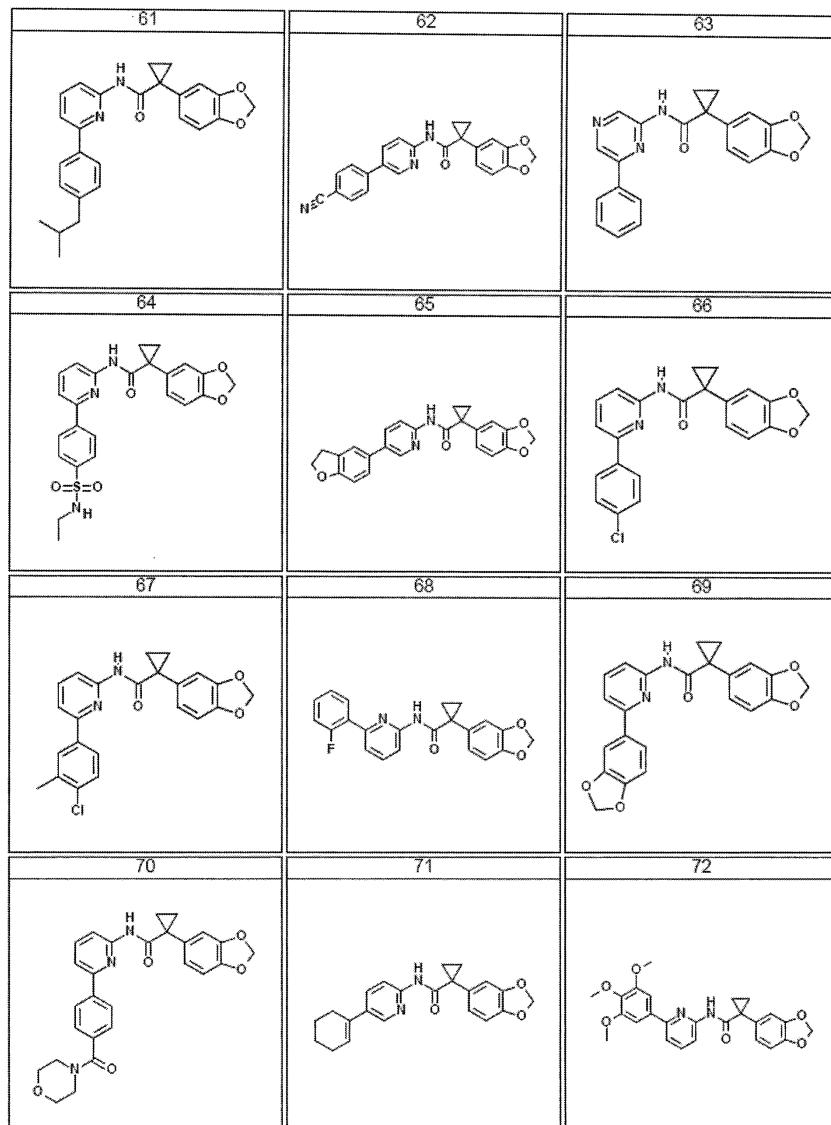
[0280]



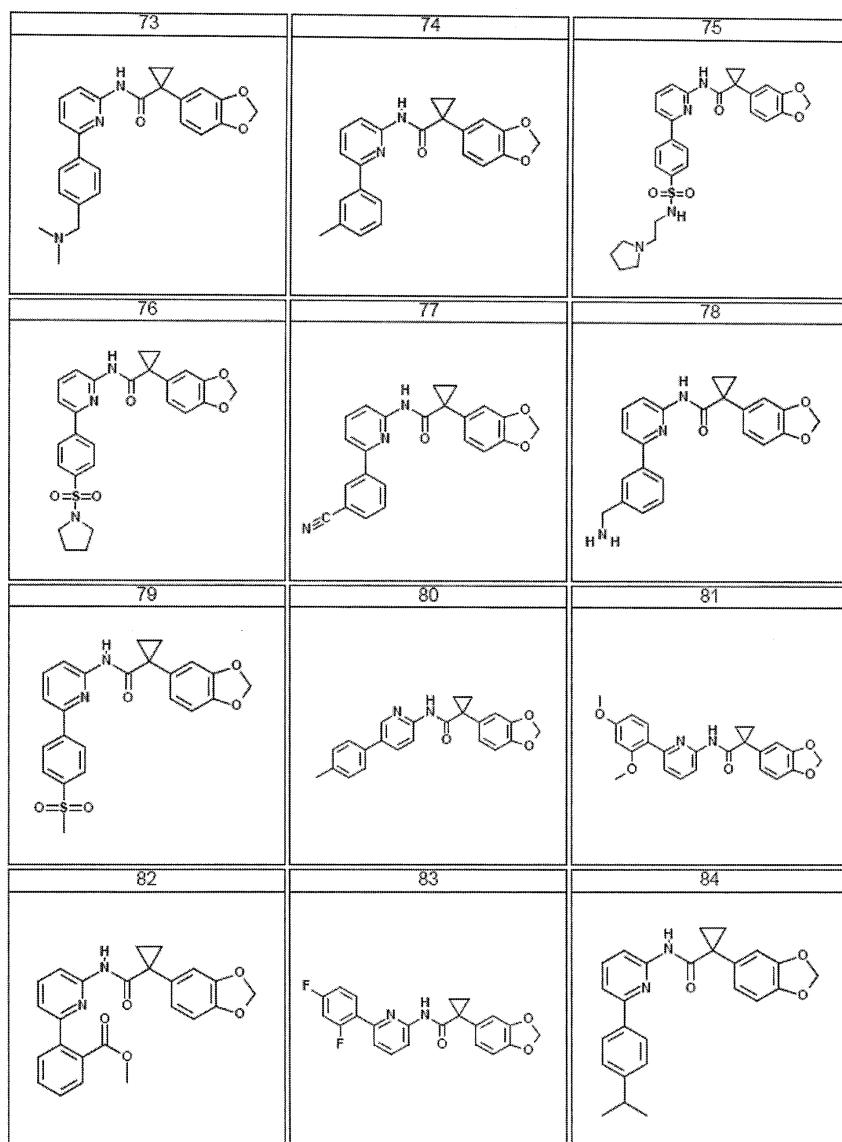
[0281]



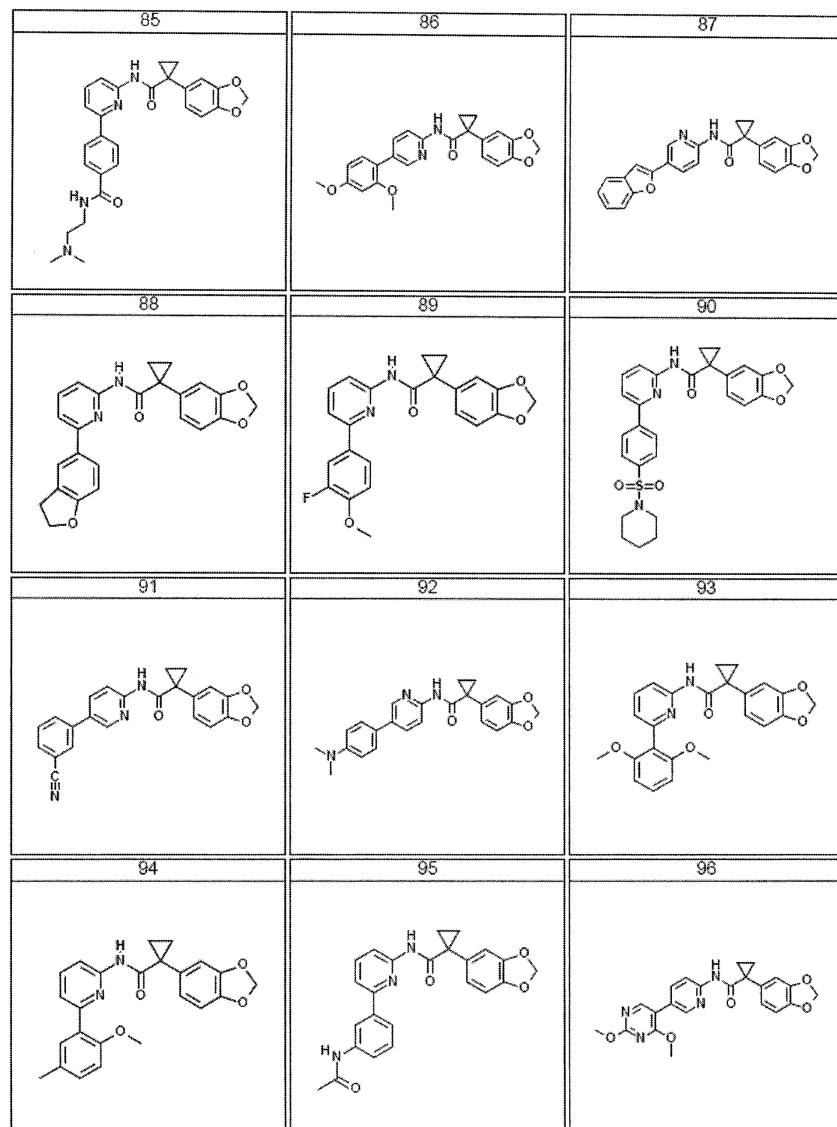
[0282]



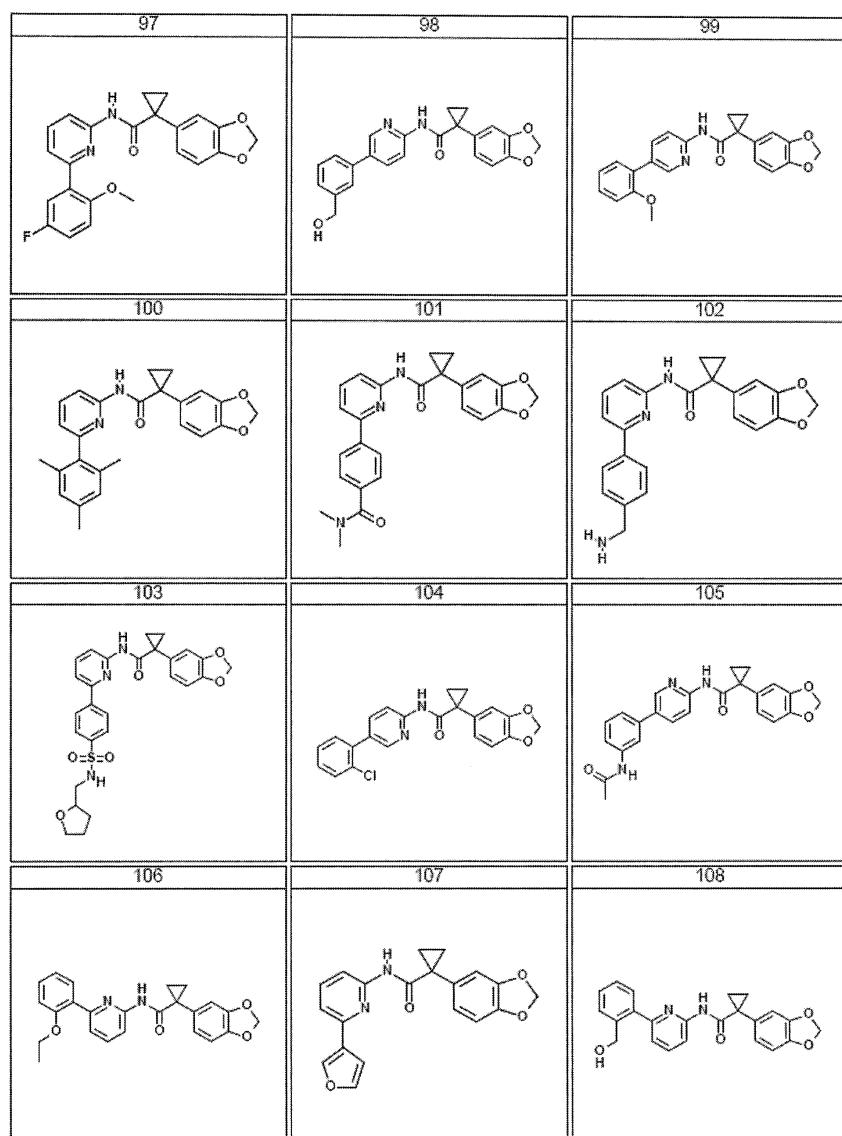
[0283]



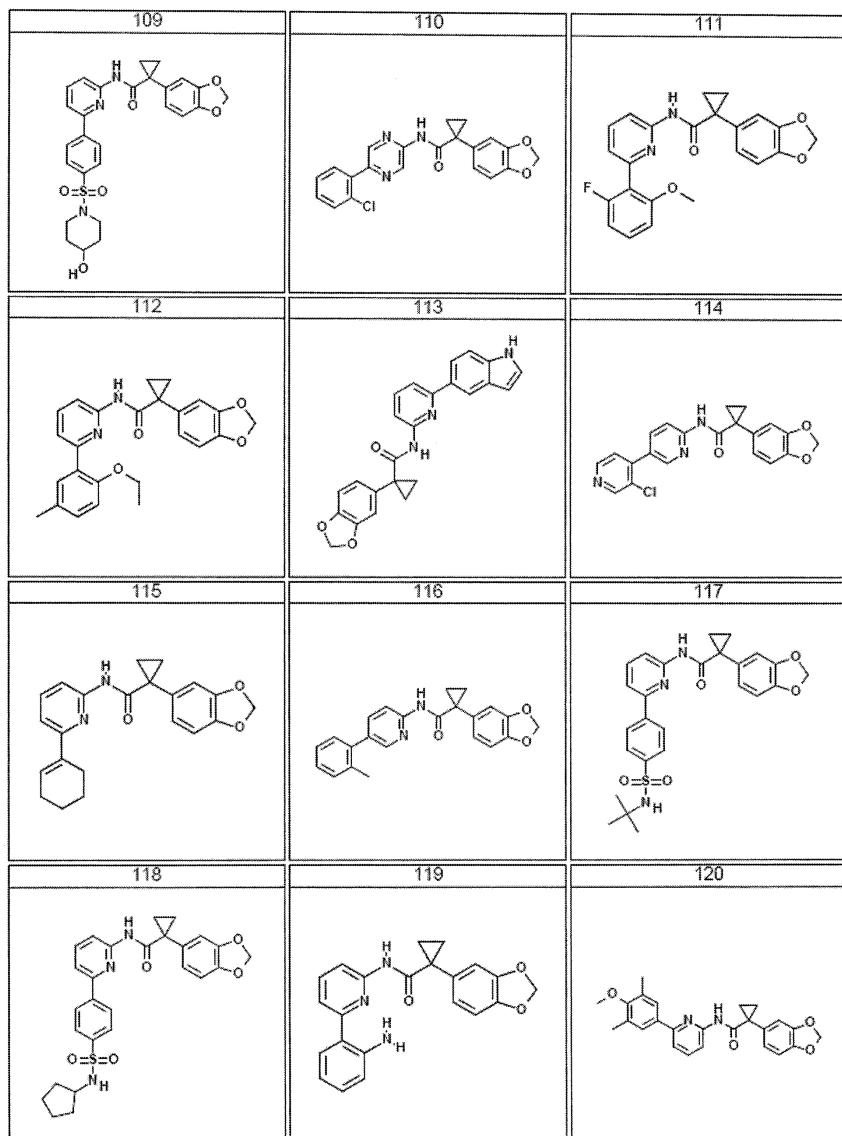
[0284]



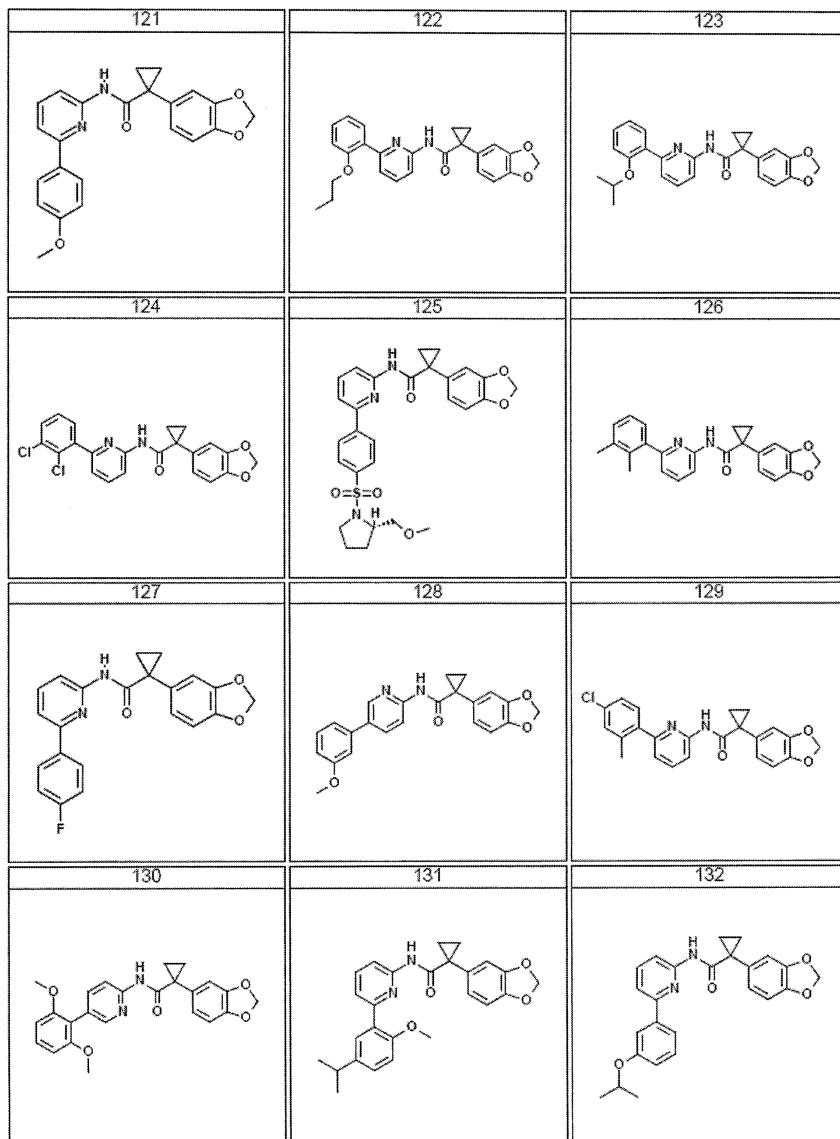
[0285]



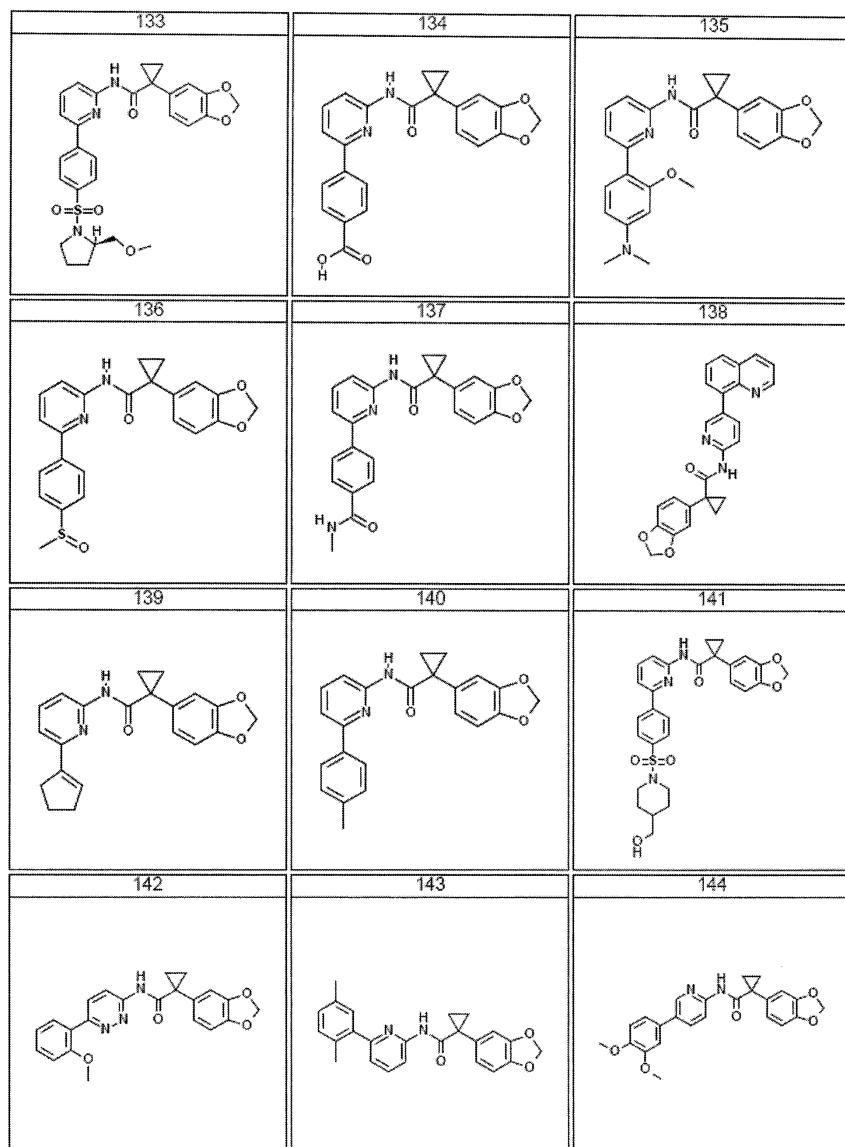
[0286]



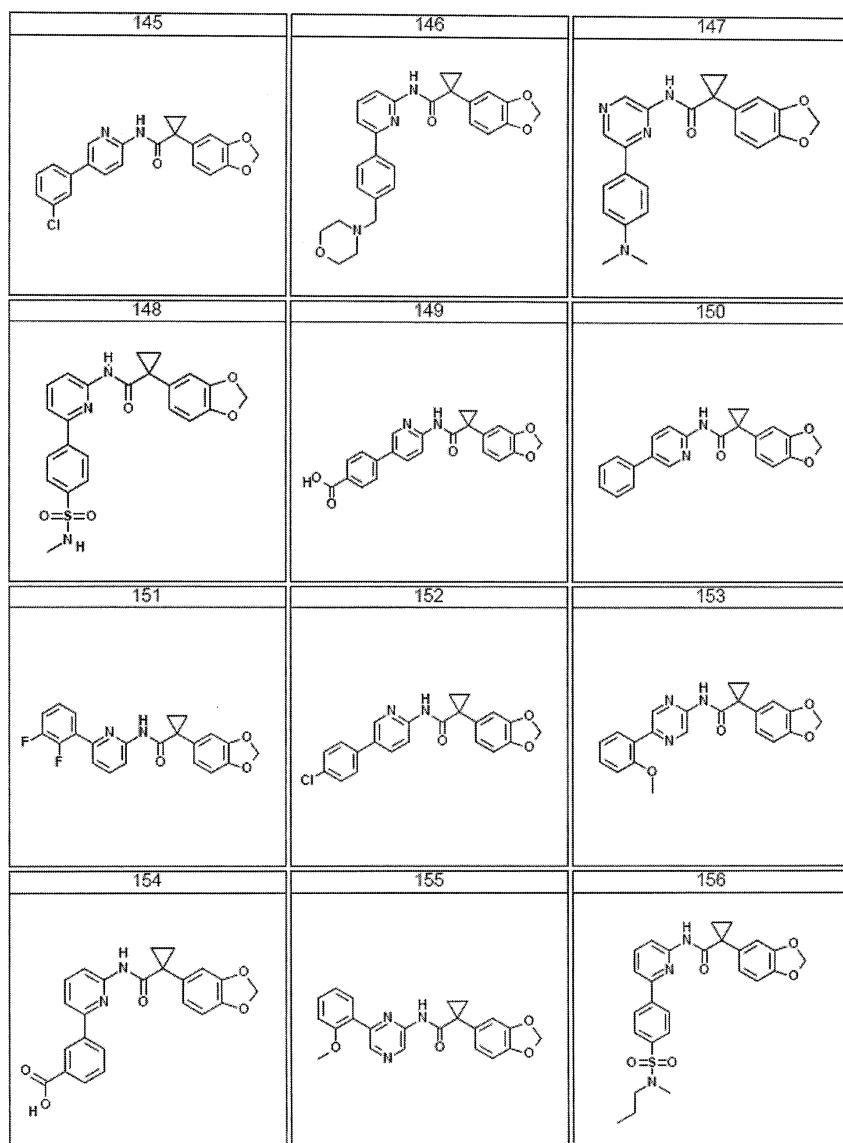
[0287]



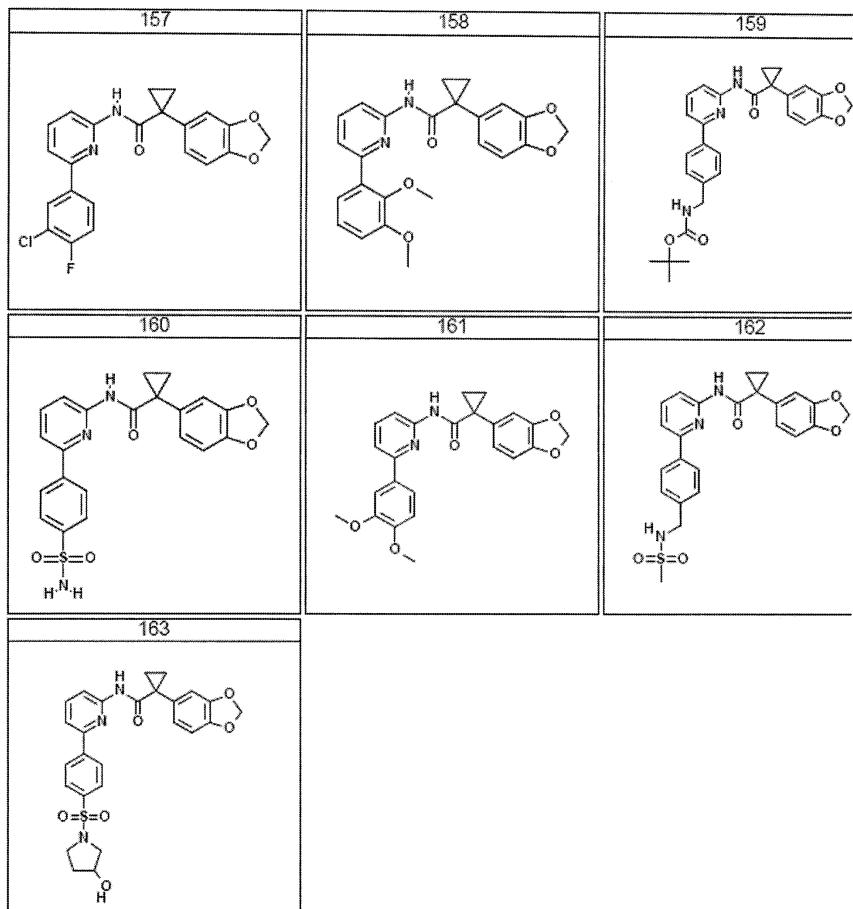
[0288]



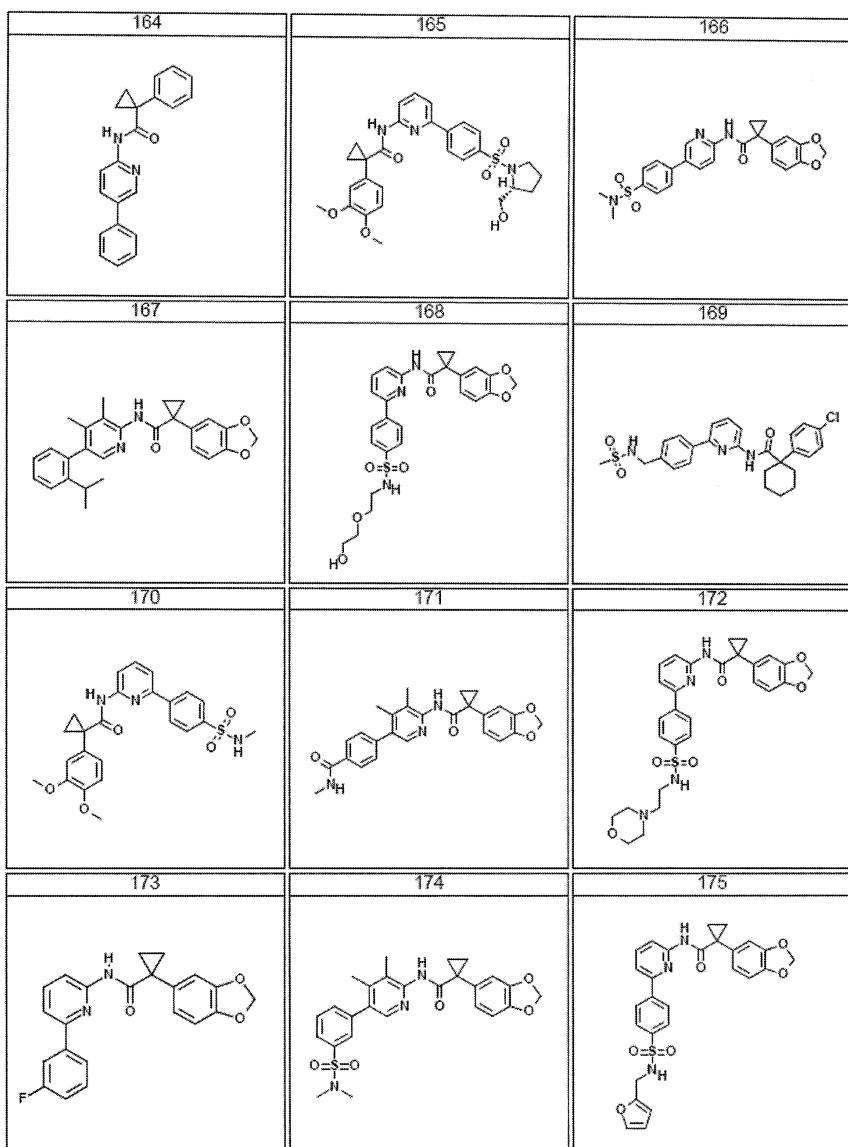
[0289]



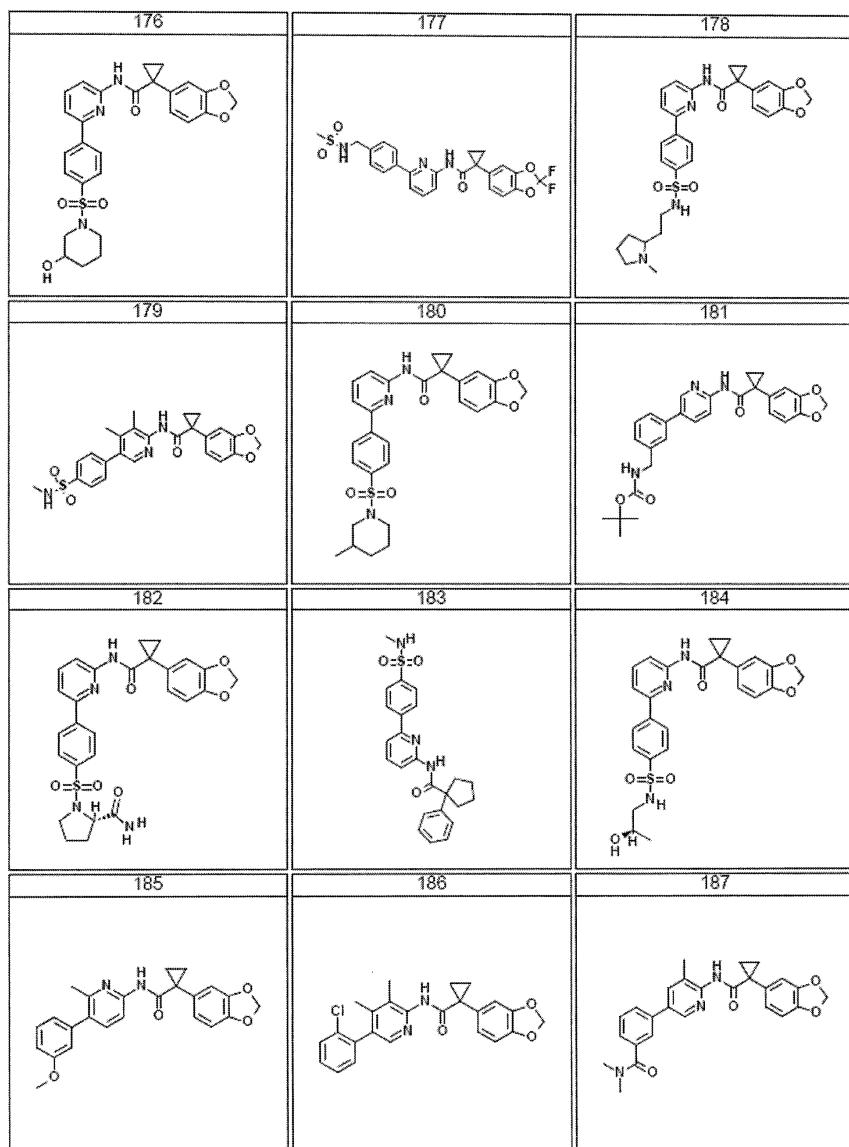
[0290]



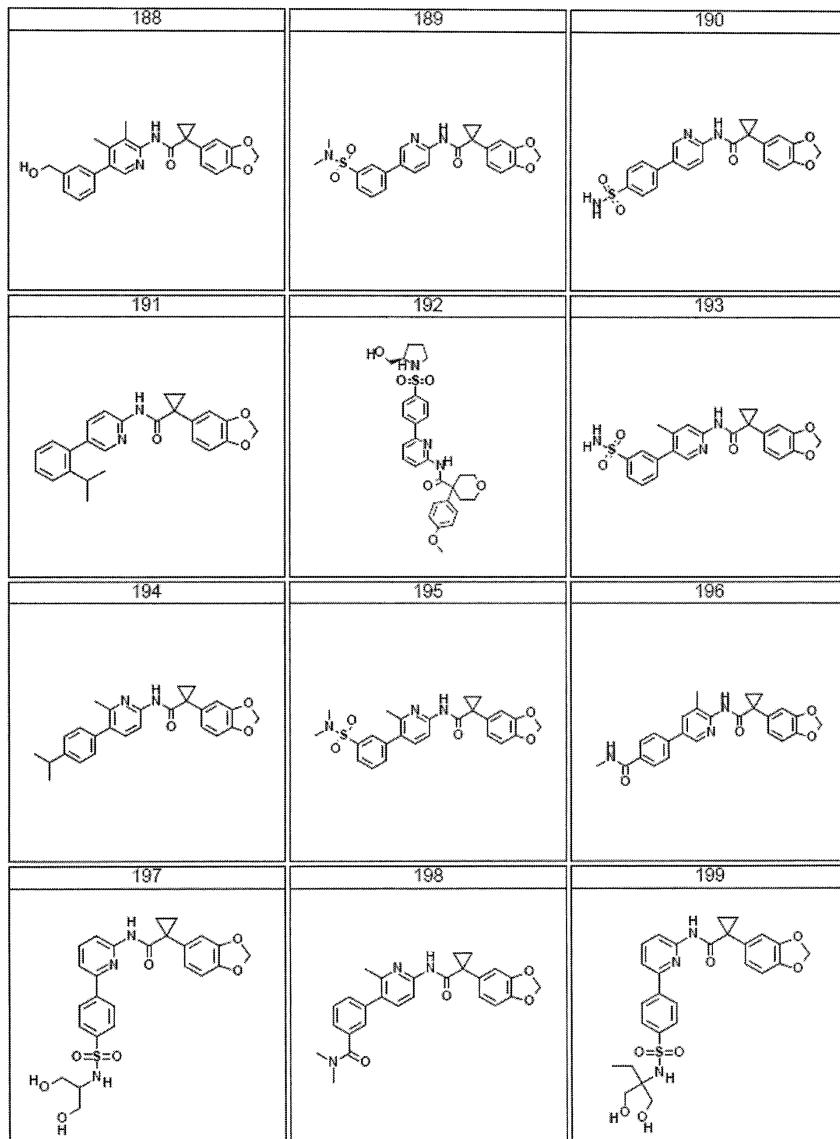
[0291]



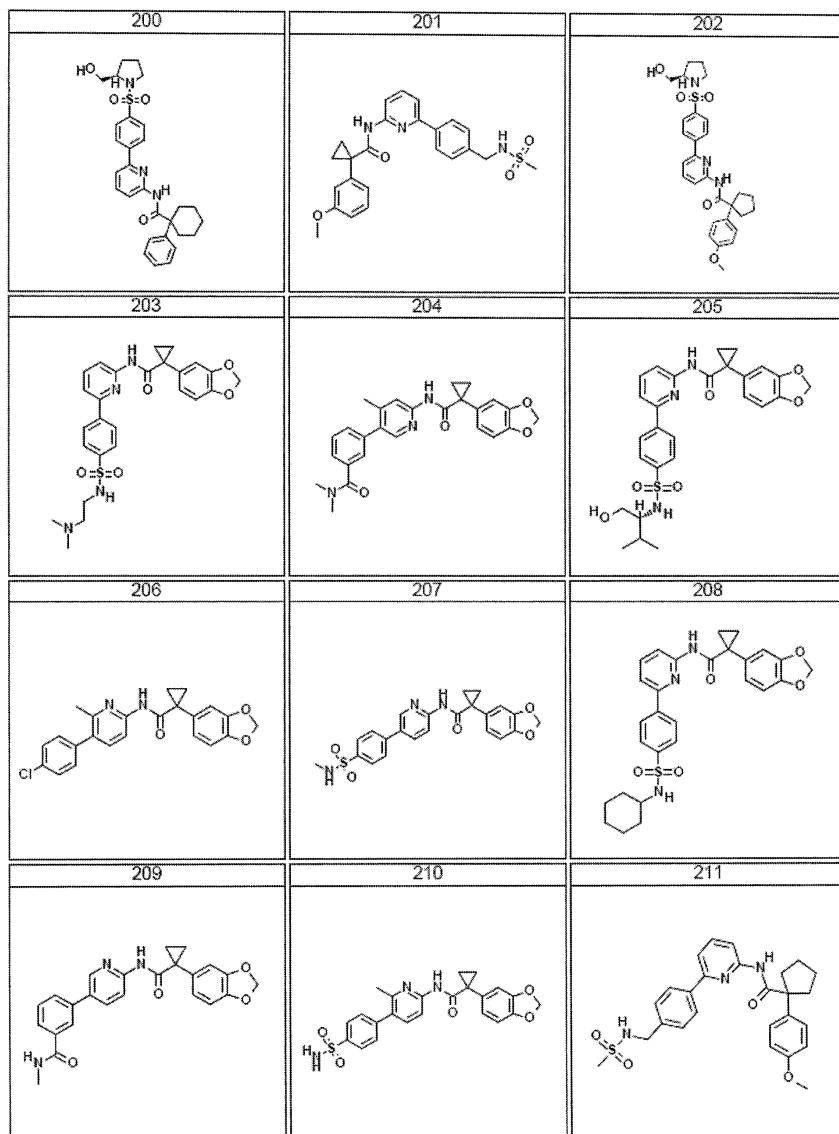
[0292]



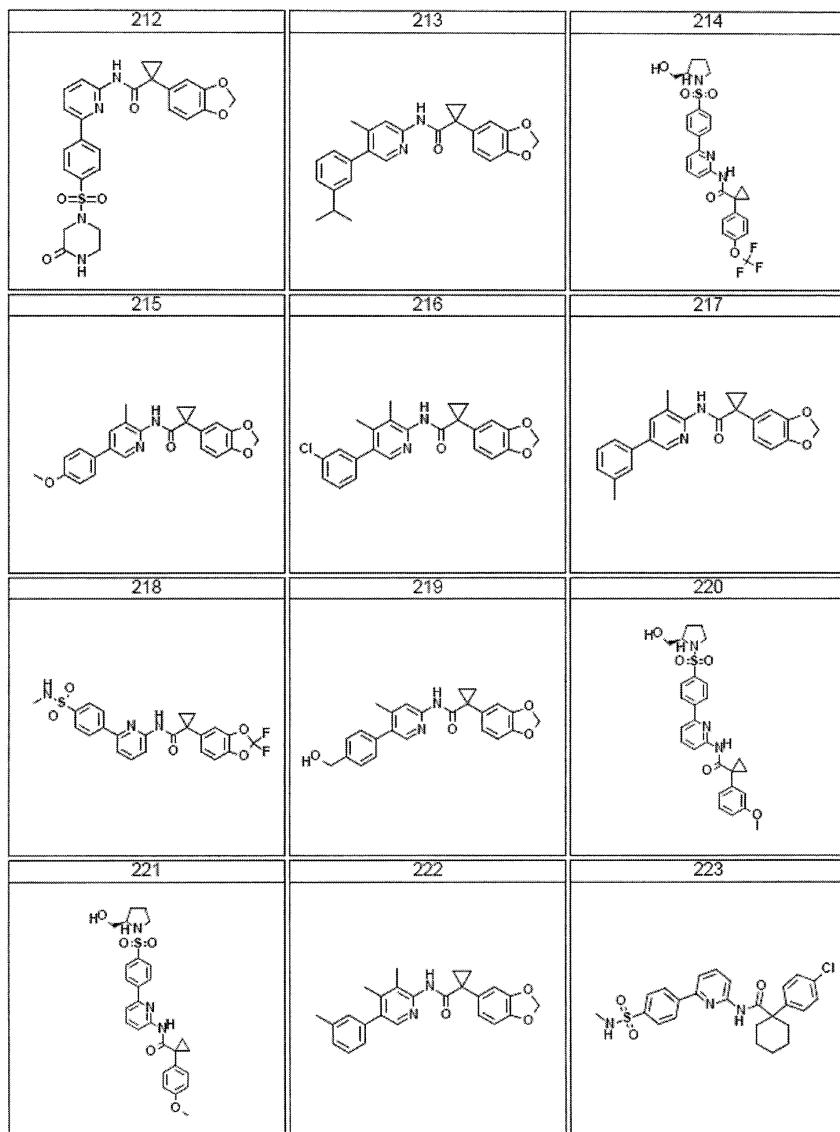
[0293]



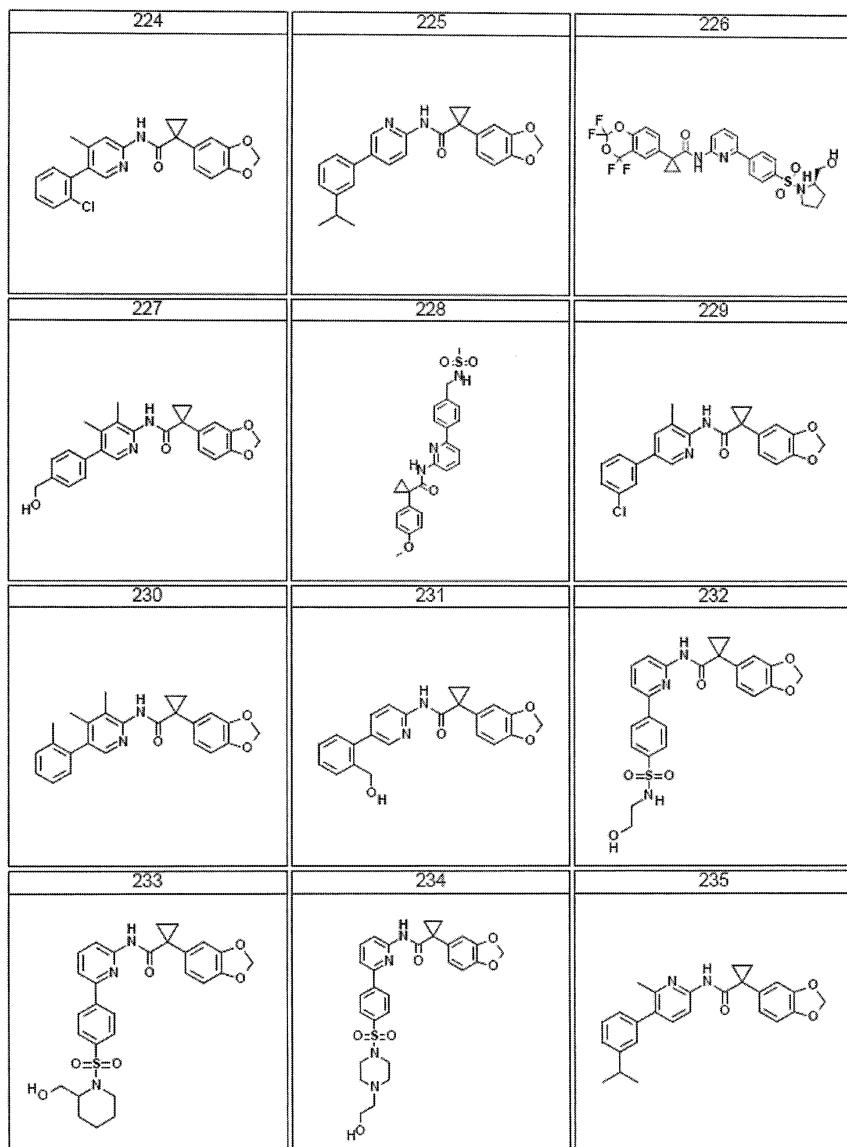
[0294]



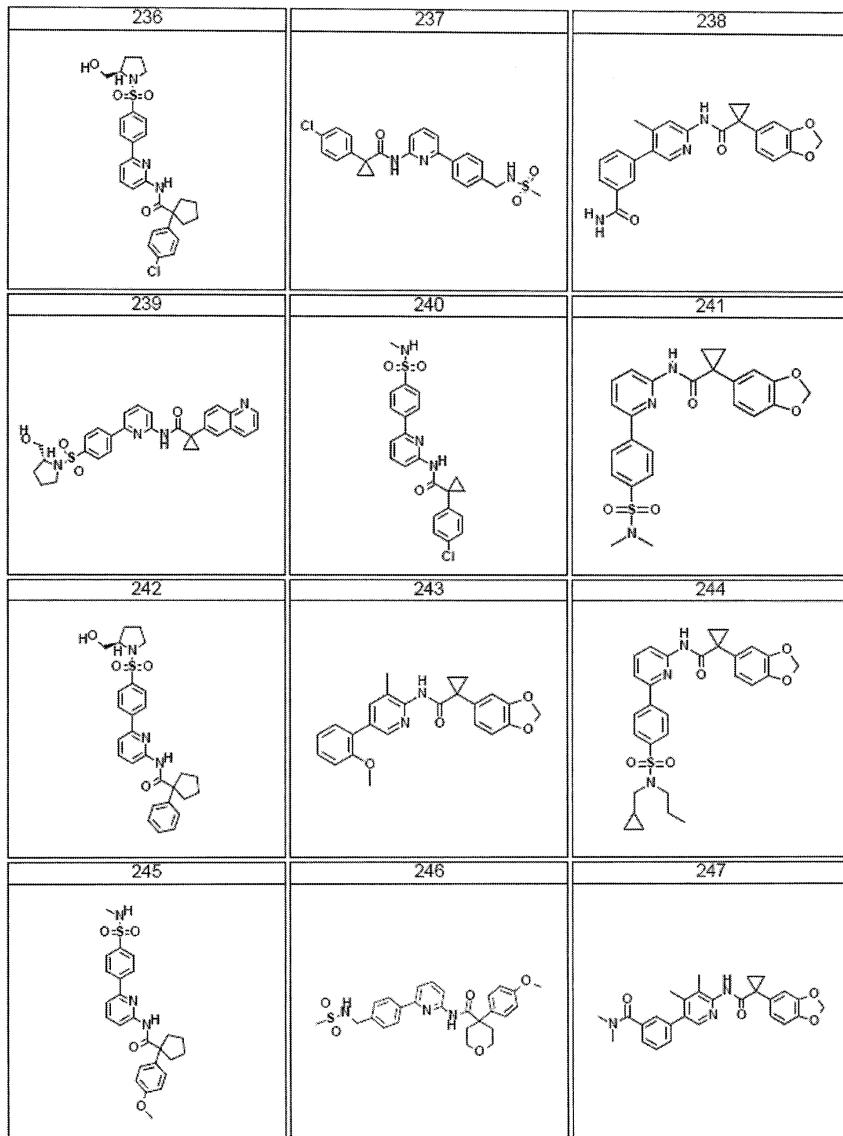
[0295]



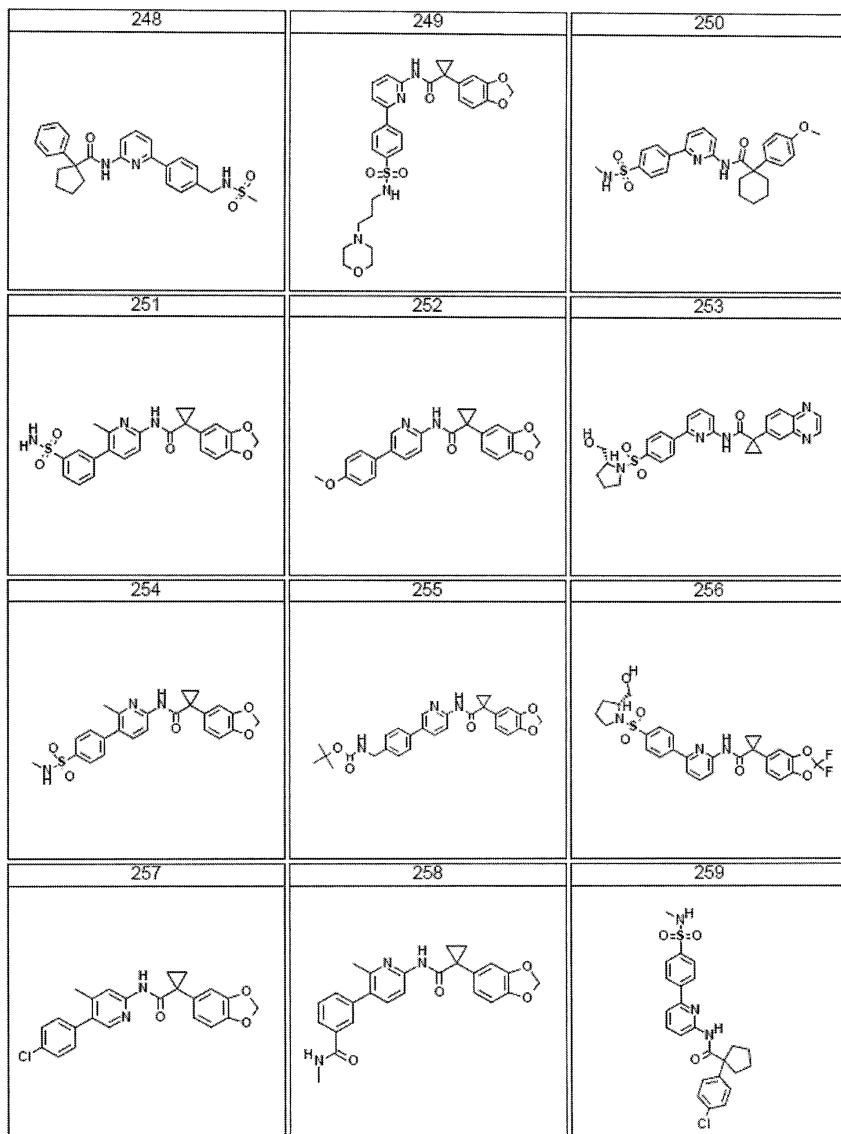
[0296]



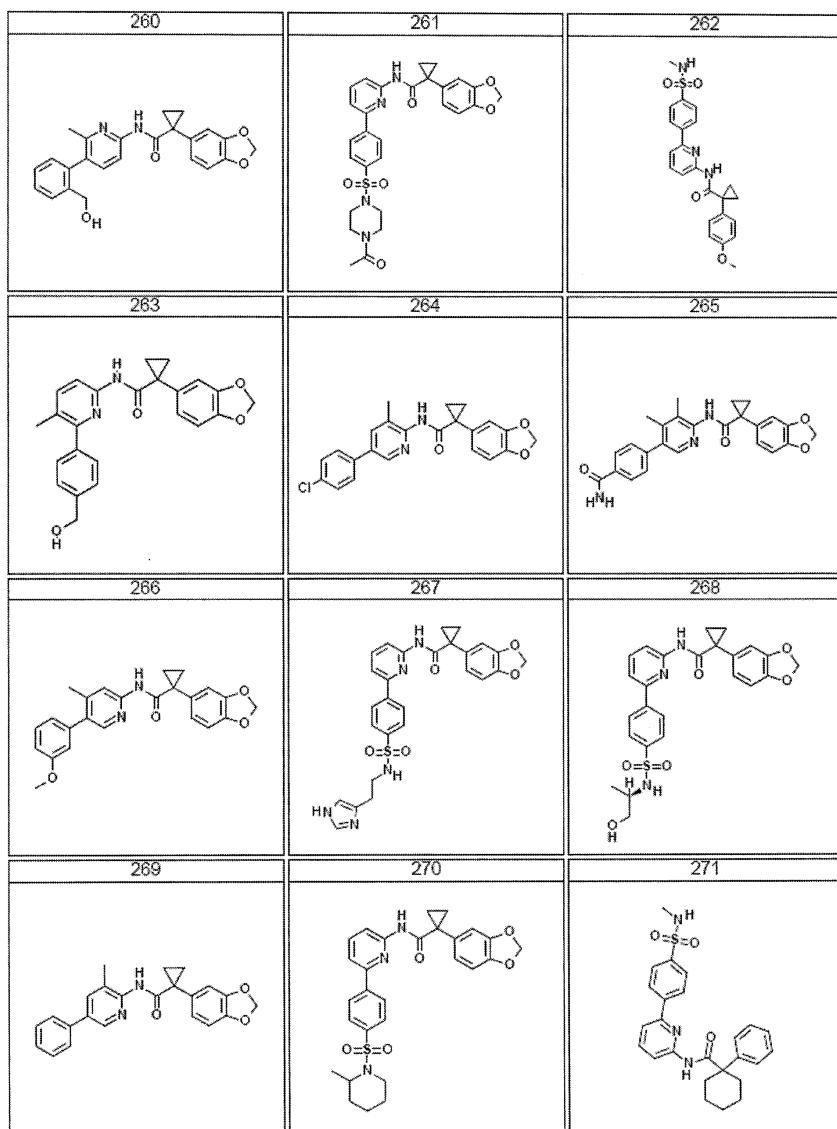
[0297]



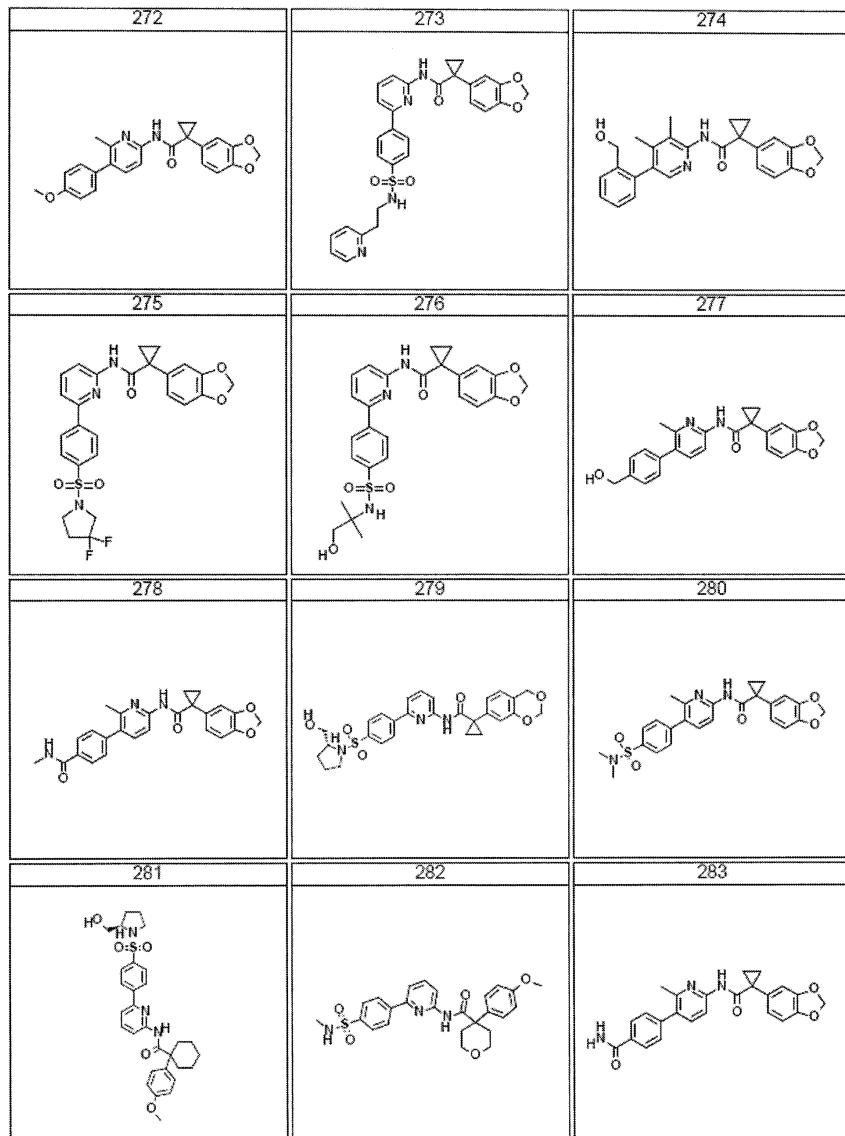
[0298]



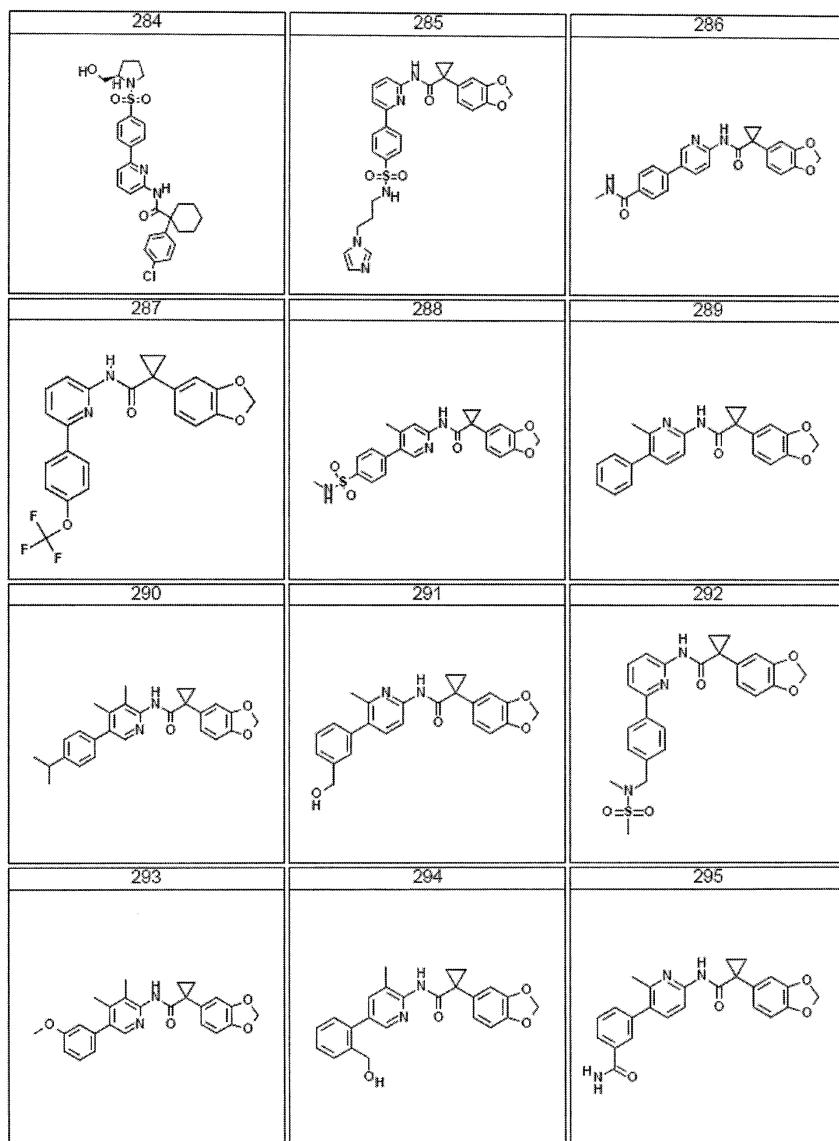
[0299]



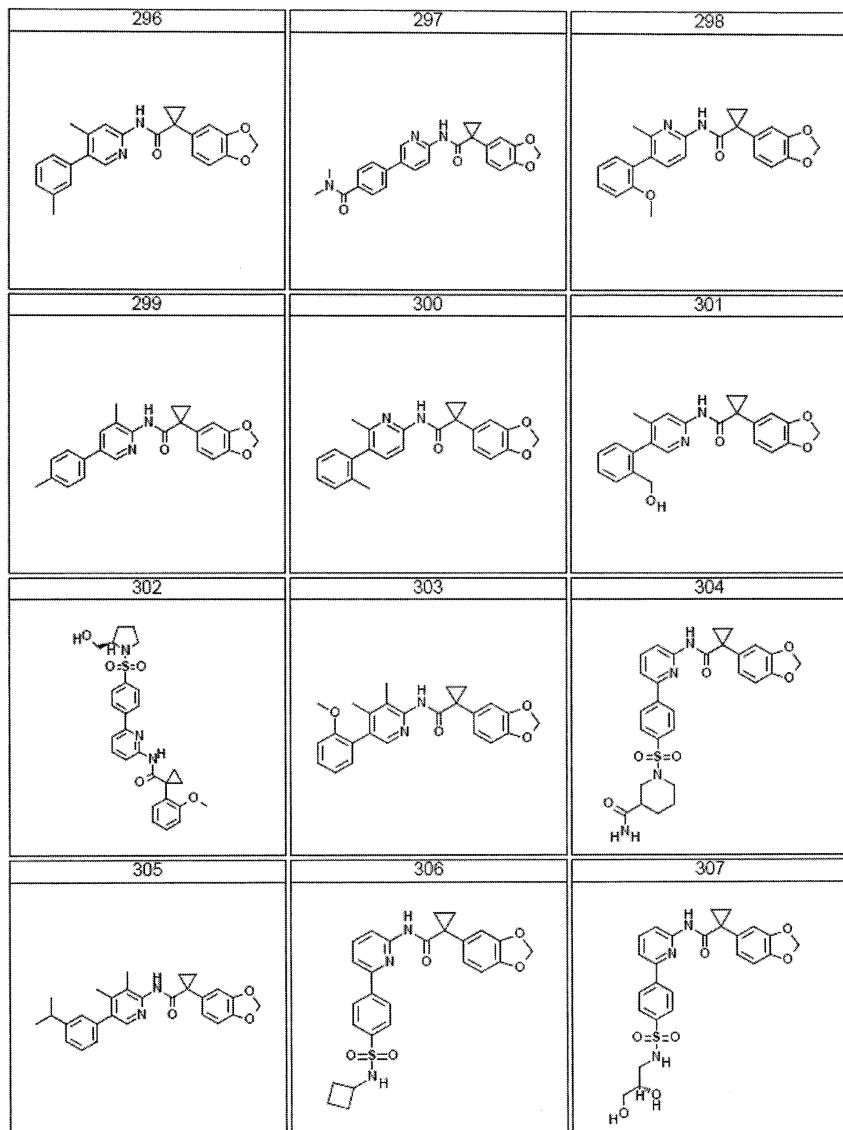
[0300]



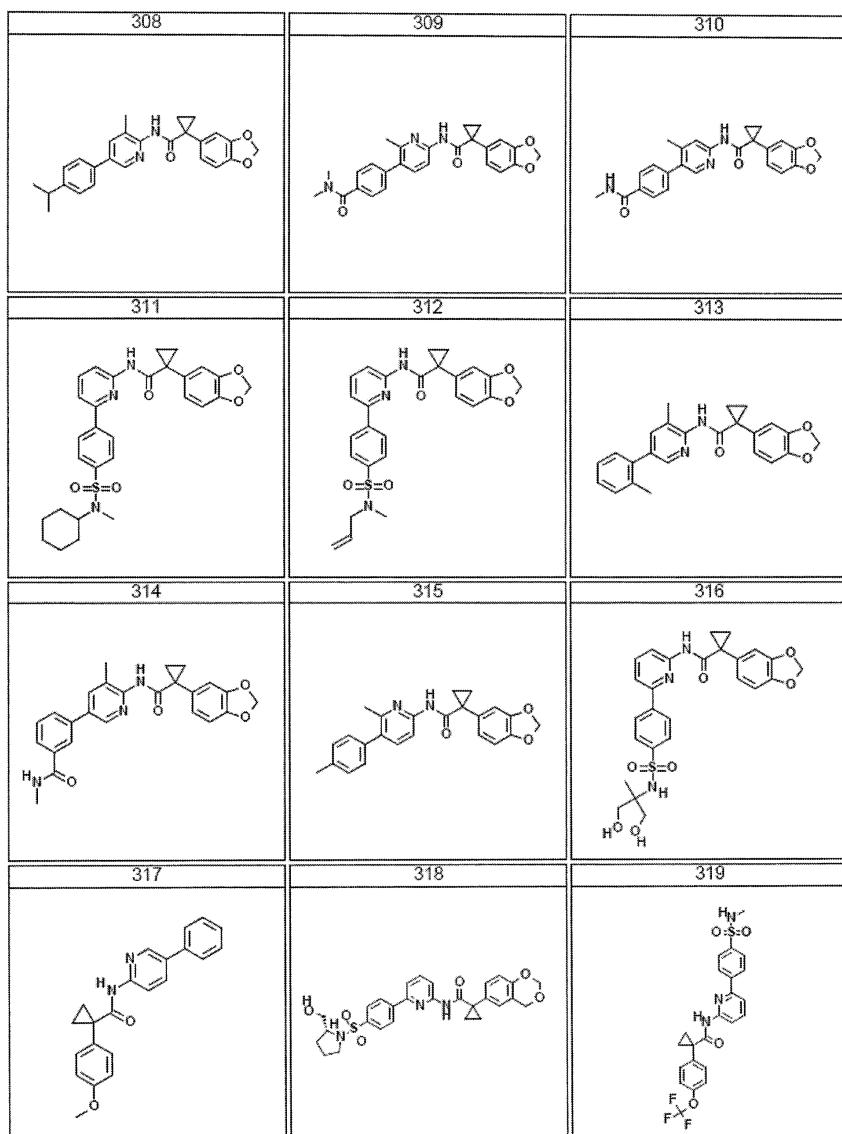
[0301]



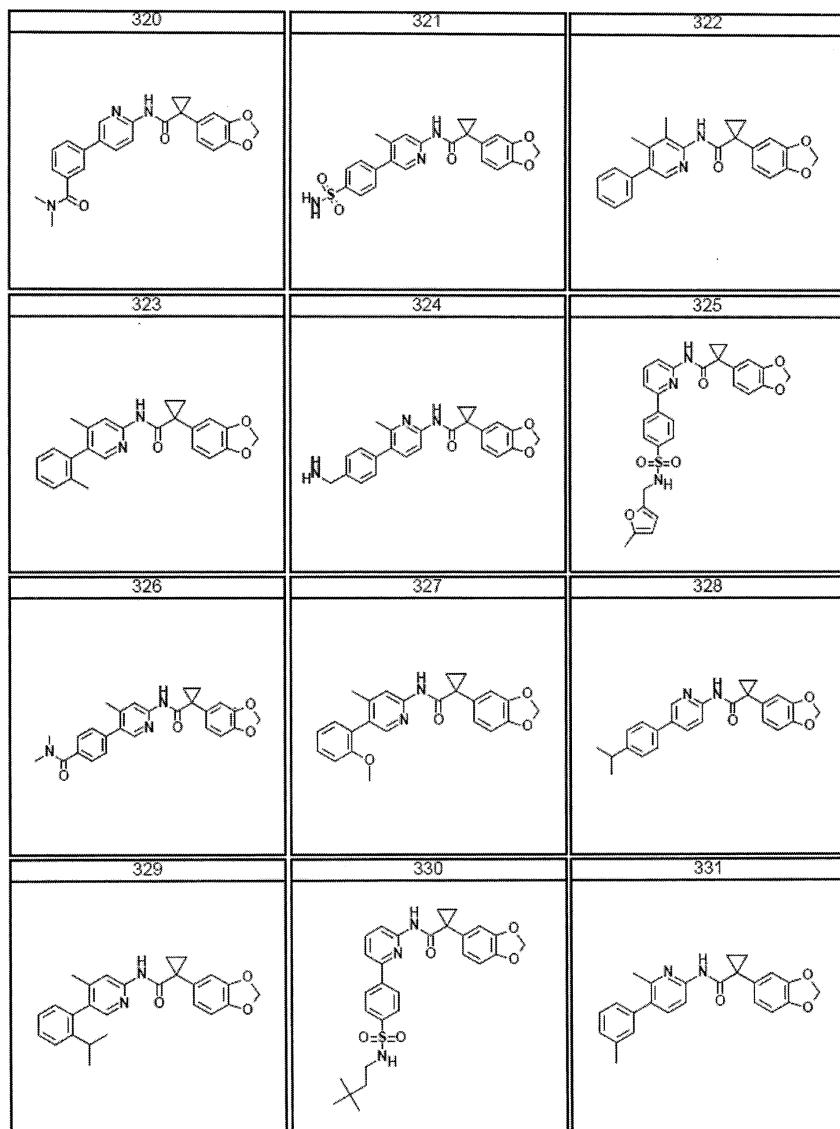
[0302]



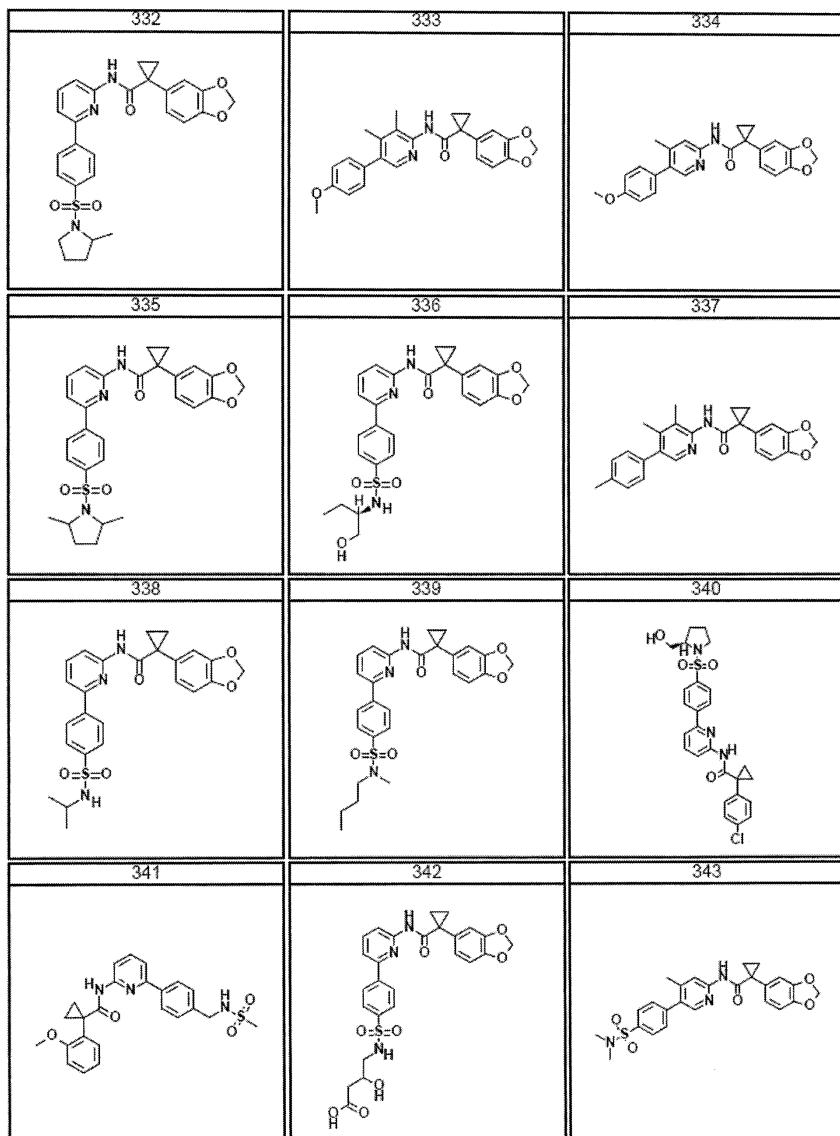
[0303]



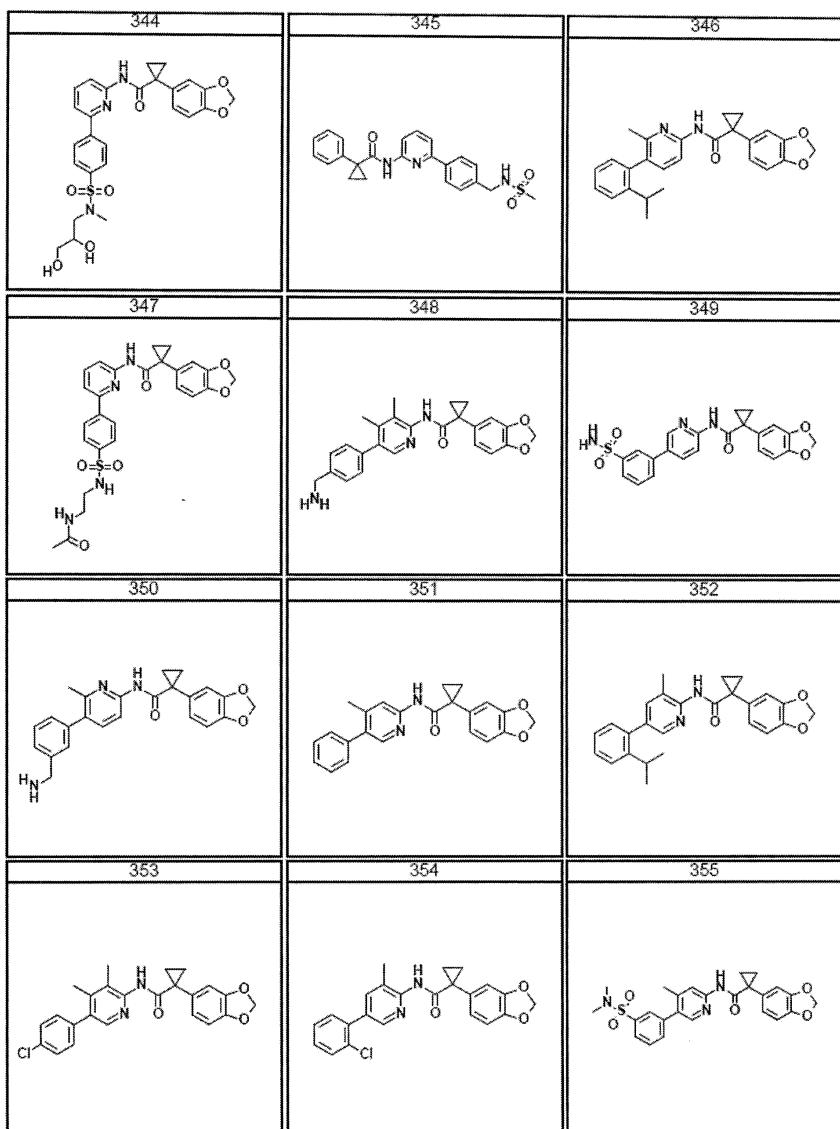
[0304]



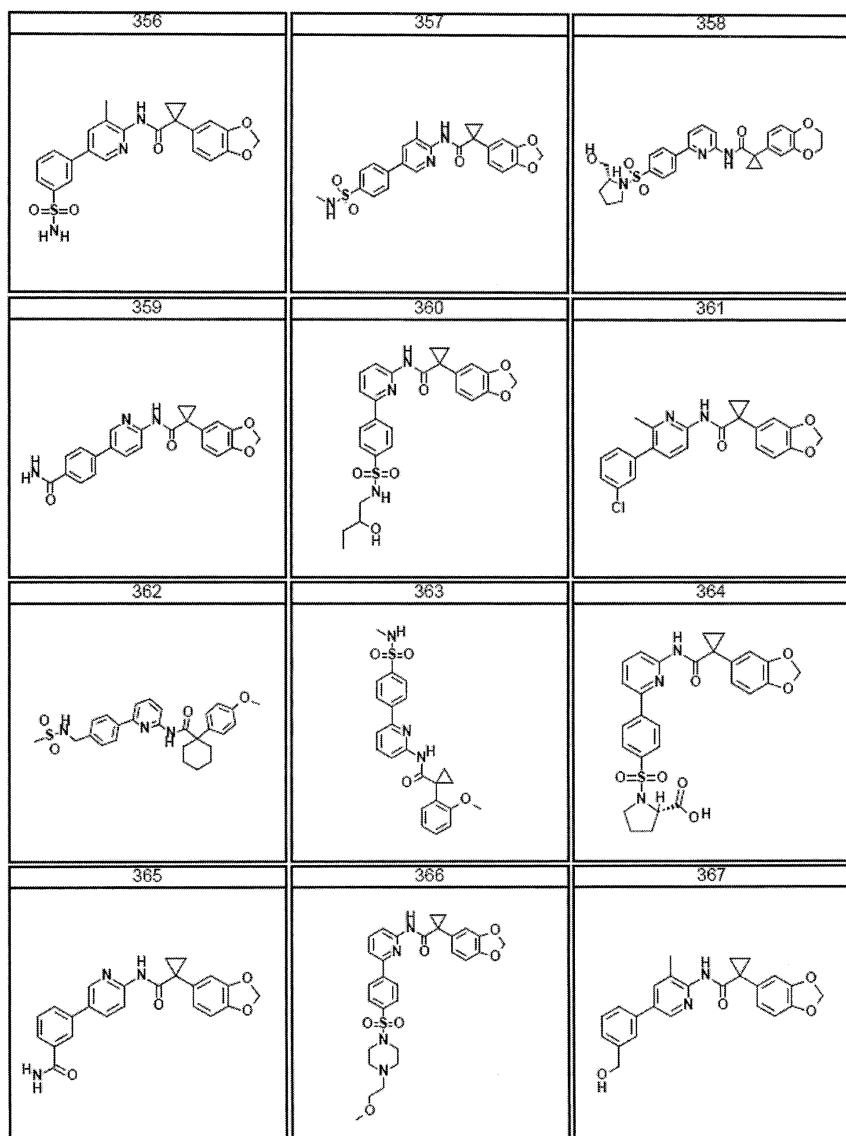
[0305]



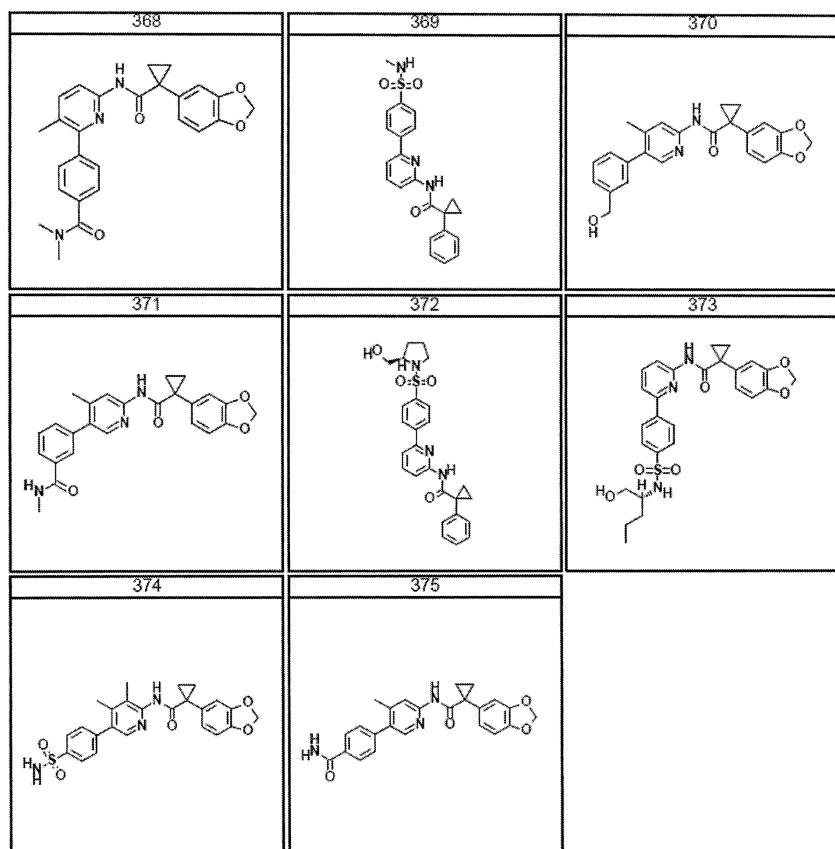
[0306]



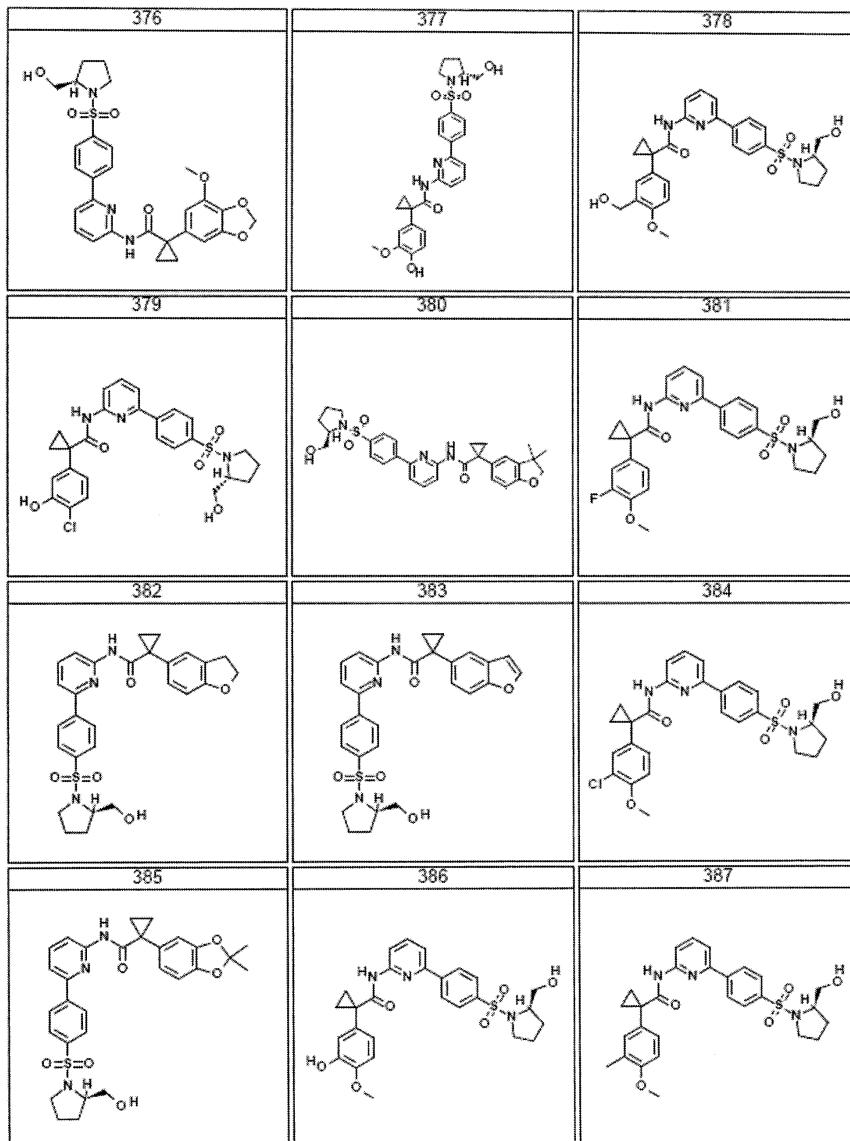
[0307]



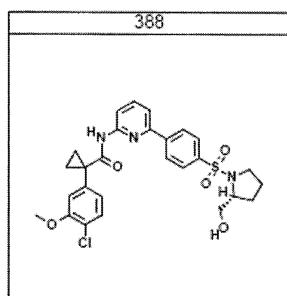
[0308]



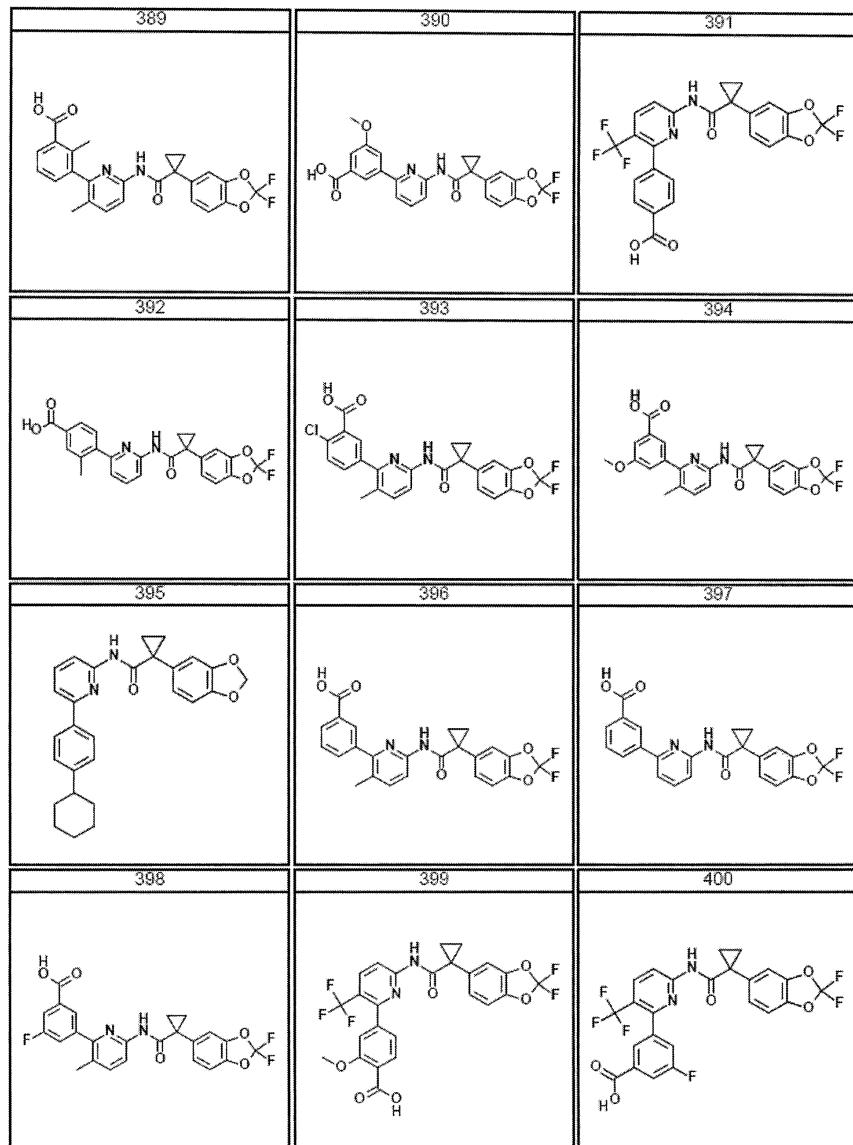
[0309]



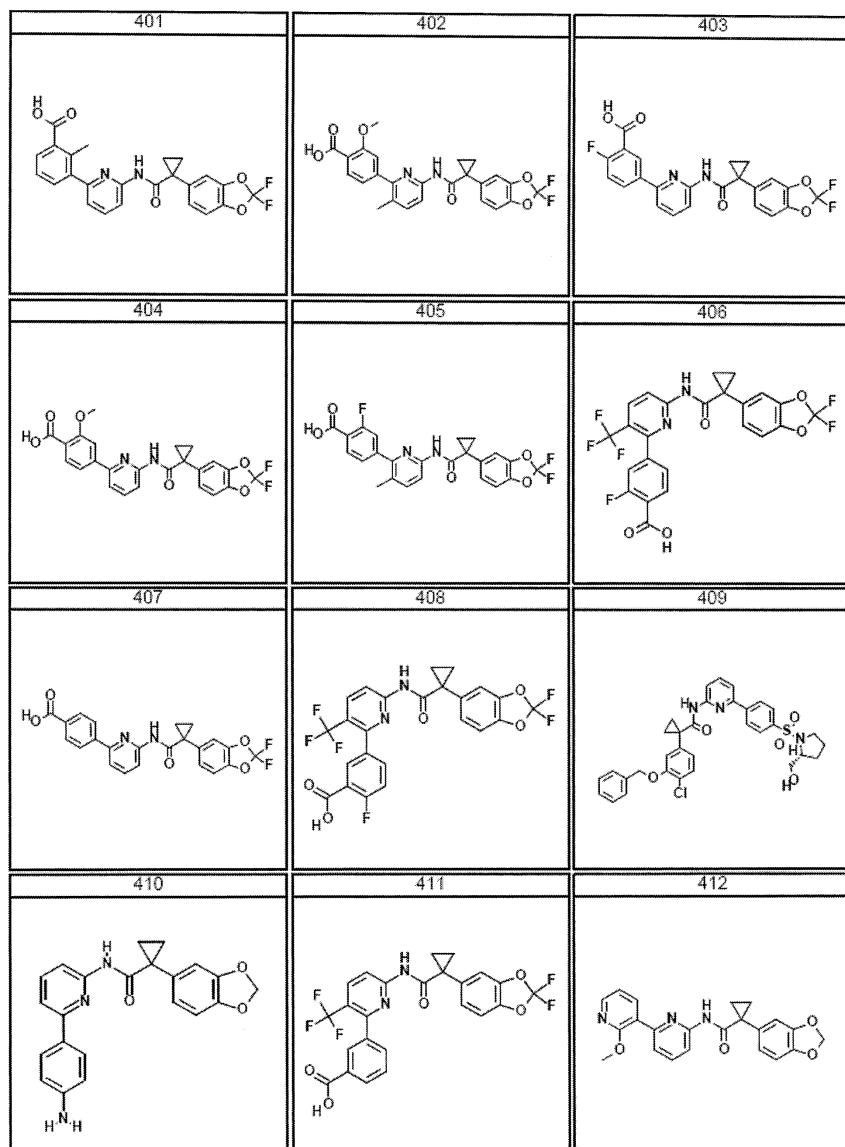
[0310]



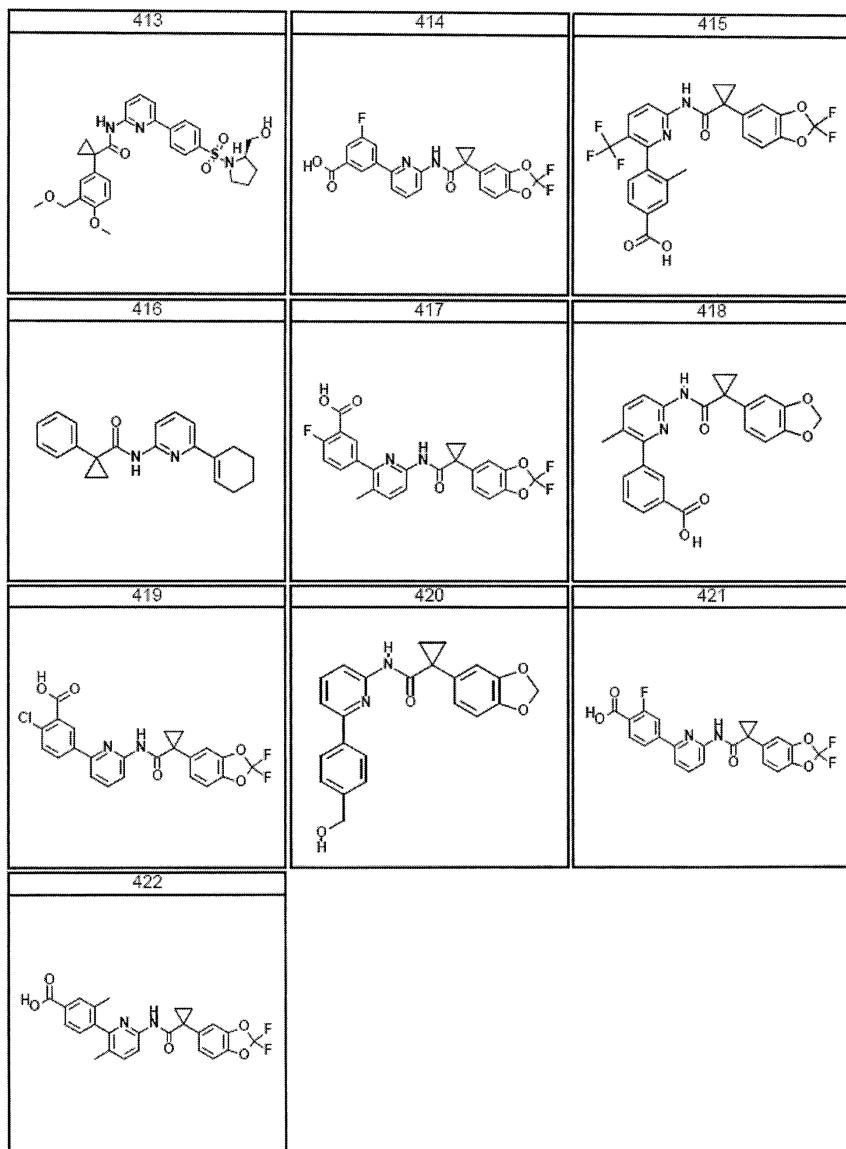
[0311]



[0312]



[0313]

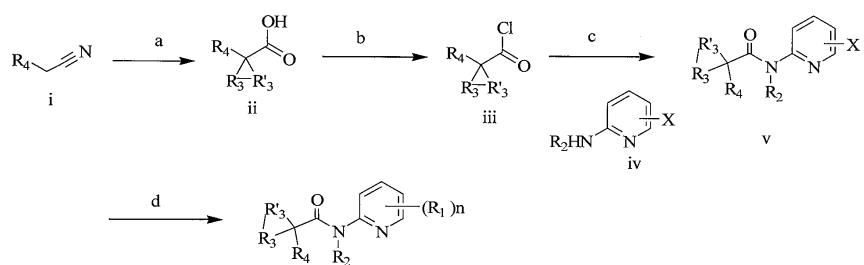


[0314]

합성 도식

본 발명의 화합물은 공지된 방법으로, 또는 실시예에 예시된 바와 같이 제조할 수 있다. R_1 이 아릴 또는 헤테로아릴인 하나의 예에서, 본 발명의 화합물은 반응식 I에 기재한 바와 같이 제조할 수 있다.

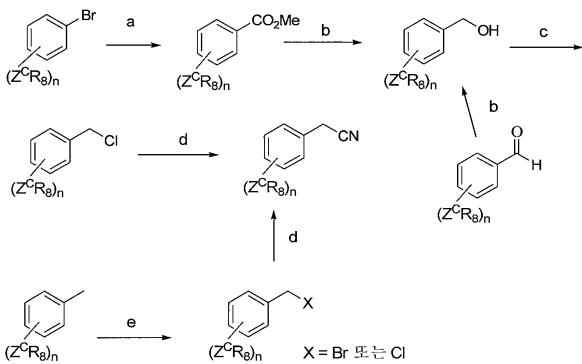
반응식 I



[0317]

a) 50% NaOH, X-R₃-R'-₃-Y, BTEAC; X, Y= 이탈 그룹; b) SOCl₂, DMF; c) 피리딘; d) R₁-B(OR)₂, Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, DMF, H₂O

반응식 II

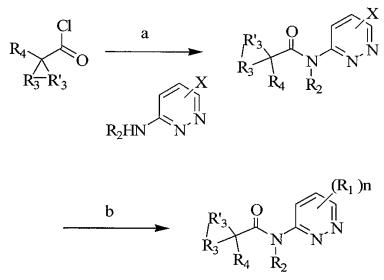


[0319]

[0320]

a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CO, MeOH; b) LiAlH_4 , THF; c) SOCl_2 ; d) NaCN ; e) NBS 또는 NCS, AIBN, CX_4 ($\text{X} = \text{Br}$ 또는 Cl)

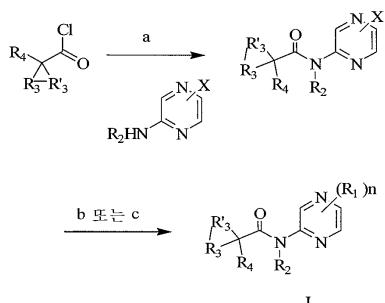
반응식 III



[0321]

[0322] a) 피리딘, DCM; b) $\text{R}_1\text{-B}(\text{OR})_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, K_2CO_3 , DMF, H_2O

반응식 IV



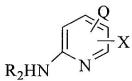
[0323]

[0324] a) 피리딘, DCM; b) $\text{R}_1\text{-B}(\text{OR})_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, K_2CO_3 , DMF, H_2O

[0325]

반응식 I을 참조하면, 니트릴(i)을 염기, 예를 들면, 50% 수산화나트륨과 임의로, 상 전이제, 예를 들면, 벤질 트리에틸암모늄 클로라이드(BTEAC)의 존재하에 디 할로-지방족으로 알킬화시켜 가수분해시 산(ii)을 생성하는 상응하는 알킬화 니트릴(나타내지 않음)을 생성한다(단계 a). 화합물(ii)을 적합한 제제, 예를 들면, 티오닐 클로라이드/DMF로 산 클로라이드(iii)로 전환시킨다. 산 클로라이드(iii)와 아미노피리딘(iv)(여기서, X는 할로이다)과의 반응으로 아미드(v)를 생성한다(단계 c). 아미드(v)를 임의로 치환된 보론산 유도체와 촉매, 예를 들면, 아세트산팔라듐 또는 디클로로-[1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$)의 존재하에 반응시켜 R_1 이 아릴, 헤테로아릴 또는 사이클로알케닐인 본 발명의 화합물을 제공한다(단계 d). 보론산 유도체(vi)는 시판중이거나 예를 들면, 실시예에 기재된 바와 같은 아세트산파라듐과 같은 커플링제의 존재하에 아릴 브로마이드와 디보란 에스테르와의 반응과 같은 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

[0326] 하나의 R₁이 아릴이고, 또 다른 R₁이 지방족, 알콕시, 지환족, 또는 복소지환족인 또 다른 예에서, 본 발명의 화



합물을 아미노피리딘(iv)에 대한 치환체로서 (여기서, X는 할로이고, Q는 C₁₋₆ 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 또는 3 내지 10원 지환족 또는 복소지환족이다)과 같은 적합하게 치환된 아미노피리딘을 사용하여 반응식 I의 단계 a, b 및 c에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

제형, 투여 및 용도

약제학적으로 허용되는 조성물

[0329] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 화합물 중의 어느 것이라도 포함하고, 임의로 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비허클을 포함하는, 약제학적으로 허용되는 조성물이 제공된다. 특정 양태에서, 당해 조성물은 하나 이상의 추가의 치료제를 임의로 추가로 포함한다.

[0330] 본 발명의 특정 화합물은 치료를 위한 유리 형태, 또는 필요한 경우, 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭으로 존재할 수 있음이 또한 인지될 것이다. 본 발명에 따라, 약제학적으로 허용되는 유도체 또는 프로드럭은, 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 필요한 환자에게 투여시 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 대사산물 또는 잔사를 직접적 또는 간접적으로 제공할 수 있는, 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 당해 에스테르의 염, 기타 부가물 또는 유도체를 포함한다.

[0331] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 안전한 의학적 판단 영역 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응 등이 없이 사람 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합당한 이익/위험 비에 상응하는 염을 말한다. 약제학적으로 허용되는 염은 수용체에 투여시 본 발명의 화합물, 또는 이의 억제적으로 활성인 대사 산물 또는 잔사를 직접적 또는 간접적으로 제공할 수 있는, 본 발명의 화합물의 어떠한 비독성 염 또는 에스테르의 염이라도 의미한다.

[0332] 약제학적으로 허용되는 염은 당해 기술분야에 익히 공지되어 있다. 예를 들면, 본원에서 참조로 인용된 문헌 [S. M. Berge, et al., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]을 참조한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기산 및 염기로부터 유도된 것을 포함한다. 약제학적으로 허용되는, 비독성 산 부가염의 예는 무기산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기산, 예를 들면, 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산으로 형성된 아미노 그룹의 염이거나, 이온 교환법과 같은 당해 기술분야에서 사용된 기타 방법을 사용하여 형성한다. 기타 약제학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로페오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헬타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴설페이트, 말레이트, 말레이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 퀘티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로페오네이트, 포스페이트, 퍼크레이트, 퍼발레이트, 프로페오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 N⁺(C₁₋₄알킬)₄ 염을 포함한다. 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물의 어떠한 염기성 질소 함유 그룹의 4급화를 계획한다. 물- 또는 오일-가용성 또는 분산성 생성물이 이러한 4급화에 의해 수득될 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은, 필요한 경우, 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트 등의 대이온을 사용하여 형성된, 비독성 암모늄, 4급화 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

[0333] 위에서 기재한 바와 같이, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 본원에서 사용된 바와 같이, 목적하는 특정 투여 형태에 적합한, 임의의 그리고 전체의 용매, 희석제 또는 기타 액체 비허클, 분산액 또는 혼탁액 보조제, 표면 활성제, 등장제, 중점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함하는, 약제학적으로 허

용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 추가로 포함한다. 문헌[참조: Remington: *The Science & Practice of Pharmacy*, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick 및 J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, 각각의 이의 내용은 본원에서 참조로 인용됨]에는 약제학적으로 허용되는 조성물을 제형화시키는 데 사용되는 다양한 담체 및 이의 제조를 위한 공지된 기술이 기재되어 있다. 예를 들면, 어떠한 불필요한 생물학적 작용을 생성함으로써, 또는 그 밖에 약제학적으로 허용되는 조성물의 어느 기타 성분(들)과 유해한 방식으로 상호 작용함으로써, 어떠한 통상의 담체 매질이 본 발명의 화합물과 불호환성인 경우를 제외하고는, 이의 사용은 본 발명의 영역 내에 있다고 고려된다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는, 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 이온 교환제, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들면, 사람 혈정 알부민, 완충 물질, 예를 들면, 포스페이트, 글리신, 소르브산 또는 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면, 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 약스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 중합체, 모 지방, 당, 예를 들면, 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예를 들면, 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 트라가칸트 분말; 말트; 젤라틴; 활석; 부형제, 예를 들면, 코코아 버터 및 좌제용 약스; 오일, 예를 들면, 땅콩유, 면실류; 잇꽃유; 참깨유; 올리브유; 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예를 들면, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레아이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예를 들면, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원 제거 중류수; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알코올 및 포스페이트 완충 용액, 뿐만 아니라, 비독성 혼화성 윤활제, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트 및 스테아르산 마그네슘을 포함하고, 뿐만 아니라, 착색제, 방출제, 피복제, 감미료, 풍미제 및 향료, 보존제 및 산화방지제 또한 제형업자의 판단에 따라, 조성물에 존재할 수도 있다.

화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물의 용도

[0334] 또 다른 측면에서, 본 발명은 ABC 수송체 활성에 관련된 상태, 질환 또는 장애의 치료방법을 제공한다. 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Va, Vb, Ia, Iaa 및 Iab의 화합물을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 피검체, 바람직하게는 포유동물에게 투여함을 포함하는, ABC 수송체 활성의 결핍에 관련된 상태, 질환 또는 장애의 치료방법을 제공한다.

[0335] 특정한 바람직한 양태에서, 본 발명은 유효량의 화학식 I, II, III, IV, Va, Vb, Ia, Iaa 및 Iab의 화합물, 또는 위에서 기술한 이의 바람직한 양태를 포함하는 조성물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 낭성 섬유증, 유전성 폐기종, 유전성 혈색소침착증, 응고-섬유소용해 결핍증, 예를 들면, 단백질 C 결핍증, 1형 유전성 맥관부종, 지질 처리 결핍증, 예를 들면, 가족성 고콜레스테롤혈증, 1형 킬로미크론혈증, 무베타지방단백혈증, 리소솜 저장 질환, 예를 들면, I-세포병/가성 혈리병, 점액다당질증, 샌드호프/테이-사크스, II형 크리글러-나자르, 다발생내분비장애/고인슐린혈증, 당뇨병, 라론 왜소증, 미엘로페옥시다제 결핍증, 일차성 부갑상선저하증, 흑색증, 1형 글리칸분해 CDG, 유전성 폐기종, 선천성 갑상선기능항진증, 불완전골생성증, 유전성 저섬유소원혈증, ACT 결핍증, 요붕증(DI), 신경골단성 요붕증, 신원성 요붕증, 샤르코-마리 투쓰 증후군, 폐리자에우스-메르츠바허 병, 신경퇴행성 질환, 예를 들면, 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 근위축성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 꾹크 병, 몇 가지 폴리글루타민 신경계 장애 예를 들면, 헌팅تون 병, I형 척수소뇌실조증, 척추 및 구근 근위축증, 치상핵적핵담창구시상하핵 위축증, 및 근긴장성 이양증, 뿐만 아니라 해면뇌병증, 예를 들면, 유전성 크로이펠트-야콥 병(프리온 단백질 처리 결함으로 인한 것), 파브리 병, 스트라우슬러-샤인커 병, 분비성 설사, 다낭성 신장 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 안구 건조증, 및 스외그렌 증후군의 치료방법을 제공한다.

[0336] 바람직한 대체 양태에 따라, 본 발명은 유효량의 화학식 I, II, III, IV, Va, Vb, Ia, Iaa 및 Iab의 화합물, 또는 위에서 기술한 이의 바람직한 양태를 포함하는 조성물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 낭성 섬유증의 치료방법을 제공한다.

[0337] 본 발명에 따라, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 조성물의 "유효량"은 낭성 섬유증, 유전성 폐기종, 유전성 혈색소침착증, 응고-섬유소용해 결핍증, 예를 들면, 단백질 C 결핍증, 1형 유전성 맥관부종, 지질 처리 결핍증, 예를 들면, 가족성 고콜레스테롤혈증, 1형 킬로미크론혈증, 무베타지방단백혈증, 리소솜 저장 질환, 예를 들면, I-세포병/가성 혈리병, 점액다당질증, 샌드호프/테이-사크스, II형 크리글러-나자르(Crigler-Najjar type II),

다발생내분비장애/고인슐린혈증, 당뇨병, 라론 왜소증, 미엘로페옥시다제 결핍증, 일차성 부갑상선저하증, 흑색종, 1형 글리칸분해 CDG, 유전성 폐기종, 선천성 갑상선기능항진증, 불완전골생성증, 유전성 저섬유소원혈증, ACT 결핍증, 요붕증(DI), 신경골단성 요붕증, 신원성 요붕증, 샤르코-마리 투쓰 증후군, 폐리자에우스-메르츠바허 병, 신경퇴행성 질환, 예를 들면, 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 근위축성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 꽉크 병, 몇 가지 폴리글루타민 신경계 장애 예를 들면, 헌팅تون 병, I형 척수소뇌실조증, 척추 및 구근 근위축증, 치상핵적핵담창구시상하핵 위축증, 및 근긴장성 이양증, 예를 들면, 해면뇌병증, 예를 들면, 유전성 크로이펠트-야콥 병, 파브리 병, 스트라우슬러-샤인커 병, 분비성 설사, 다낭성 신장 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 안구 건조증, 및 스외그렌 증후군 중의 하나 이상의 중증도를 치료하거나 완화시키기에 유효한 양이다.

[0339] 본 발명의 방법에 따르는 화합물 및 조성물은 낭성 섬유증, 유전성 폐기종, 유전성 혈색소침착증, 응고-섬유소용해 결핍증, 예를 들면, 단백질 C 결핍증, 1형 유전성 맥관부종, 지질 처리 결핍증, 예를 들면, 가족성 고콜레스테롤혈증, 1형 킬로미크론혈증, 무베타지방단백혈증, 리소솜 저장 질환, 예를 들면, I-세포병/가성 헬리병, 점액다당질증, 샌드호프/테이-사크스, II형 크리글러-나자르, 다발생내분비장애/고인슐린혈증, 당뇨병, 라론 왜소증, 미엘로페옥시다제 결핍증, 일차성 부갑상선저하증, 흑색종, 1형 글리칸분해 CDG, 유전성 폐기종, 선천성 갑상선기능항진증, 불완전골생성증, 유전성 저섬유소원혈증, ACT 결핍증, 요붕증(DI), 신경골단성 요붕증, 신원성 요붕증, 샤르코-마리 투쓰 증후군, 폐리자에우스-메르츠바허 병, 신경퇴행성 질환, 예를 들면, 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 근위축성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 꽉크 병, 몇 가지 폴리글루타민 신경계 장애 예를 들면, 헌팅تون 병, I형 척수소뇌실조증, 척추 및 구근 근위축증, 치상핵적핵담창구시상하핵 위축증, 및 근긴장성 이양증, 뿐만 아니라 해면뇌병증, 예를 들면, 유전성 크로이펠트-야콥 병, 파브리 병, 스트라우슬러-샤인커 병, 분비성 설사, 다낭성 신장 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 안구 건조증, 및 스외그렌 증후군 중의 하나 이상의 중증도를 치료 또는 완화시키기에 유효한 어떠한 양 및 어떠한 투여 경로라도 사용하여 투여할 수 있다.

[0340] 정확한 필요량은 피검체의 종, 연령 및 일반적인 상태, 감염의 중증도, 특정 제제, 이의 투여 방식 등에 따라 피검체마다 다양하다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 투여 용이성 및 용량 균일성을 위하여 투여 단위 형태로 제형화시킨다. 본원에서 사용된 "투여 단위 형태"라는 표현은 치료되는 환자에 적합한 제제의 물리적으로 개별적인 단위를 말한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 일일 총 사용량이 안전한 의학적 판단 영역 내에서 전문의의 참석하에 결정되리라는 것을 이해할 것이다. 어떠한 특정 환자 또는 유기체에 대한 특정 유효용량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용된 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 사용된 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배설 속도; 치료 기간; 사용된 특정 화합물과 배합하여 또는 동시에 사용되는 약제, 및 의료 기술분야에 의해 공지된 인자들을 포함한, 다양한 인자에 좌우된다. 본원에서 사용된 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.

[0341] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 치료되는 감염의 중증도에 따라, 사람 및 기타 동물에게 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복막내, 국소(분말, 연고 또는 점적제로서), 구강, 경구 또는 비용 스프레이 등으로 투여할 수 있다. 특정한 양태에서, 본 발명의 화합물은 일일 1회 또는 1회 이상 피검체 체중의 약 0.01 내지 약 50mg/kg, 바람직하게는 약 1 내지 약 25mg/kg의 투여 수준으로 경구 또는 비경구 투여하여 목적하는 치료효과를 수득할 수 있다.

[0342] 경구 투여용 액체 투여 형태는, 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 약제학적으로 허용되는 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 혼탁제, 시럽 및 엘리서를 포함한다. 활성 화합물 외에, 액체 투여 형태는 당해 기술분야에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 면실유, 낙화생유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 페마자유, 참깨유), 글리세롤, 테트라하이드로푸르포릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 담체 이외에, 경구 조성물은 또한 보조제, 예를 들면, 습윤제, 유화 및 혼탁제, 감미제, 향미제, 방향제를 포함할 수 있다.

[0343] 주사용 제제, 예를 들면, 멸균 주사용 수성 또는 유질 혼탁제는 적합한 분산 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액, 혼탁액 또는 에멀젼, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매에는 물, 립거 용액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 비휘발성 오일이 통상적으로 용매 또는 혼탁화 매질로서 사용된다. 이러한 목적으로, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 블랜드 비휘발성 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예를 들면, 올레산이 주사제의 제조에

사용된다.

[0344] 주사용 제형은, 예를 들면, 박테리아 보유 필터를 통한 여과에 의해서, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매질에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고형 조성물의 형태로 멸균제를 혼입시켜 멸균시킬 수 있다.

[0345] 본 발명의 화합물의 효과를 지속시키기 위해, 종종 피하 또는 근육내 주입으로부터 화합물의 흡수를 지연시키는 것이 바람직할 수 있다. 이는 수 난용성을 갖는 결정성 또는 무정형 물질의 액체 혼탁물을 이용하여 달성될 수 있다. 이때 화합물의 흡수 속도는 용해 속도에 좌우되며, 용해 속도는 결정 크기 및 결정 형태에 좌우될 수 있다. 또 다른 방법으로, 비경구적으로 투여되는 화합물 형태의 지연 흡수는 화합물을 오일 비히클에 용해 또는 혼탁시켜 달성된다. 주사용 디포우 형태는 생분해성 중합체, 예를 들면, 폴리락티드-폴리글리콜리드 등의 화합물의 마이크로엔캡슐 매트릭스를 형성하여 제조된다. 화합물 대 중합체의 비율 및 사용되는 특정 중합체에 따라, 화합물의 방출 속도가 조절될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수 물)을 포함한다. 디포우 주입형 제형물은 또한 화합물을 신체 조직과 혼화성인 리포좀 또는 마이크로에멀젼에 포획시켜 제조한다.

[0346] 직장 또는 질내 투여를 위한 조성물은 바람직하게는 본 발명의 화합물을 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 주위 온도에서는 고체이나 체온에서는 액체여서 직장 또는 질강에서 용융하여 활성 화합물을 방출하는 좌제 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다.

[0347] 경구 투여를 위한 고형 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 산제 및 과립제를 포함한다. 이러한 고형 투여 형태에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성인 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예를 들면, 나트륨 시트레이트 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예로 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로즈, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 슈크로즈 및 아카시아, c) 보습제, 예를 들면, 글리세롤, d) 봉해제, 예를 들면, 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨, e) 용액 지연제, 예를 들면, 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예를 들면, 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예를 들면, 카올린 및 벤토니트 점토 및 i) 유행제, 예를 들면, 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 슬레이트 및 이의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0348] 또한, 유사한 유형의 고형 조성물은 락토스 또는 유당과 같은 부형제 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐에 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정제, 캡슐, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 장용 코팅 및 약제학적 제형 분야에 익히 공지된 기타 코팅과 같은 코팅 및 쉘을 사용하여 제조될 수 있다. 임의로, 불투명화제를 포함할 수 있으며, 또한 유일하게 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에 임의로 지연 방식으로 활성 성분(들)을 방출시키는 조성물의 형태일 수 있다. 사용될 수 있는 삽입 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. 또한, 유사한 유형의 고체 조성물이 락토스 또는 유당 같은 부형제 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐에 충전제로서 사용될 수 있다.

[0349] 또한, 활성 화합물은 하나 이상의 상술된 부형제와 함께 마이크로캡슐화될 수 있다. 정제, 당의정제, 캡슐, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 장용 코팅, 방출 조절 코팅 및 약제학적 제형 분야에서 널리 공지된 다른 코팅과 같은 코팅 및 쉘을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고형 투여 형태에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성 희석제, 예로 수크로스, 락토스 또는 전분과 함께 혼합될 수 있다. 또한, 이러한 투여 형태는 통상의 실시에서 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예로 정제화 유행제 및 다른 정제화 조제, 예로 스테아르산마그네슘 및 미세결정성 셀룰로즈를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있으며, 또한 유일하게 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서 임의로 지연 방식으로 활성 성분(들)을 방출하는 조성물의 형태일 수 있다. 사용될 수 있는 삽입 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다.

[0350] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고제, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 산제, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 화합물은 멸균 조건 하에서 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합되고, 임의 방부제 또는 완충제가 요구될 수 있다. 또한, 안과용 제형, 귀점액 및 안점액이 본 발명의 범위에 속하는 것으로 고려된다. 추가로, 본 발명은 화합물을 신체에 조절 수송하는 추가 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적합한 매질에 용해 또는 분배시켜 제조된다. 또한, 흡수 촉진제를 사용하여 피부를 통한 화합물의 유속을 증가시킬 수 있다. 속도는 속도 조절 막을 제공하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤에 분산시킴으로써 조절될 수 있다.

- [0351] 위에서 일반적으로 기재한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 ABC 수송체의 조정제로서 유용하다. 따라서, 특정 이론으로 제약하려는 것은 아니지만, 화합물 및 조성물은 ABC 수송체의 과다활성 또는 불활성이 질환, 상태 또는 장애에 관련된 질환, 상태 또는 장애의 중증도를 치료하거나 완화시키는데 특히 유용하다. ABC 수송체의 과다활성 또는 불활성이 특정 질환, 상태 또는 장애와 관련되는 경우, 질환, 상태 또는 장애는 또한 "ABC 수송체 매개된 질환, 상태 또는 장애"로 언급될 수 있다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 ABC 수송체의 과다활성 또는 불활성이 질환 상태에 관련되는 경우의 질환, 상태 또는 장애의 중증도를 치료 또는 완화시키는 방법을 제공한다.
- [0352] ABC 수송체의 조정제로서 본 발명에 사용되는 화합물의 활성은 당해 기술 분야에서 일반적으로 기술되고 하기 실시예에서 기술되는 방법에 따라 검정될 수 있다.
- [0353] 또한, 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물이 배합 치료에 사용될 수 있다는 것, 즉 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물이 하나 이상의 다른 목적하는 치료제 또는 의학적 절차와 동시에, 절차의 수행 전 또는 수행 후, 투여될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 병용 요법에 사용하기 위한 치료(치료제 또는 절차)의 특정 조합은 목적하는 치료제 및/또는 절차와 달성하고자 하는 치료 효과의 조화를 고려한다. 또한, 이용되는 치료가 동일한 장애에 대해 목적하는 효과를 달성하거나(예를 들어 본 발명의 화합물이 동일한 장애를 치료하기 위해 사용되는 또 다른 제제와 동시에 투여될 수 있다), 이들이 상이한 효과를 달성(예를 들어 부작용의 조절)할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, 특정 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하기 위해 통상적으로 투여되는 추가의 치료제는 "치료되는 질환 또는 상태에 적합한"으로 공지되어 있다.
- [0354] 본 발명의 조성물에 존재하는 추가의 치료제의 양은 그러한 치료제를 유일한 활성제로서 포함하는 조성물에서 통상적으로 투여되는 양보다 많지 않다. 바람직하게는, 조성물 중의 추가의 치료제의 양은, 추가 치료제를 유일한 치료학적 활성제로서 포함하는 조성물에 통상적으로 존재하는 양의 약 50 내지 100%의 범위일 것이다.
- [0355] 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 조성물은 이식용 의학 장치, 예를 들면, 보철, 인공 벨브, 혈관 이식편, 스텐트 및 카테터 피복용 조성물로 혼입시킬 수 있다. 따라서, 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기에서 기술된 본 발명의 화합물을 포함하는 이식용 장치의 피복용 조성물 및 상기 이식용 장치를 피복하기에 적합한 담체를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기에서 기술된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물로 피복된 이식용 장치 및 당해 이식용 장치를 피복하기에 적합한 담체를 포함한다. 피복된 이식용 장치의 적합한 도료 및 일반적인 제조방법은 U.S. 특허 제6,099,562호; 제5,886,026호; 및 5,304,121에 기술되어 있다. 도료는 통상적으로 생활화성 중합체 물질, 예를 들면, 하이드로겔 중합체, 폴리메틸실디실록산, 폴리카프롤اكتون, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락트산, 에틸렌 비닐 아세테이트 및 이들의 혼합물이다. 피막은 조성물에 조절 방출 특성을 부여하기 위해 플루오로실리콘, 다당류, 폴리에틸렌 글리콜, 인지질 또는 이의 배합물의 적합한 탑코트에 의해 임의로 추가로 커버될 수 있다.
- [0356] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 I의 화합물 또는 당해 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하거나 생물학적 샘플과 접촉시키는 단계를 포함하여, 생물학적 샘플 또는 환자(예: 시험관내 또는 생체내)의 ABC 수송체 활성을 조절하는 것에 관한 것이다. 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플"은, 제한하려는 것은 아니지만, 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 수득된 생검 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 배설물, 정액, 눈물 또는 다른 체액 또는 이의 추출물을 포함한다.
- [0357] 생물학적 샘플에서 ABC 수송체 활성의 조정은 당업자에게 공지된 다양한 목적에 유용하다. 이러한 목적의 예는, 이들로 제한하려는 것은 아니지만, 생물학적 및 병리학적 현상에서 ABC 수송체의 연구 및 ABC 수송체에 대한 새로운 조정제의 비교 평가를 포함한다.
- [0358] 또 다른 양태에서, 음이온 채널을 화학식 I, II, III, IV, Va, Vb, Ia, Iaa 및 Iab의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하여, 시험관 내 또는 생체 내에서 음이온 채널의 활성을 조절하는 방법이 제공된다. 바람직한 양태에서, 음이온 채널은 클로라이드 채널 또는 비카보네이트 채널이다. 다른 바람직한 양태에서, 음이온 채널은 클로라이드 채널이다.
- [0359] 대체 양태에 따라, 본 발명은 기능성 ABC 수송체의 수의 증가가 필요한 세포를 화학식 I, II, III, IV, Va, Vb, Ia, Iaa 및 Iab의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하여 세포의 막에서 기능성 ABC 수송체의 수를 증가시키는 방법을 제공한다. 본원에 사용된 용어 "기능성 ABC 수송체"는 활성을 수송할 수 있는 ABC 수송체를 의미한다. 바람직한 양태에서, 기능성 ABC 수송체는 CFTR이다.
- [0360] 또 다른 바람직한 양태에서, ABC 수송체의 활성은 횡단막 전압 전위를 측정하여 결정된다. 생물학적 샘플에서

막을 가로지른 전압 전위를 측정하는 수단은 당해 기술분야에 공지된 방법, 예로 광학적 막 전위 검정 또는 다른 전기생리학적 방법을 이용하는 것이다.

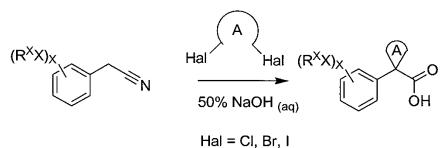
[0361] 광학적 막 전위 검정은 전압/철 탐침 판독기(VIPR)와 같은 형광 변화의 측정 기구[참조: Gonzalez, J. E., K. Oades, et al. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" Drug Discov Today 4(9): 431-439]와 함께 문헌[참조: Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J 69(4): 1272-80; Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4(4): 269-77]에 기재된 전압 감응성 FRET 센서를 사용한다.

[0362] 이러한 전압 감응성 검정은 막 가용성, 전압 감응성 엔료인 DiSBAC₂(3)와 형광 인지질인 CC2-DMPE(혈장 막의 외부 리플릿에 부착되고 FTET 공여자로서 작용한다) 사이의 형광 공명 에너지 전달(FRET) 변화를 기초로 한다. 막 전위(V_m)의 변화는 음으로 하전된 DiSBAC₂(3)를 혈장 막을 가로질러 재분배시키고 CC2-DMPE로부터의 에너지 전달 양이 변화하게 한다. 형광 방사의 변화를, 96-웰 또는 384-웰 마이크로역가 플레이트에서 세포-기초된스크린을 수행하도록 고안된 통합된 액체 핸들러 및 형광 검출기인 VIPR™ II를 사용하여 모니터링할 수 있다.

[0363] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Va, Vb, Ia, Iaa 및 Iab의 화합물 또는 위의 양태 중의 어느 하나를 포함하는 조성물(i)과 a) 상기 조성물을 생물학적 샘플과 접촉시키고, b) ABC 수송체 또는 이의 단편의 활성을 측정하기 위한 설명서(ii)를 포함하는, 시험관내 또는 생체내에서 생물학적 샘플 중의 ABC 수송체 또는 이의 단편의 활성을 측정하는데 사용하기 위한 키트를 제공한다. 하나의 양태에서, 키트는 a) 추가의 조성물을 생물학적 샘플과 접촉시키고, b) 추가의 화합물의 존재 하에서 ABC 수송체 또는 이의 단편의 활성을 측정하며, c) 추가의 화합물의 존재하에 ABC 수송체의 활성을 화학식 I, II, III, IV, Va, Vb, Ia, Iaa 및 Iab의 화합물의 조성물의 존재하에 ABC 수송체의 밀도와 비교하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 바람직한 양태에서, 키트는 CFTR의 밀도를 측정하는데 사용된다.

제조 및 실시예

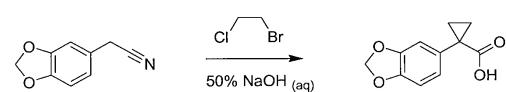
0365] 일반 공정 I: 카복실산 구성 블록



[0366]

[0367] 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(0.025당량)와 적합한 디 할로 화합물(2.5당량)을 치환된 폐닐 아세토니트릴에 가하였다. 혼합물을 70°C에서 가열한 다음, 50% 수산화나트륨(10당량)을 혼합물에 서서히 가하였다. 반응물을 70°C에서 12 내지 24시간 동안 교반하여 사이클로알킬 잔기를 완전히 형성시킨 다음, 130°C에서 24 내지 48시간 동안 가열하여 니트릴로부터 카복실산으로 완전히 전환되도록 하였다. 암갈색/흑색 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 및 이어서 디클로로메탄으로 각각 3회 추출하여 부생성물을 제거하였다. 염기성 수용액을 농축 염산으로 pH 1 미만으로 산성화시키고 pH 4에서 형성되기 시작한 침전물을 여과하고, 1M 염산으로 2회 세척하였다. 고체 물질을 디클로로메탄에 용해시키고, 1M 염산으로 2회, 염화나트륨 포화 수용액으로 1회 추출하였다. 유기 용액을 황산나트륨으로 건조하고, 건조 상태로 증발시켜 사이클로알킬카복실산을 수득하였다.

0368] A. 1-벤조[1,3]디옥솔-5-일-사이클로프로판카복실산

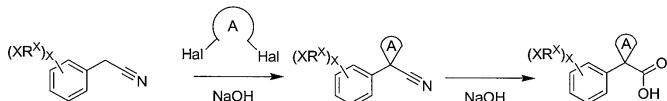


[0369]

[0370] 벤조[1,3]디옥솔-5-아세토니트릴(5.10g, 31.7mmol), 1-브로모-2-클로로-에탄(9.00mℓ, 109mmol) 및 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(0.181g, 0.795mmol)의 혼합물을 70°C에서 가열한 다음, 50%(wt./wt.) 수성 수산화나트륨(26mℓ)을 혼합물에 서서히 가하였다. 반응물을 70°C에서 18시간 동안 교반한 다음, 130°C에서 24시간 동안 가

열하였다. 암갈색 반응 혼합물을 물(400mℓ)로 희석하고, 에틸 아세테이트의 동일 용적으로 1회, 디클로로메탄의 동일 용적으로 1회 추출하였다. 염기성 수용액을 농축 염산으로 pH 1 미만으로 산성화시키고, 침전물을 여과하고, 1M 염산으로 세척하였다. 고형 물질을 디클로로메탄(400mℓ)에 용해시키고, 1M 염산의 동일 용적으로 2회, 염화나트륨의 포화 수용액으로 1회 추출하였다. 유기 용액을 황산나트륨으로 건조시키고, 건조 상태로 증발시켜 백색 내지 약간 회백색의 고체(5.23g, 80%)를 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치: 206.1, 실측치: 207.1 (M+1)⁺. 보유 시간 2.37분. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.07–1.11 (m, 2H), 1.38–1.42 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.79 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 12.26 (s, 1H).

[0371] 일반 공정 II: 카복실산 구성 블록



[0372]

Hal = Cl, Br, I, 모든 기타 변수는 명세서에 정의한 바와 같다.

[0373]

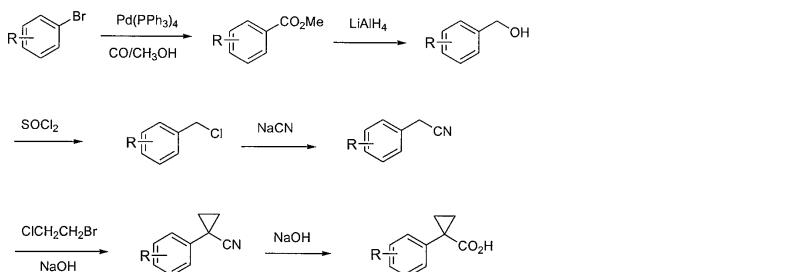
수산화나트륨(50% 수용액, 7.4당량)을 적합한 폐닐 아세토니트릴, 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(1.1당량) 및 적합한 디할로 화합물(2.3당량)의 혼합물에 70℃에서 서서히 가하였다. 혼합물을 밤새 70℃에서 교반하고, 반응 혼합물을 물(30mℓ)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 건조 상태로 증발시켜 조 사이클로프로판카보니트릴을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0374]

조 사이클로프로판카보니트릴을 10% 수성 수산화나트륨(7.4당량) 중에서 2.5시간 동안 환류 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 에테르(100mℓ)로 세척하고, 수성 상을 2M 염산으로 pH 2로 산성화시켰다. 침전된 고체를 여과하여 백색 고체로서 사이클로프로판카복실산을 수득하였다.

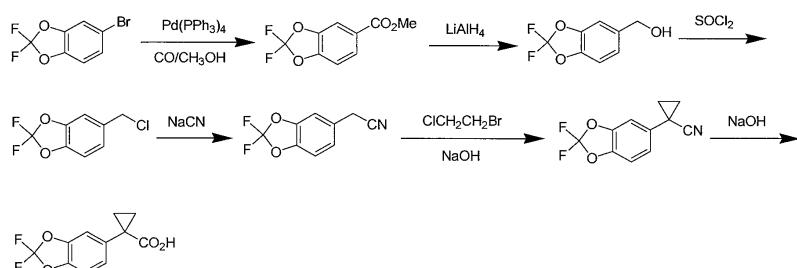
[0375]

[0375] 일반 공정 III: 카복실산 구성 블록



[0376]

[0377] B. 1-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-사이클로프로판카복실산



[0378]

[0379] 단계 a: 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-카복실산 메틸 에스테르

[0380]

아세토니트릴(30mℓ) 및 트리에틸아민(10mℓ)을 함유하는 메탄올(20mℓ) 중의 5-브로모-2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔(11.8g, 50.0mmol) 및 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐([Pd(PPh₃)₄, 5.78g, 5.00mmol])의 용액을 75℃에서 일산화탄소 대기하에(55PSI) 15시간 동안 교반하였다(유육 온도). 냉각된 반응 혼합물을 여과하고, 여액

을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 조 2,2-디플루오로-벤조 [1,3] 디옥솔-5-카복실산 메틸 에스테르(11.5g)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0381] 단계 b: (2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-메탄올

무수 테트라하이드로푸란(THF) 20mℓ에 용해된 조 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-카복실산 메틸 에스테르(11.5g)를 0℃에서 무수 THF(100mℓ) 중의 수소화리튬 알루미늄(4.10g, 106mmol)의 혼탁액에 서서히 가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물(4.1g)에 이어서 수산화나트륨(10% 수용액, 4.1mℓ)으로 처리하였다. 수득한 슬러리를 여과하고, THF로 세척하였다. 합한 여액을 건조 상태로 증발시키고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제시켜 (2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-메탄올(7.2g, 38mmol, 두 단계에 대하여 76%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0383] 단계 c: 5-클로로메틸-2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔

티오닐 클로라이드(45g, 38mmol)를 0℃에서 디클로로메탄(200mℓ) 중의 (2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-메탄올(7.2g, 38mmol)의 용액에 서서히 가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 포화 중탄산나트륨의 수용액(100mℓ)과 디클로로메탄(100mℓ) 사이에서 분별하였다. 분리한 수성 층을 디클로로메탄(150mℓ)으로 추출하고, 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 증발시켜 조 5-클로로메틸-2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔(4.4g)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0385] 단계 d: (2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-아세토니트릴

디메틸설폭사이드(50mℓ) 중의 조 5-클로로메틸-2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔(4.4g)과 나트륨 시아나이드(1.36g, 27.8mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음으로 투입하고, 에틸 아세테이트(300mℓ)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 건조 상태로 증발시켜 조 (2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-아세토니트릴(3.3g)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

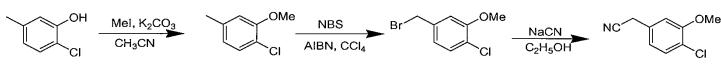
[0387] 단계 e: 1-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-사이클로프로판카보니트릴

수산화나트륨(50% 수용액, 10mℓ)을 70℃에서 조 (2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-아세토니트릴, 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(3.00g, 15.3mmol) 및 1-브로모-2-클로로에탄(4.9g, 38mmol)의 혼합물에 서서히 가하였다. 혼합물을 70℃에서 밤새 교반한 다음, 반응 혼합물을 물(30mℓ)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 건조 상태로 증발시켜 조 1-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-사이클로프로판카보니트릴을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0389] 단계 f: 1-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-사이클로프로판카복실산

1-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-사이클로프로판카보니트릴(마지막 단계로부터의 조 화합물)을 10% 수성 수산화나트륨(50mℓ) 중에서 2.5시간 동안 환류시켰다. 냉각된 반응 혼합물을 에테르(100mℓ)로 세척하고, 수성 상을 2M 염산으로 pH 2로 산성화시켰다. 침전된 고체를 여과시켜 1-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-사이클로프로판카복실산을 백색 고체(0.15g, 네 단계에 대하여 1.6%)로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산치 242.2, 실측치 243.3 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.14–7.04 (m, 2H), 6.98–6.96 (m, 1H), 1.74–1.64 (m, 2H), 1.26–1.08 (m, 2H).

[0391] C. 2-(4-클로로-3-메톡시페닐)아세토니트릴



[0392]

단계 a: 1-클로로-2-메톡시-4-메틸-벤젠

CH₃CN(700mℓ) 중의 2-클로로-5-메틸-페놀(93g, 0.65mol)의 용액에 CH₃I(111g, 0.78mol) 및 K₂CO₃(180g, 1.3mol)을 가하였다. 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과시키고, 여액을 진공하에 증발시켜 1-클로로-2-메톡시-4-메틸-벤젠(90g, 89%)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H),

6.74–6.69 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H).

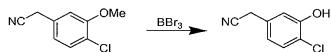
[0395] 단계 b: 4-브로모메틸-1-클로로-2-메톡시-벤젠

[0396] CCl_4 (350m ℓ) 중의 1-클로로-2-메톡시-4-메틸-벤젠(50g, 0.32mol)의 용액에 NBS(57.2g, 0.32mol) 및 AIBN(10g, 60mmol)을 가하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류 가열하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔사를 실리카 젠상 컬럼크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 20:1)로 정제하여 4-브로모메틸-1-클로로-2-메톡시-벤젠(69g, 92 %)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.31 (m, 1 H), 6.95–6.91 (m, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H).

[0397] 단계 c: 2-(4-클로로-3-메톡시페닐)아세토니트릴

[0398] $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (90%, 500m ℓ) 중의 4-브로모메틸-1-클로로-2-메톡시-벤젠(68.5g, 0.29mol)의 용액에 NaCN (28.5g, 0.58mol)을 가하였다. 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 에탄올을 증발시키고 잔사를 H_2O 에 용해시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(300m ℓ × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 실리카 젠상 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc 30:1)로 정제하여 2-(4-클로로-3-메톡시페닐)아세토니트릴(25g, 48%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.88–6.84 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.74 (s, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 130.8, 129.7, 122.4, 120.7, 117.5, 111.5, 56.2, 23.5.

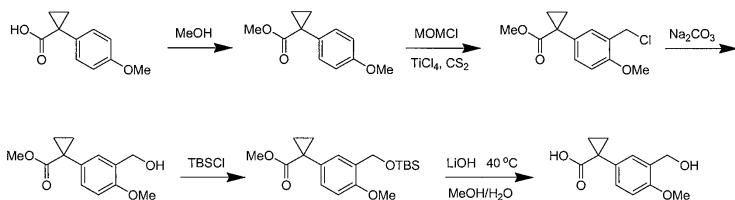
D. (4-클로로-3-하이드록시-페닐)-아세토니트릴



[0400]

[0401] BBr_3 (16.6g, 66mmol)을 -78°C에서 N_2 하에 DCM (120m ℓ) 중의 2-(4-클로로-3-메톡시페닐)아세토니트릴(12g, 66mmol)의 용액에 서서히 가하였다. 반응 온도를 실온으로 서서히 상승시켰다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 빙수로 투입하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (40m ℓ × 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 (4-클로로-3-하이드록시-페닐)-아세토니트릴(9.3g, 85%)을 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1 H), 5.15 (brs, 1H), 3.72 (s, 2 H).

E. 1-(3-(하이드록시메틸)-4-메톡시페닐)-사이클로프로판카복실산



[0403]

[0404] 단계 a: 1-(4-메톡시-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르

[0405] MeOH (500m ℓ) 중의 1-(4-메톡시-페닐)-사이클로프로판카복실산(50.0g, 0.26mol)의 용액에 실온에서 톨루엔-4-설폰산 일수화물(2.5g, 13mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 환류 가열하였다. 진공하에 증발시켜 MeOH 를 제거하고, EtOAc(200m ℓ)를 가하였다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO_3 (100m ℓ) 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 진공하에 증발시켜 1-(4-메톡시-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르(53.5g, 99%)를 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.25–7.27 (m, 2 H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H),

3.62 (s, 3 H), 1.58 (m, 2 H), 1.15 (m, 2 H).

[0406] 단계 b: 1-(3-클로로메틸-4-메톡시-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르

[0407] CS₂(300mL) 중의 1-(4-메톡시-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르(30.0g, 146mmol)와 MOMCl(29.1g, 364mmol)의 용액에 5°C에서 TiCl₄(8.30g, 43.5mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 30°C에서 1일 동안 가열하고, 빙수로 투입하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂(150mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공하에 증발시켜 조 1-(3-클로로메틸-4-메톡시-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르(38.0g)를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0408] 단계 c: 1-(3-하이드록시메틸-4-메톡시-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르

[0409] 수중(350mL) 조 1-(3-클로로메틸-4-메톡시-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르(20.0g)의 혼탁액에 실온에서 Bu₄NBr(4.0g) 및 Na₂CO₃(90.0g, 0.85mol)을 가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 밤새 가열하였다. 수득한 용액을 수성 HCl(2mol / L)로 산성화시키고, EtOAc(200mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 컬럼으로 정제하여(석유 에테르/EtOAc 15:1) 1-(3-하이드록시메틸-4-메톡시-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르(8.0g, 39%)를 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.23-7.26 (m, 2 H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 1.58 (q, J = 3.6 Hz, 2 H), 1.14-1.17 (m, 2 H).

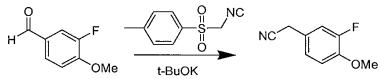
[0410] 단계 d: 1-[3-(3급 부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-메톡시-페닐]-사이클로프로판-카복실산 메틸 에스테르

[0411] CH₂Cl₂(100mL) 중의 1-(3-하이드록시메틸-4-메톡시-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르(8.0g, 34mmol)의 용액에 실온에서 이미다졸(5.8g, 85mmol) 및 TBSCl(7.6g, 51mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 컬럼으로 정제하여(석유 에테르/EtOAc 30:1) 1-[3-(3급 부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-메톡시-페닐]-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르(6.7g, 56%)를 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.44-7.45 (m, 1 H), 7.19 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 1.57-1.60 (m, 2 H), 1.15-1.18 (m, 2 H), 0.96 (s, 9 H), 0.11 (s, 6 H).

[0412] 단계 e: 1-(3-하이드록시메틸-4-메톡시-페닐)-사이클로프로판카복실산

[0413] MeOH(75mL) 중의 1-[3-(3급 부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-4-메톡시-페닐]-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르(6.2g, 18mmol)의 용액에 0°C에서 수중(10mL) LiOH·H₂O(1.50g, 35.7mmol)의 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 밤새 교반하였다. 진공하에 증발시켜 MeOH를 제거하였다. AcOH(1mol / L, 40mL) 및 EtOAc(200mL)를 가하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 증발시켜 1-(3-하이드록시메틸-4-메톡시-페닐)-사이클로프로판카복실산(5.3g)을 수득하였다.

F. 2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)아세토니트릴

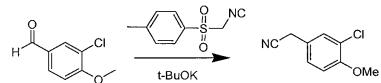


[0415]

[0416] THF(150mL) 중의 t-BuOK(25.3g, 0.207mol)의 혼탁액에 -78°C에서 THF(50mL) 중의 TosMIC(20.3g, 0.104mol)의 용액을 가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하고, THF(50mL) 중의 3-플루오로-4-메톡시-벤즈알데히드(8.00g, 51.9mmol)의 용액을 적가하여 처리하고, -78°C에서 1.5시간 동안 계속해서 교반하였다. 냉각시킨 반응 혼합물에 메탄올(50mL)을 가하였다. 혼합물을 30분 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물의 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하고, 이를 물(200mL)에 용해시켰다. 수성 상을 EtOAc(100mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 감압하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc 10:1)로 정제하여 2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)아세토니트릴(5.0g, 58%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

7.02–7.05 (m, 2 H), 6.94 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.67 (s, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 152.3, 147.5, 123.7, 122.5, 117.7, 115.8, 113.8, 56.3, 22.6.

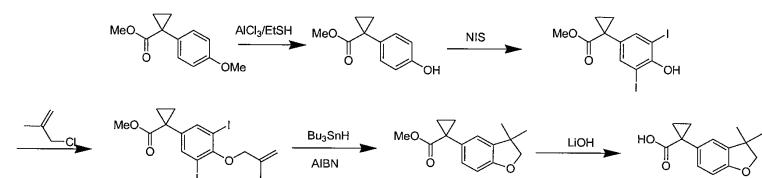
[0417] G. 2-(3-클로로-4-메톡시페닐)아세토니트릴



[0418]

[0419] THF(30mℓ) 중의 t-BuOK(4.8g, 40mmol)의 혼탁액에 -78°C에서 THF(10mℓ) 중의 TosMIC(3.9g, 20mmol)의 용액을 가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, THF(10mℓ) 중의 3-클로로-4-메톡시-벤즈알데하이드(1.65g, 10mmol)의 용액으로 적가 처리하고, -78°C에서 1.5시간 동안 계속해서 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물에 메탄올(10mℓ)을 가하였다. 혼합물을 30분 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물의 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하고, 이를 물(20mℓ)에 용해시켰다. 수성 상을 EtOAc(20mℓ × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 감압하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc 10:1)로 정제하여 2-(3-클로로-4-메톡시페닐)아세토니트릴(1.5g, 83%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.68 (s, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.8, 129.8, 127.3, 123.0, 122.7, 117.60, 112.4, 56.2, 22.4.

[0420] H. 1-(3,3-디메틸-2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)사이클로프로판카복실산



[0421]

[0422] 단계 a: 1-(4-하이드록시-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르

[0423] DCM(80mℓ) 중의 메틸 1-(4-메톡시페닐)사이클로프로판카복실레이트(10.0g, 48.5mmol)의 용액에 빙수욕하에 EtSH(16mℓ)를 가하였다. 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반한 다음, AlCl_3 (19.5g, 0.15mmol)을 0°C에서 서서히 가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 투입하고, 유기 층을 분리하고, 수성 상을 DCM(50mℓ × 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 H_2O , 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공하에 증발시켜 1-(4-하이드록시-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르(8.9g, 95%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20–7.17 (m, 2 H), 6.75–6.72 (m, 2 H), 5.56 (s, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 1.60–1.57 (m, 2 H), 1.17–1.15 (m, 2 H).

[0424] 단계 b: 1-(4-하이드록시-3,5-디요오도-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르

[0425] CH_3CN (80mℓ) 중의 1-(4-하이드록시-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르(8.9g, 46mmol)의 용액에 NIS(15.6g, 69mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc 10:1)로 정제하여 1-(4-하이드록시-3,5-디요오도-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르(3.5g, 18%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 2 H), 5.71 (s, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 1.59–1.56 (m, 2 H), 1.15–1.12 (m, 2 H).

[0426] 단계 c: 1-[3,5-디요오도-4-(2-메틸-알릴옥시)-페닐]-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르

[0427] 아세톤(20mℓ) 중의 1-(4-하이드록시-3,5-디요오도-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르(3.2g, 7.2mmol), 3-클로로-2-메틸-프로펜(1.0g, 11mmol), K_2CO_3 (1.2g, 8.6mmol), NaI (0.1g, 0.7mmol)의 혼합물을 20

℃에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켜 1-[3,5-디요오도-4-(2-메틸-알릴옥시)-페닐]-사이클로프로판-카복실산 메틸 에스테르(3.5g, 97%)를 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (s, 2 H), 5.26 (s, 1 H), 5.06 (s, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 1.98 (s, 3H), 1.62-1.58 (m, 2 H), 1.18-1.15 (m, 2 H).

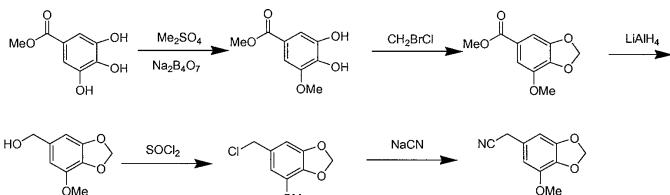
[0428] 단계 d: 1-(3,3-디메틸-2,3-디하이드로-벤조푸란-5-일)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르

[0429] 톨루엔(15ml) 중의 1-[3,5-디요오도-4-(2-메틸-알릴옥시)-페닐]-사이클로프로판-카복실산 메틸 에스테르(3.5g, 7.0mmol)의 용액에 Bu_3SnH (2.4g, 8.4mmol) 및 AIBN(0.1g, 0.7mmol)을 가하였다. 혼합물을 밤새 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 실리카 젤상 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/ EtOAc 20:1)로 정제하여 1-(3,3-디메틸-2,3-디하이드로-벤조푸란-5-일)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르(1.05g, 62%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10-7.07 (m, 2 H), 6.71 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.23 (s, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 1.58-1.54 (m, 2 H), 1.34 (s, 6 H), 1.17-1.12 (m, 2 H).

[0430] 단계 e: 1-(3,3-디메틸-2,3-디하이드로-벤조푸란-5-일)사이클로프로판카복실산

[0431] MeOH (10ml) 중의 1-(3,3-디메틸-2,3-디하이드로-벤조푸란-5-일)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르(1g, 4mmol)의 용액에 LiOH (0.40g, 9.5mmol)를 가하였다. 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였다. HCl (10%)을 서서히 가하여 pH를 5로 조절하였다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트(10ml×3)로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 진공하에 용매를 제거하고, 조생성물을 제조 HPLC로 정제하여 1-(3,3-디메틸-2,3-디하이드로-벤조푸란-5-일)사이클로프로판카복실산(0.37g, 41%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11-7.07 (m, 2 H), 6.71 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.23 (s, 2 H), 1.66-1.63 (m, 2 H), 1.32 (s, 6 H), 1.26-1.23 (m, 2 H).

I. 2-(7-메톡시벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아세토니트릴



[0433]

[0434] 단계 a: 3,4-디하이드록시-5-메톡시벤조에이트

[0435] 수중(1000ml) 3,4,5-트리하이드록시-벤조산 메틸 에스테르(50g, 0.27mol) 및 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (50g)의 용액에 Me_2SO_4 (120 ml)와 수성 NaOH 용액(25%, 200ml)을 실온에서 연속적으로 가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 이를 0℃로 냉각시켰다. 혼합물을 농축 H_2SO_4 를 가하여 pH ~2로 산성화시킨 다음, 여과하였다. 여액을 EtOAc (500ml×3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압하에 증발시켜 메틸 3,4-디하이드록시-5-메톡시벤조에이트(15.3g 47%)를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0436] 단계 b: 메틸 7-메톡시벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복실레이트

[0437] 아세톤(500ml) 중의 메틸 3,4-디하이드록시-5-메톡시벤조에이트(15.3g, 0.078mol)의 용액에 80℃에서 CH_2BrCl (34.4g, 0.27mol) 및 K_2CO_3 (75g, 0.54mol)을 가하였다. 수득한 혼합물을 4시간 동안 환류 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체 K_2CO_3 을 여과시켰다. 여액을 감압하에 농축하고, 잔사를 EtOAc (100ml)에 용해시켰다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압하에 증발시켜 조생성물을 수득하고, 이를 실리카 젤상 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10:1)로 정제하여 메틸 7-메톡시벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복실레이트(12.6g, 80%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.05 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H).

[0438] 단계 c: (7-메톡시벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메탄올

[0439] THF(100mℓ) 중의 메틸 7-메톡시벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복실레이트(13.9g, 0.040mol)의 용액에 실온에서 LiAlH₄(3.1g, 0.080mol)를 나누어 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물(3.1g) 및 NaOH(10%, 3.1mℓ)로 연속적으로 처리하였다. 슬러리를 여과시키고, THF로 세척하였다. 합한 여액을 감압하에 증발시켜 (7-메톡시-벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메탄올(7.2g, 52%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.55 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.96 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H).

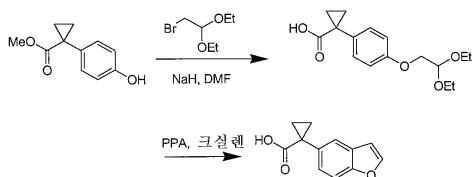
[0440] 단계 d: 6-(클로로메틸)-4-메톡시벤조[d][1,3]디옥솔

[0441] SOCl₂(150mℓ)의 용액에 0℃에서 (7-메톡시벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메탄올(9.0g, 54mmol)을 나누어 가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 과량의 SOCl₂를 감압하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 포화 수성 NaHCO₃을 사용하여 pH ~7로 염기성화시켰다. 수성 상을 EtOAc(100mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시켜 6-(클로로메틸)-4-메톡시벤조[d][1,3]디옥솔(10.2g 94%)을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.58 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H).

[0442] 단계 e: 2-(7-메톡시벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아세토니트릴

[0443] DMSO(100mℓ) 중의 6-(클로로메틸)-4-메톡시벤조[d][1,3]디옥솔(10.2g, 40mmol)의 용액에 실온에서 NaCN(2.43g, 50mmol)을 가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 물(500mℓ)로 투입하였다. 수성 상을 EtOAc(100mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 에테르로 세척하여 2-(7-메톡시벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아세토니트릴(4.6g, 45%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (s, 2 H), 5.98 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.65 (s, 2 H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 148.9, 143.4, 134.6, 123.4, 117.3, 107.2, 101.8, 101.3, 56.3, 23.1.

[0444] J. 1-(벤조푸란-5-일)사이클로프로판카복실산



[0445]

[0446] 단계 a: 1-[4-(2,2-디에톡시-에톡시)-페닐]-사이클로프로판카복실산

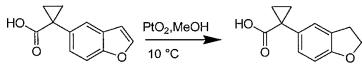
[0447] DMF(50mℓ) 중의 1-(4-하이드록시-페닐)-사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르(15.0g, 84.3mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 수소화나트륨(6.7g, 170mmol, 광유중 60%)을 가하였다. 수소 방출이 중단된 후, 2-브로모-1,1-디에톡시-에탄(16.5g, 84.3mmol)을 반응 혼합물에 적가하였다. 반응물을 160℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 열음(100g)으로 투입하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하여 조 1-[4-(2,2-디에톡시-에톡시)-페닐]-사이클로프로판카복실산(10g)을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0448] 단계 b: 1-벤조푸란-5-일-사이클로프로판카복실산

[0449] 크릴렌(100mℓ) 중의 조 1-[4-(2,2-디에톡시-에톡시)-페닐]-사이클로프로판카복실산(20g, ~65mmol)의 혼탁액에 실온에서 PPA(22.2g, 64.9mmol)를 가하였다. 혼합물을 1시간 동안 환류 가열한 다음(140℃), 이를 실온에서 냉각시키고, PPA로부터 경사 분리하였다. 용매를 진공하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 제조 HPLC로 정

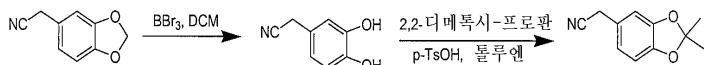
제하여 1-(벤조푸란-5-일)사이클로프로판카복실산(1.5g, 5%)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (br s, 1 H), 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J = 2.4, 11.2 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 1.47-1.44 (m, 2 H), 1.17-1.14 (m, 2 H).

[0450] K. 1-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)사이클로프로판카복실산



[0451] [0452] MeOH(10ml) 중의 1-(벤조푸란-5-일)사이클로프로판카복실산(700mg, 3.47mmol)의 용액에 실온에서 PtO₂(140mg, 20%)를 가하였다. 교반된 반응 혼합물을 수소하에(1 atm) 10°C에서 3일 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 여과하였다. 용매를 진공하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 제조 HPLC로 정제하여 1-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)사이클로프로판카복실산(330mg, 47%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (s, 1 H), 7.10 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 4.57 (t, J = 11.6 Hz, 2 H), 3.20 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.67-1.63 (m, 2 H), 1.25-1.21 (m, 2 H).

[0453] L. 2-(2,2-디메틸벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아세토니트릴



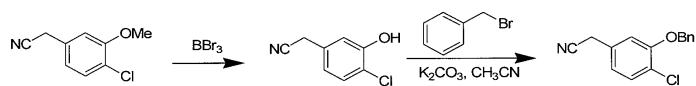
[0454] [0455] 단계 a: (3,4-디하이드록시-페닐)-아세토니트릴

[0456] CH₂Cl₂(15ml) 중의 벤조[1,3]디옥솔-5-일-아세토니트릴(0.50g, 3.1mmol)의 용액에 -78°C에서 N₂하에 BBr₃(0.78g, 3.1mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 밤새 교반하였다. H₂O(10ml)를 가하여 반응을 중단시키고, CH₂Cl₂ 층을 분리하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂(2×7ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 실리카 젤상 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc 5:1)로 정제하여 백색 고체로서 (3,4-디하이드록시-페닐)-아세토니트릴(0.25g, 54%)을 수득하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.07 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 6.68-6.70 (m, 2 H), 6.55 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 3.32 (s, 2 H).

[0457] 단계 b: 2-(2,2-디메틸벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아세토니트릴

[0458] 툴루엔(4ml) 중의 (3,4-디하이드록시-페닐)-아세토니트릴(0.2g, 1.3mmol)의 용액에 2,2-디메톡시-프로판(0.28g, 2.6mmol) 및 TsOH(0.010g, 0.065mmol)를 가하였다. 혼합물을 밤새 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 용매를 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기 층을 NaHCO₃ 용액, H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 잔사를 수득하고, 이를 실리카 젤상 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc 10:1)로 정제하여 2-(2,2-디메틸벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아세토니트릴(40mg, 20%)을 수득하였다. ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.68-6.71 (m, 3 H), 3.64 (s, 2 H), 1.67 (s, 6 H).

[0459] M. 2-(3-(벤질옥시)-4-클로로페닐)아세토니트릴



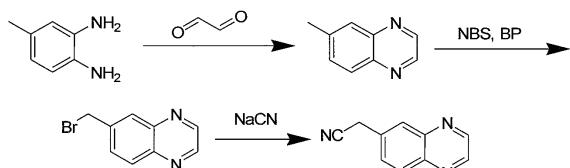
[0460] [0461] 단계 a: (4-클로로-3-하이드록시-페닐)아세토니트릴

[0462] BBr_3 (16.6g, 66mmol)을 -78°C 에서 N_2 하에 DCM(120ml) 중의 2-(4-클로로-3-메톡시페닐)아세토니트릴(12g, 66mmol)의 용액에 서서히 가하였다. 반응 온도를 실온으로 서서히 상승시켰다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 빙수로 투입하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(40ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 (4-클로로-3-하이드록시-페닐)-아세토니트릴(9.3g, 85%)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.87 (dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz, 1 H), 5.15 (brs, 1H), 3.72 (s, 2 H).

[0463] 단계 b: 2-(3-(벤질옥시)-4-클로로페닐)아세토니트릴

[0464] CH_3CN (80ml) 중의 (4-클로로-3-하이드록시-페닐)아세토니트릴(6.2g, 37mmol)의 용액에 K_2CO_3 (10.2g, 74mmol) 및 BnBr (7.6g, 44mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과시키고, 여액을 진공하에 증발시켰다. 잔사를 실리카 젤상 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 50:1)로 정제하여 2-(3-(벤질옥시)-4-클로로페닐)아세토니트릴(5.6g, 60%)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48–7.32 (m, 6 H), 6.94 (d, $J = 2$ Hz, 2 H), 6.86 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H).

[0465] N. 2-(퀴녹살린-6-일)아세토니트릴



[0466]

[0467] 단계 a: 6-메틸퀴녹살린

[0468] 이소프로판올(300ml) 중의 4-메틸벤젠-1,2-디아민(50.0g, 0.41mol)의 용액에 실온에서 글리옥살(수중 40%, 65.3g, 0.45mol)의 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 80°C 에서 2시간 동안 가열한 다음, 진공하에 증발시켜 6-메틸퀴녹살린(55g, 93%)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (dd, $J = 1.5, 7.2$ Hz, 2 H), 7.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.60 (dd, $J = 1.5, 8.4$ Hz, 1 H), 2.59 (s, 3 H).

[0469]

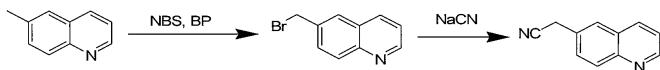
단계 b: 6-브로모메틸퀴녹살린

[0470] CCl_4 (80ml) 중의 6-메틸퀴녹살린(10.0g, 69.4mmol)의 용액에 실온에서 NBS(13.5g, 76.3mmol) 및 벤조일 페옥사이드(BP, 1.7g, 6.9mmol)를 가하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 진공하에 증발시켜 황색 고체를 수득하고, 이를 석유 에테르(50ml×5)로 추출하였다. 추출물을 진공하에 농축시켰다. 유기물을 합하고 농축시켜 조 6-브로모메틸퀴녹살린(12.0g)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.85–8.87 (m, 2 H), 8.10–8.13 (m, 2 H), 7.82 (dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz, 1 H), 4.70 (s, 2 H).

[0471]

단계 c: 2-(퀴녹살린-6-일)아세토니트릴

[0472] 95% 에탄올(200ml) 중의 조 6-브로모메틸퀴녹살린(36.0g)의 용액에 실온에서 NaCN (30.9g, 0.63mol)을 가하였다. 혼합물을 50°C 에서 3시간 동안 가열한 다음, 진공하에 농축하였다. 물(100ml) 및 에틸 아세테이트(100ml)를 가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 젤 컬럼(석유 에테르/EtOAc 10:1)으로 정제하여 2-(퀴녹살린-6-일)아세토니트릴(7.9g, 두 단계에 대하여 23%)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.88–8.90 (m, 2 H), 8.12–8.18 (m, 2 H), 7.74 (dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz, 1 H), 4.02 (s, 2 H). MS (ESI) m/z ($M+\text{H}$)⁺ 170.0.

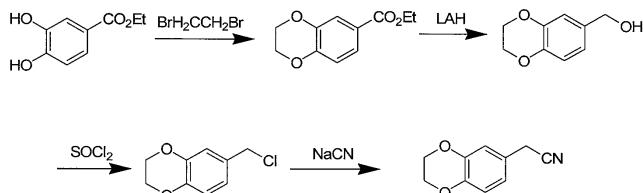
[0473] 0. 2-(퀴놀린-6-일)아세토니트릴

[0474] 단계 a: 6-브로모메틸퀴놀린

CCl₄(30mℓ) 중의 6-메틸퀴놀린(2.15g, 15.0mmol)의 용액에 실온에서 NBS(2.92g, 16.5mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(BP, 0.36g, 1.5mmol)를 가하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 진공하에 증발시켜 황색 고체를 수득하고, 이를 석유 에테르(30mℓ×5)로 추출하였다. 추출물을 진공하에 농축시켜 조 6-브로모메틸퀴놀린(1.8g)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0477] 단계 b: 2-(퀴놀린-6-일)아세토니트릴

95% 에탄올(30mℓ) 중의 조 6-브로모메틸퀴놀린(1.8g)의 용액에 실온에서 NaCN(2.0g, 40.8mmol)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 가열한 다음, 진공하에 농축하였다. 물(50mℓ) 및 에틸 아세테이트(50mℓ)를 가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공하에 농축시켰다. 합한 조 생성물을 컬럼(석유 에테르 /EtOAc 5:1)으로 정제하여 2-(퀴놀린-6-일)아세토니트릴(0.25g, 두 단계에 대하여 8%)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (dd, J = 1.5, 4.2 Hz, 1 H), 8.12–8.19 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.62 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1 H), 7.46 (q, J = 4.2 Hz, 1 H), 3.96 (s, 2 H). MS (ESI) m/e (M+H)⁺ 169.0.

[0479] P. 2-(2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥신-6-일)아세토니트릴

[0480] 단계 a: 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-카복실산 에틸 에스테르

DMF(1000mℓ) 중의 Cs₂CO₃(270g, 1.49mol)의 혼탁액에 실온에서 3,4-디하이드록시벤조산 에틸 에스테르(54.6g, 0.3mol) 및 1,2-디브로모에탄(54.3g, 0.29mol)을 가하였다. 수득한 혼합물을 80℃에서 밤새 교반한 다음, 빙수로 투입하였다. 혼합물을 EtOAc(200mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(200mℓ×3) 및 염수(100mℓ)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조 상태로 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 상에서 컬럼(석유 에테르 /에틸 아세테이트 50:1)으로 정제하여 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-카복실산 에틸 에스테르(18g, 29%)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (dd, J = 1.8, 7.2 Hz, 2 H), 6.84–6.87 (m, 1 H), 4.22–4.34 (m, 6 H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

[0483] 단계 b: (2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-메탄올

THF(20mℓ) 중의 LAH(2.8g, 74mmol)의 혼탁액에 0℃에서 N₂하에 THF(10mℓ) 중의 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-카복실산 에틸 에스테르(15g, 72mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 냉각하면서 물(2.8mℓ) 및 NaOH(10%, 28mℓ)를 가하여 조심스럽게 급냉시켰다. 침전된 고체를 여과시키고, 여액을 건조 상태로 증발시켜 (2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-메탄올(10.6g)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.73–6.78 (m, 3 H), 5.02 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.34 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.17–4.20 (m, 4 H).

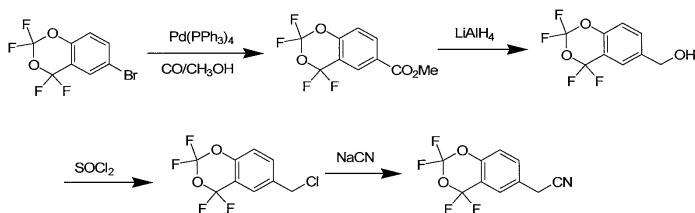
[0485] 단계 c: 6-클로로메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신

[0486] SOCl_2 (10ml) 중의 (2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)메탄올(10.6g)의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 빙수로 투입하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄(50ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 NaHCO_3 (포화 용액), 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 건조 상태로 농축시켜 6-클로로메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신(12g, 두 단계에 대하여 88%)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0487] 단계 d: 2-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)아세토니트릴

[0488] DMSO (50ml) 중의 6-클로로메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신(12.5g, 67.7mmol)과 NaCN (4.30g, 87.8mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(150ml)로 투입한 다음, 디클로로메탄(50ml×4)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(50ml×2) 및 염수(50ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 건조 상태로 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 위에서 컬럼(석유 에테르/에틸 아세테이트 50:1)으로 정제하여 2-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)아세토니트릴을 황색 오일(10.2g, 86%)로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz , CDCl_3) δ 6.78–6.86 (m, 3 H), 4.25 (s, 4 H), 3.63 (s, 2 H).

[0489] Q. 2-(2,2,4,4-테트라플루오로-4H-벤조[d][1,3]디옥신-6-일)아세토니트릴



[0490]

[0491] 단계 a: 2,2,4,4-테트라플루오로-4H-벤조[1,3]디옥신-6-카복실산 메틸 에스테르

[0492] MeOH (20ml), MeCN (30ml) 및 Et_3N (10ml) 중의 6-브로모-2,2,4,4-테트라플루오로-4H-벤조[1,3]디옥신(4.75g, 16.6mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (950mg, 8.23mmol)의 혼탁액을 일산화탄소 대기(55psi)하에 75°C 에서(유육 온도) 밤새 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 여과시키고, 여액을 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼(석유 에테르)으로 정제하여 2,2,4,4-테트라플루오로-4H-벤조[1,3]디옥신-6-카복실산 메틸 에스테르(3.75g, 85%)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.34 (s, 1 H), 8.26 (dd, $J = 2.1, 8.7\text{ Hz}$, 1 H), 7.22 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1 H), 3.96 (s, 3 H).

[0493]

단계 b: (2,2,4,4-테트라플루오로-4H-벤조[1,3]디옥신-6-일)메탄올

[0494] 무수 THF(200ml) 중의 LAH(2.14g, 56.4mmol)의 혼탁액에 0°C 에서 무수 THF(50ml) 중의 2,2,4,4-테트라플루오로-4H-벤조[1,3]디옥신-6-카복실산 메틸 에스테르(7.50g, 28.2mmol)의 용액을 적가하였다. 0°C 에서 1시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 물(2.14g) 및 10% NaOH (2.14ml)로 처리하였다. 슬러리를 여과하고, THF로 세척하였다. 합한 여액을 건조 상태로 증발시켜 조 (2,2,4,4-테트라플루오로-4H-벤조[1,3]디옥신-6-일)-메탄올(6.5 g)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.64 (s, 1 H), 7.57–7.60 (m, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1 H), 4.75 (s, 2 H).

[0495]

단계 c: 6-클로로메틸-2,2,4,4-테트라플루오로-4H-벤조[1,3]디옥신

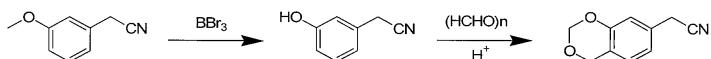
[0496] 티오닐 클로라이드(75ml) 중의 (2,2,4,4-테트라플루오로-4H-벤조[1,3]디옥신-6-일)-메탄올(6.5g)의 혼합물을 밤새 환류 가열하였다. 수득한 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 수성 포화 NaHCO_3 으로 염기성화시켰다. 수성 층을 디클로로메탄(50ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 6-클로로메틸-2,2,4,4-테트라플루오로-4H-벤조[1,3]디옥신(6.2g)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.65 (s, 1 H), 7.61 (dd, $J = 2.1, 8.7\text{ Hz}$, 1 H), 7.15 (d, $J =$

8.4 Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H).

[0497] 단계 d: (2,2,4,4-테트라플루오로-4H-벤조[1,3]디옥신-6-일)-아세토니트릴

[0498] DMSO(50mℓ) 중의 6-클로로메틸-2,2,4,4-테트라플루오로-4H-벤조[1,3]디옥신 (6.2g)과 NaCN(2.07g, 42.3mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 열음으로 투입하고, EtOAc(50mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시켜 조 생성물을 수드하고, 이를 실리카 겔 컬럼(석유 에테르/EtOAc 10:1)으로 정제하여 (2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥신-5-일)-아세토니트릴(4.5g, 세 단계에 대하여 68%)을 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.57-7.60 (m, 2 H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 3.82 (s, 2 H).

R. 2-(4H-벤조[d][1,3]디옥신-7-일)아세토니트릴



[0500]

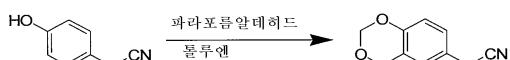
[0501] 단계 a: (3-하이드록시페닐)아세토니트릴

[0502] CH₂Cl₂(1000mℓ) 중의 (3-메톡시페닐)아세토니트릴(150g, 1.03mol)의 용액에 -70℃에서 BBr₃(774g, 3.09mol)을 적가하였다. 혼합물을 교반하고, 실온으로 서서히 가온시켰다. 물(300mℓ)을 0℃에서 가하였다. 수득한 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 조 잔사를 컬럼으로 정제하여(석유 에테르/EtOAc 10:1) (3-하이드록시페닐)아세토니트릴(75.0g, 55%)을 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.18-7.24 (m, 1 H), 6.79-6.84 (m, 3 H), 3.69 (s, 2 H).

[0503] 단계 b: 2-(4H-벤조[d][1,3]디옥신-7-일)아세토니트릴

[0504] 톨루엔 (750mℓ) 중의 (3-하이드록시페닐)아세토니트릴(75.0g, 0.56mol)의 용액에 실온에서 파라포름알데히드(84.0g, 2.80mol) 및 톨루엔-4-설폰산 일수화물(10.7g, 56.0mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 40분 동안 환류 가열하였다. 증발시켜 톨루엔을 제거하였다. 물(150mℓ) 및 에틸 아세테이트(150mℓ)를 가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 잔사를 제조 HPLC로 분리하여 2-(4H-벤조[d][1,3]디옥신-7-일)아세토니트릴(4.7g, 5%)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.85-6.98 (m, 3 H), 5.25 (d, J = 3.0 Hz, 2 H), 4.89 (s, 2 H), 3.69 (s, 2 H).

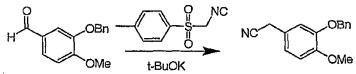
S. 2-(4H-벤조[d][1,3]디옥신-6-일)아세토니트릴



[0506]

[0507] 톨루엔(350mℓ) 중의 (4-하이드록시페닐)아세토니트릴(17.3g, 0.13mol)의 용액에 실온에서 파라포름알데히드(39.0g, 0.43mmol) 및 톨루엔-4-설폰산 일수화물(2.5g, 13mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 환류 가열하였다. 증발시켜 톨루엔을 제거하였다. 물(150mℓ) 및 에틸 아세테이트(150mℓ)를 가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 제조 HPLC로 분리하여 2-(4H-벤조[d][1,3]디옥신-6-일)아세토니트릴(7.35g, 32%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07-7.11 (m, 1 H), 6.95-6.95 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 4.89 (s, 2 H), 3.67 (s, 2 H).

[0508] T. 2-(3-(벤질옥시)-4-메톡시페닐)아세토니트릴



[0509]

[0510] THF(250mℓ) 중의 t-BuOK(20.15g, 0.165mol)의 혼탁액에 -78℃에서 THF(100mℓ) 중의 TosMIC (16.1g, 82.6mmol)의 용액을 가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하고, THF(50mℓ) 중의 3-벤질옥시-4-메톡시-벤즈알데히드(10.0g, 51.9mmol)의 용액으로 적가 처리하고, -78℃에서 1.5시간 동안 계속해서 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물에 메탄올(50mℓ)을 가하였다. 혼합물을 30분 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물의 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하고, 이를 물(300mℓ)에 용해시켰다. 수성 상을 EtOAc(100mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 감압하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc 10:1)로 정제하여 2-(3-(벤질옥시)-4-메톡시페닐)아세토니트릴(5.0g, 48%)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48–7.33 (m, 5 H), 6.89–6.86 (m, 3 H), 5.17 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.66 (s, 2 H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 149.6, 148.6, 136.8, 128.8, 128.8, 128.2, 127.5, 127.5, 122.1, 120.9, 118.2, 113.8, 112.2, 71.2, 56.2, 23.3.

[0511] 다음 표 2는 시판중이거나 위에서 기재한 방법들 중의 하나로 제조한, 카복실산 구성 블록의 목록을 포함하고 있다.

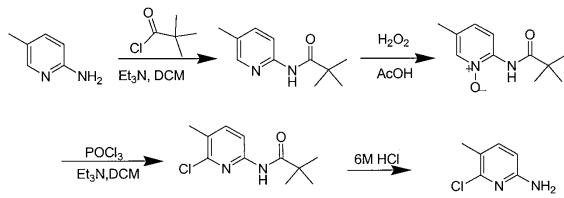
표 2

카복실산 구성 블록

화합물	화합물명
A-1	1-벤조[1,3]디옥솔-5-일사이클로프로판-1-카복실산
A-2	1-(2,2-디플루오로벤조[1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판-1-카복실산
A-3	1-(3,4-디메톡시페닐)사이클로프로판-1-카복실산
A-4	1-(3-메톡시페닐)사이클로프로판-1-카복실산
A-5	1-(2-메톡시페닐)사이클로프로판-1-카복실산
A-6	1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]사이클로프로판-1-카복실산
A-8	테트라하이드로-4-(4-메톡시페닐)-2H-피란-4-카복실산
A-9	1-페닐사이클로프로판-1-카복실산
A-10	1-(4-메톡시페닐)사이클로프로판-1-카복실산
A-11	1-(4-클로로페닐)사이클로프로판-1-카복실산
A-13	1-페닐사이클로펜탄카복실산
A-14	1-페닐사이클로헥산카복실산
A-15	1-(4-메톡시페닐)사이클로펜탄카복실산
A-16	1-(4-메톡시페닐)사이클로헥산카복실산
A-17	1-(4-클로로페닐)사이클로헥산카복실산
A-18	1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)사이클로프로판카복실산
A-19	1-(4H-벤조[d][1,3]디옥신-7-일)사이클로프로판카복실산
A-20	1-(2,2,4,4-테트라플루오로-4H-벤조[d][1,3]디옥신-6-일)사이클로프로판카복실산
A-21	1-(4H-벤조[d][1,3]디옥신-6-일)사이클로프로판카복실산
A-22	1-(퀴녹살린-6-일)사이클로프로판카복실산
A-23	1-(퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복실산
A-24	1-(4-클로로페닐)사이클로펜탄카복실산
A-25	1-(벤조푸란-5-일)사이클로프로판카복실산
A-26	1-(4-클로로-3-메톡시페닐)사이클로프로판카복실산
A-27	1-(3-(하이드록시메틸)-4-메톡시페닐)사이클로프로판카복실산
A-28	1-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)사이클로프로판카복실산
A-29	1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)사이클로프로판카복실산
A-30	1-(3-클로로-4-메톡시페닐)사이클로프로판카복실산
A-31	1-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)사이클로프로판카복실산
A-32	1-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)사이클로프로판카복실산
A-33	1-(2,2-디메틸벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산
A-34	1-(3,3-디메틸-2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)사이클로프로판카복실산
A-35	1-(7-메톡시벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산
A-36	1-(4-클로로-3-하이드록시페닐)사이클로프로판카복실산
A-37	1-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로프로판카복실산
A-38	1-(3-(벤질옥시)-4-클로로페닐)사이클로프로판카복실산
A-45	1-(4-메톡시-3-(메톡시메틸)페닐)사이클로프로판카복실산

[0512]

U. 6-클로로-5-메틸피리딘-2-아민



[0514]

단계 a: 2,2-디메틸-N-(5-메틸-피리딘-2-일)-프로파온아미드

[0515]

무수 CH_2Cl_2 (1000mℓ) 중의 5-메틸피리딘-2-아민(200g, 1.85mol)의 교반 용액에 0°C에서 N_2 하에 Et_3N (513mℓ, 3.70mol) 및 2,2-디메틸-프로파온을 클로라이드(274mℓ, 2.22mol)의 용액을 적가하였다. 빙욕을 제거하고, 실온에서 2시간 동안 계속해서 교반하였다. 반응물을 열음(2000g)으로 투입하였다. 유기 층을 분리하고, 잔여 수성 층을 CH_2Cl_2 (3x)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발시켜 2,2-디메틸-N-(5-메틸-피리딘

-2-일)-프로피온아미드(350g)를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.49 (dd, $J = 1.6$, 8.4 Hz, 1 H), 2.27 (s, 1 H), 1.30 (s, 9 H).

[0517] 단계 b: 2,2-디메틸-N-(5-메틸-1-옥시-페리딘-2-일)-프로피온아미드

[0518] AcOH(500mℓ) 중의 2,2-디메틸-N-(5-메틸-페리딘-2-일)-프로피온아미드(100g, 0.52mmol)의 교반 용액에 실온에서 30% H_2O_2 (80mℓ, 2.6mol)를 적가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 증발시켜 2,2-디메틸-N-(5-메틸-1-옥시-페리딘-2-일)-프로피온아미드(80g, 순도 85%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.26 (br s, 1 H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.17 (dd, $J = 0.8$, 8.8 Hz, 1 H), 2.28 (s, 1 H), 1.34 (s, 9 H).

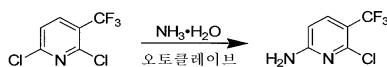
[0519] 단계 c: N-(6-클로로-5-메틸-페리딘-2-일)-2,2-디메틸-프로피온아미드

[0520] 무수 CH_2Cl_2 (50mℓ) 중의 2,2-디메틸-N-(5-메틸-1-옥시-페리딘-2-일)-프로피온아미드(10g, 48mmol)의 교반 용액에 실온에서 Et_3N (60mℓ, 240mmol)을 가하였다. 30분 동안 교반한 후, POCl_3 (20mℓ)을 반응 혼합물에 적가하였다. 반응물을 50°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 열음(200g)으로 투입하였다. 유기 층을 분리하고, 잔여 수성 층을 CH_2Cl_2 (3x)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 진공하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc 100:1)로 정제하여 N-(6-클로로-5-메틸-페리딘-2-일)-2,2-디메틸-프로피온아미드(0.5g, 5%)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.94 (br s, 1 H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 2.33 (s, 1 H), 1.30 (s, 9 H).

[0521] 단계 d: 6-클로로-5-메틸-페리딘-2-일아민

[0522] N-(6-클로로-5-메틸-페리딘-2-일)-2,2-디메틸-프로피온아미드(4.00g, 17.7mmol)에 실온에서 6N HCl(20mℓ)을 가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 의 적가로 pH 8-9로 염기성화 시킨 다음, 혼합물을 CH_2Cl_2 (3x)로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 6-클로로-5-메틸-페리딘-2-일아민(900mg, 36%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.39 (br s, 2 H), 2.22 (s, 3 H). MS (ESI) m/z: 143 ($\text{M}+\text{H}^+$).

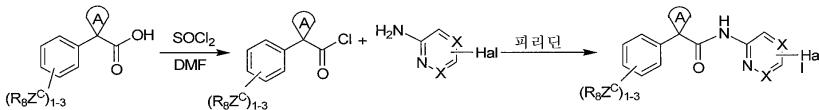
V. 6-클로로-5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-아민



[0524]

[0525] 2,6-디클로로-3-(트리플루오로메틸)페리딘(5.00g, 23.2mmol) 및 28% 수성 암모니아(150mℓ)를 250mℓ 오토클레이브에 넣었다. 혼합물을 93°C에서 21시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(100mℓ × 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 실리카 젤상 컬럼 크로마토그래피(용출제로서 석유 에테르 중의 2-20% EtOAc)로 정제하여 6-클로로-5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-아민(2.1g, 46% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.13 (br s, 2 H), 6.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H). MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 197.2

[0526]

일반 공정 IV: 커플링 반응

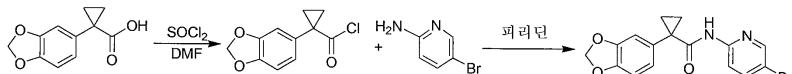
[0527]

Hal=Cl, Br, I, 모든 기타 변수. 환 A는 R_3 과 R'_3 에 의해 형성된 환이다. X=C 또는 N

[0528]

적합한 카복실산 1당량을 질소하에 오븐 건조된 플라스크에 넣었다. 티오닐 클로라이드(3당량) 및 촉매량의 N,N -디메틸포름아미드를 가하고, 용액을 60°C 에서 30분 동안 교반하였다. 과량의 티오닐 클로라이드를 진공하에 제거하고, 수득한 고체를 최소량의 무수 피리딘에 혼탁시켰다. 당해 용액을 최소량의 무수 피리딘에 용해시킨 적합한 아미노혜테로사이클 1당량의 교반 용액에 가하였다. 수득한 혼합물을 110°C 에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, 디클로로메탄에 혼탁시킨 다음, 1N NaOH로 3회 추출하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 건조 상태로 증발시킨 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

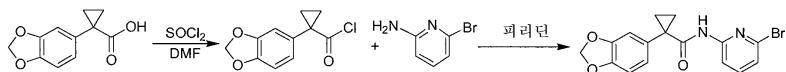
[0529]

W. 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)- N -(5-브로모피리딘-2-일)사이클로프로판-카복스아미드(B-1)

[0530]

1-벤조[1,3]디옥솔-5-일-사이클로프로판카복실산(2.38g, 11.5mmol)을 질소하에 오븐 건조된 플라스크에 넣었다. 티오닐 클로라이드(2.5ml) 및 N,N -디메틸포름아미드(0.3ml)를 가하고, 용액을 60°C 에서 30분 동안 교반하였다. 과량의 티오닐 클로라이드를 진공하에 제거하고, 수득한 고체를 무수 피리딘 7ml에 혼탁시켰다. 이어서, 당해 용액을 무수 피리딘 10ml에 혼탁시킨 5-브로모-피리딘-2-일아민(2.00g, 11.6mmol)의 용액에 서서히 가하였다. 수득한 혼합물을 110°C 에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, 디클로로메탄 100ml에 혼탁시키고, 1N NaOH 25ml 세 부분으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 거의 건조 상태로 증발시킨 다음, 용출제로서 디클로로메탄을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 생성물(3.46g, 83%)을 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 361.2, 실측치 $362.1 (\text{M}+1)^+$; 보유 시간 3.40분. ^1H NMR (400 MHz , DMSO- d_6) δ 1.06-1.21 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 6.93-7.02 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.45 (s, 1H).

[0532]

X. 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-6-일)- N -(6-브로모피리딘-2-일)사이클로프로판-카복스아미드(B-2)

[0533]

(1-벤조[1,3]디옥솔-5-일-사이클로프로판카복실산(1.2g, 5.8mmol)을 질소하에 오븐 건조된 플라스크에 넣었다. 티오닐 클로라이드(2.5ml) 및 N,N -디메틸포름아미드(0.3ml)를 가하고, 용액을 60°C 에서 30분 동안 교반하였다. 과량의 티오닐 클로라이드를 진공하에 제거하고, 수득한 고체를 무수 피리딘 5ml에 혼탁시켰다. 이어서, 당해 용액을 무수 피리딘 10ml에 혼탁시킨 6-브로모피리딘-2-아민(1.0g, 5.8mmol)의 용액에 서서히 가하였다. 수득한 혼합물을 110°C 에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, 디클로로메탄 50ml에 혼탁시키고, 1N NaOH 20ml 세 부분으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 거의 건조 상태로 증발시킨 다음, 용출제로서 2.5% 트리에틸아민을 함유하는 디클로로메탄을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 생성물을 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 361.2, 실측치 $362.1 (\text{M}+1)^+$; 보유 시간 3.43분. ^1H NMR (400 MHz , DMSO- d_6) δ 1.10-1.17 (m, 2H), 1.42-1.55 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 6.92-7.02 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.73 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H), 8.78 (s, 1H).

[0535]

다음 표 3의 화합물은 위에서 기재한 것과 유사한 방식으로 제조하였다:

표 3

제조방법 W 및 X에 따라 합성한 예시 화합물

화합물	화합물명	보유 시간(분)	(M+1) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
B-3	1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(5-브로모-6-메틸파리딘-2-일)사이클로프로판카복스아미드	3.58	375.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.48 - 1.46 (m, 2H), 1.14 - 1.10 (m, 2H)
B-4	1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(6-클로로-5-메틸파리딘-2-일)사이클로프로판카복스아미드	2.90	331.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.64 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.13-1.10 (m, 2H)
B-5	1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(5-브로모-4-메틸파리딘-2-일)사이클로프로판카복스아미드	3.85	375.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.49 - 1.45 (m, 2H), 1.16 - 1.13 (m, 2H)
B-6	1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(5-브로모-3,4-디메틸파리딘-2-일)사이클로프로판카복스아미드	3.25	389.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.40-1.38 (m, 2H), 1.08-1.05 (m, 2H)

[0536]

B-7	1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(5-브로모-3-메틸파리딘-2-일)사이클로프로판카복스아미드	2.91	375.1	
B-8	1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(6-클로로파리다진-3-일)사이클로프로판카복스아미드	2.88	318.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.15-1.19 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H)
B-9	1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(5-브로모파라진-2-일)사이클로프로판카복스아미드	3.20	318.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.13-1.18 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.90-6.99 (m, 2H), 7.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.45 (s, 1H)
B-10	1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(6-클로로파라진-2-일)사이클로프로판카복스아미드	3.45	362.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.12-1.23 (m, 2H), 1.41-1.58 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.99-9.21 (m, 2H)

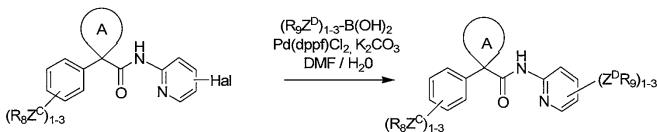
[0537]

B-11	N-(6-브로모파리딘-2-일)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드	2.12	397.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.20-1.17 (m, 2H)
B-12	N-(6-클로로-5-메틸파리딘-2-일)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드	2.18	367.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.30 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.51-1.49 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 2H)
B-13	N-(6-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드	1.98	421.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 2H)

[0538]

[0539]

일반 공정 V: 화학식 I의 화합물

Hal = Cl, Br, I. 환 A는 R_s 과 R'_s 에 의해 형성된 환이다.

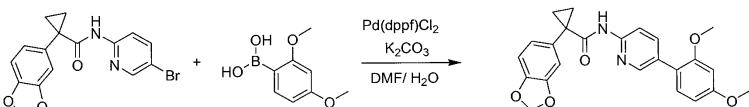
[0540]

[0541]

적합한 아릴 할라이드(1당량)를 반응 관 속의 N,N -디메틸포름아미드(DMF) 1mℓ에 용해시켰다. 적합한 보론산(1.3당량), 수성 2M 탄산칼륨 용액 0.1mℓ(2당량) 및 촉매량의 $Pd(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.09당량)를 가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안, 또는 150°C에서 5분 동안 마이크로웨이브 속에서 가열하였다. 수득한 물질을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 역상 제조 액체 크로마토그래피로 정제하였다.

[0542]

Y. 1-벤조[1,3]디옥솔-5-일-사이클로프로판카복실산 [5-(2,4-디메톡시-페닐)-페리딘-2-일]-아미드



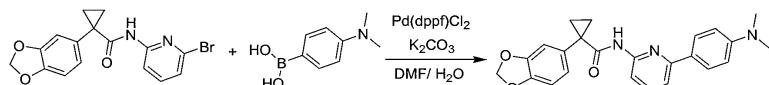
[0543]

[0544]

1-벤조[1,3]디옥솔-5-일-사이클로프로판카복실산(5-브로모-페리딘-2-일)-아미드(36.1mg, 0.10mmol)를 반응 관 속의 N,N -디메틸포름아미드 1mℓ에 용해시켰다. 2,4-디메톡시벤젠보론산(24mg, 0.13mmol), 2M 탄산칼륨 수용액 0.1mℓ 및 촉매량의 $Pd(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (6.6mg, 0.0090mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 수득한 물질을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 역상 제조 액체 크로마토그래피로 정제하여 순수한 생성물을 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 418.2, 실측치 419.0 ($M+1$)⁺. 보유 시간 3.18분. ^1H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 1.25–1.29 (m, 2H), 1.63–1.67 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.04 (s, 2H), 6.64–6.68 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03–7.06 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).

[0545]

Z. 1-벤조[1,3]디옥솔-5-일-사이클로프로판카복실산 [6-(4-디메틸아미노-페닐)-페리딘-2-일]-아미드



[0546]

[0547]

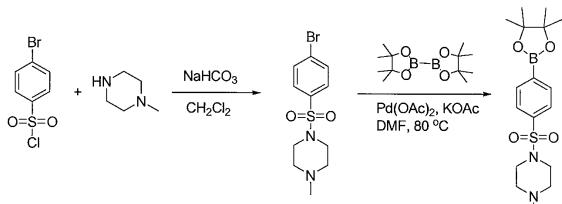
1-벤조[1,3]디옥솔-5-일-사이클로프로판카복실산(6-브로모-페리딘-2-일)-아미드(36mg, 0.10mmol)를 반응 관 속의 N,N -디메틸포름아미드 1mℓ에 용해시켰다. 4-(디메틸아미노)페닐보론산(21mg, 0.13mmol), 2M 탄산칼륨 수용액 0.1mℓ 및 $(Pd(\text{dppf})\text{Cl}_2)$ (6.6mg, 0.0090mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 수득한 물질을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 역상 제조 액체 크로마토그래피로 정제하여 순수한 생성물을 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 401.2, 실측치 402.5 ($M+1$)⁺. 보유 시간 2.96분. ^1H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 1.23–1.27 (m, 2H), 1.62–1.66 (m, 2H), 3.04 (s, 6H), 6.06 (s, 2H), 6.88–6.90 (m, 2H), 6.93–6.96 (m, 1H), 7.05–7.07 (m, 2H), 7.53–7.56 (m, 1H), 7.77–7.81 (m, 3H), 7.84–7.89 (m, 1H), 8.34 (s, 1H).

[0548]

다음 반응 도식을 이용하여 시판중이지 않은 추가의 보론산 에스테르를 제조하였다.

[0549]

AA. 1-메틸-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-설포닐피페라진



[0550]

[0551]

단계 a: 1-(4-브로모페닐설포닐)-4-메틸피페라진

[0552]

디클로로메탄 1mℓ 중의 4-브로모벤젠-1-설포닐 클로라이드(256mg, 1.00mmol)의 용액을 중탄산나트륨의 포화 수용액 5mℓ, 디클로로메탄(5mℓ) 및 1-메틸피페라진(100mg, 1.00mmol)를 함유하는 바이얼(40mℓ)에 서서히 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상을 분리하고, 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 용매를 증발시켜 필요 생성물을 제공하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. ESI-MS *m/z* 계산치 318.0, 실탐치 318.9 (*M*+1)⁺. 보유 시간 1.30분. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 4.2 Hz, 4H), 2.48 (t, *J* = 4.2 Hz, 4H), 2.26 (s, 3H).

[0553]

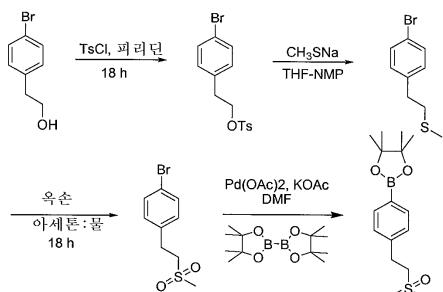
단계 b: 1-메틸-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-설포닐-피페라진

[0554]

50mℓ 환저 플라스크에 *N,N*-디메틸포름아미드(6mℓ) 중의 1-(4-브로모페닐-설포닐)-4-메틸피페라진 (110mg, 0.350mmol), 비스-(파나콜레이토)-디보론(93mg, 0.37mmol), 아세트산팔라듐(6mg, 0.02mmol) 및 아세트산칼륨(103mg, 1.05mmol)을 충전시켰다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 용액을 통하여 아르곤을 약하게 베블링시켜 탈기시켰다. 이어서, 반응이 완료될 때까지(4시간) 혼합물을 아르곤하에 80℃에서 가열하였다. 목적하는 생성물, 1-메틸-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-설포닐-피페라진 및 비아릴 생성물, 4-(4-메틸피페라진-1-일설포닐)-페닐-페닐설포닐-4-메틸피페라진을 LC/MS 분석으로 나타난 바와 같이, 1:2의 비로 수득하였다. 혼합물을 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0555]

BB. 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(2-(메틸설포닐)에틸)페닐)-1,3,2-디옥사보롤란



[0556]

단계 a: 4-브로모펜에틸-4-메틸벤젠설포네이트

[0558]

50mℓ 환저 플라스크에 *p*-브로모펜에틸 알코올(1.0g, 4.9mmol)을 가한 다음, 피리딘(15mℓ)을 가하였다. 당해 투명 용액에, 아르곤하에, 고체로서 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드(TsCl)(1.4g, 7.5mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼징시키고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 1N HCl(20mℓ)로 처리하고, 에틸 아세테이트(5×25mℓ)로 추출하였다. 유기 분획을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 황색 액체로서 4-브로모펜에틸-4-메틸벤젠설포네이트(0.60g, 35%)를 수득하였다. ¹H-NMR (*아세톤-d*₆, 300 MHz) δ 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40–7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

[0559]

단계 b: (4-브로모펜에틸)(메틸)설판

[0560]

20mℓ 환저 플라스크에 4-브로모펜에틸 4-메틸벤zen설포네이트(0.354g, 0.996mmol) 및 CH₃SNa(0.10g, 1.5mmol)를

가한 다음, THF(1.5mL) 및 *N*-메틸-2-피롤리디논(1.0mL)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반한 다음, 중탄산나트륨(10mL)의 포화 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트($4 \times 10\text{mL}$)로 추출하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (4-브로모펜에틸)(메틸)설판(0.30g, 조 생성물)을 황색 오일로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.89–2.81 (m, 2H), 2.74–2.69 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).

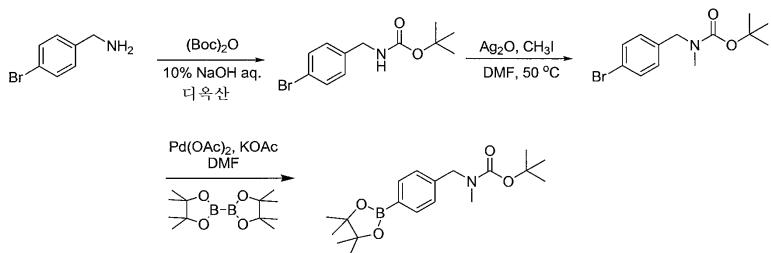
[0561] 단계 c: 1-브로모-4-(2-메틸설포닐)-에틸벤젠

[0562] 20mL 환저 플라스크에 (4-브로모펜에틸)-(메틸)설판 (0.311g, 1.34mmol) 및 옥손(3.1g, 0.020mol)을 가한 다음, 아세톤/물(10mL)의 1:1 혼합물을 가하였다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 격렬하게 교반한 다음, 농축하였다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트($3 \times 15\text{mL}$) 및 디클로로메탄($3 \times 10\text{mL}$)으로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 농축하여 백색 반고체를 수득하였다. 섬광 크로마토그래피로 조 물질을 정제하여 1-브로모-4-(2-메틸설포닐)-에틸벤젠(0.283g, 80%)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.97 (s, 3H).

[0563] 단계 d: 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(2-(메틸설포닐)에틸)-페닐)-1,3,2-디옥사보롤란

[0564] 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(2-(메틸설포닐)에틸)-페닐)-1,3,2-디옥사보롤란을 1-메틸-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-페닐]설포닐-피페라진에 대하여 위에서 기재한 것과 동일한 방식으로(제조 AA) 제조하였다.

[0565] CC. 3급 부틸 메틸(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)카바메이트



[0566]

[0567] 단계 a: 3급 부틸-4-브로모벤질카바메이트

[0568] 시판중인 *p*-브로모벤질아민 하이드로클로라이드(1g, 4mmol)를 10% 수성 NaOH(5mL)로 처리하였다. 투명한 용액에 디옥산(10mL)에 용해된 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.1g, 4.9mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 격렬하게 교반하였다. 수득한 잔사를 농축하고, 물(20mL)에 혼탁시키고, 에틸 아세테이트($4 \times 20\text{mL}$)로 추출하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 백색 고체로서 3급 부틸-4-브로모벤질카바메이트(1.23g, 96%)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

[0569] 단계 b: 3급 부틸-4-브로모벤질(메틸)카바메이트

[0570] 60mL 바이얼 속에서, 3급 부틸-4-브로모벤질카바메이트(1.25g, 4.37mmol)를 DMF(12mL)에 용해시켰다. 당해 용액에 Ag_2O (4.0g, 17mmol)를 가한 다음, CH_3I (0.68mL, 11mmol)를 가하였다. 혼합물을 50 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상을 통하여 여과하고, 셀라이트를 메탄올($2 \times 20\text{mL}$) 및 디클로로메탄($2 \times 20\text{mL}$)으로 세척하였다. 여액을 농축하여 대부분의 DMF를 제거하였다. 잔사를 물(50mL)로 처리하고, 백색 애밀전이 형성된다. 당해 혼합물을 에틸 아세테이트($4 \times 25\text{mL}$)로 추출하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 용매를 증발시켜 3급 부틸-4-브로모벤질(메틸)카바메이트(1.3g, 98%)를 황색 오일로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

[0571] 단계 c: 3급 부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질메틸카바메이트

[0572] 1-메틸-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]설포닐-피페라진(제조 AA)에 대하여 위에서 기재한 것과 동일한 방식으로 커플링 반응을 달성하였다. 커플링 반응후 조 반응 혼합물을 디에틸 에테르 중의 1N HCl 0.5ml로 18시간 동안 처리함으로써 Boc 보호 그룹을 제거한 다음, HPLC로 정제하였다.

[0573] 표 4에 제시된 아릴 보론산을 사용함을 제외하고는, 사실상의 변화를 주지 않고 위의 공정에 따라서 본 발명의 추가의 예를 제조하였다.

표 4

화학식 I의 추가의 예시 화합물

화합물 번호	아민	보론산
1	B-2	[2-(디메틸아미노메틸)페닐]보론산
2	B-2	[4-(1-피페리딜)페닐]보론산
3	B-2	(3,4-디클로로페닐)보론산
4	B-2	(4-모르폴리노설포닐페닐)보론산
5	B-2	(3-클로로-4-메톡시-페닐)보론산
6	B-2	(6-메톡시-3-피리딜)보론산
7	B-2	(4-디메틸아미노페닐)보론산
8	B-2	(4-모르폴리노페닐)보론산
9	B-2	[4-(아세틸아미노메틸)페닐]보론산
10	B-2	(2-하이드록시페닐)보론산
11	B-1	2-디하이드록시보라닐벤조산
12	B-1	(6-메톡시-3-피리딜)보론산
14	B-2	(2,4-디메틸페닐)보론산
15	B-2	[3-(하이드록시메틸)페닐]보론산
16	B-2	3-디하이드록시보라닐벤조산
17	B-2	(3-에톡시페닐)보론산
18	B-2	(3,4-디메틸페닐)보론산
19	B-1	[4-(하이드록시메틸)페닐]보론산
20	B-1	3-피리딜보론산
21	B-2	(4-에틸페닐)보론산
23	B-2	4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(2-(메틸설포닐)에틸)페닐)-1,3,2-디옥사보롤란
24	B-1	벤조[1,3]디옥솔-5-일보론산
25	B-2	(3-클로로페닐)보론산
26	B-2	(3-메틸설포닐아미노페닐)보론산
27	B-2	(3,5-디클로로페닐)보론산
28	B-2	(3-메톡시페닐)보론산
29	B-1	(3-하이드록시페닐)보론산
31	B-2	페닐보론산
32	B-2	(2,5-디플루오로페닐)보론산
33	B-8	페닐보론산
36	B-2	(2-메틸설포닐아미노페닐)보론산
37	B-1	1H-인돌-5-일보론산
38	B-2	2,2,2-트리플루오로-N-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)아세트아미드
39	B-2	(2-클로로페닐)보론산
40	B-1	m-톨릴보론산
41	B-2	(2,4-디메톡시파리미딘-5-일)보론산
42	B-2	(4-메톡시카보닐페닐)보론산
43	B-2	3-급부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질메틸카바메이트 ^(a)

[0574]

화합물 번호	아민	보론산
44	B-2	(4-에톡시페닐)보론산
45	B-2	(3-메틸설포닐페닐)보론산
46	B-2	(4-플루오로-3-메틸-페닐)보론산
47	B-2	(4-시아노페닐)보론산
48	B-1	(2,5-디메톡시페닐)보론산
49	B-1	(4-메틸설포닐페닐)보론산
50	B-1	사이클로펜트-1-에닐보론산
51	B-2	o-톨릴보론산
52	B-1	(2,6-디메틸페닐)보론산
53	B-8	2-클로로페닐보론산
54	B-2	(2,5-디메톡시페닐)보론산
55	B-2	(2-플루오로-3-메톡시-페닐)보론산
56	B-2	(2-메톡시페닐)보론산
57	B-9	페닐보론산
58	B-2	(4-이소프로포시페닐)보론산
59	B-2	(4-카바모일페닐)보론산
60	B-2	(3,5-디메틸페닐)보론산
61	B-2	(4-이소부틸페닐)보론산
62	B-1	(4-시아노페닐)보론산
63	B-10	페닐보론산
64	B-2	N-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-벤젠설푼아미드
65	B-1	2,3-디하이드로벤조푸란-5-일보론산
66	B-2	(4-클로로페닐)보론산
67	B-2	(4-클로로-3-메틸-페닐)보론산
68	B-2	(2-플루오로페닐)보론산
69	B-2	벤조[1,3]디옥솔-5-일보론산
70	B-2	(4-모르폴리노카보닐페닐)보론산
71	B-1	사이클로헥스-1-에닐보론산
72	B-2	(3,4,5-트리메톡시페닐)보론산
73	B-2	[4-(디메틸아미노메틸)페닐]보론산
74	B-2	m-톨릴보론산
77	B-2	(3-시아노페닐)보론산
78	B-2	[3-(3-부톡시카보닐아미노메틸)페닐]보론산 ^(a)
79	B-2	(4-메틸설포닐페닐)보론산
80	B-1	p-톨릴보론산
81	B-2	(2,4-디메톡시페닐)보론산
82	B-2	(2-메톡시카보닐페닐)보론산
83	B-2	(2,4-디플루오로페닐)보론산
84	B-2	(4-이소프로필페닐)보론산
85	B-2	[4-(2-디메틸아미노에틸카바모일)페닐]보론산
86	B-1	(2,4-디메톡시페닐)보론산
87	B-1	벤조푸란-2-일보론산

화합물 번호	아민	보론산
88	B-2	2,3-디하이드로벤조푸란-5-일보론산
89	B-2	(3-플루오로-4-메톡시-페닐)보론산
91	B-1	(3-시아노페닐)보론산
92	B-1	(4-디메틸아미노페닐)보론산
93	B-2	(2,6-디메톡시-5-페닐)보론산
94	B-2	(2-메톡시-5-메틸-페닐)보론산
95	B-2	(3-아세틸아미노페닐)보론산
96	B-1	(2,4-디메톡시파리미딘-5-일)보론산
97	B-2	(5-플루오로-2-메톡시-페닐)보론산
98	B-1	[3-(하이드록시메틸)페닐]보론산
99	B-1	(2-메톡시페닐)보론산
100	B-2	(2,4,6-트리메틸페닐)보론산
101	B-2	[4-(D)메틸카바모일]페닐]보론산
102	B-2	[4-(3-급부록시)카보닐아미노메틸]페닐]보론산 ^(a)
104	B-1	(2-클로로페닐)보론산
105	B-1	(3-아세틸아미노페닐)보론산
106	B-2	(2-에톡시페닐)보론산
107	B-2	3-푸릴보론산
108	B-2	[2-(하이드록시메틸)페닐]보론산
110	B-9	2-클로로페닐보론산
111	B-2	(2-플루오로-6-메톡시-페닐)보론산
112	B-2	(2-에톡시-5-메틸-페닐)보론산
113	B-2	1H-인돌-5-일보론산
114	B-1	(3-클로로-4-파리딜)보론산
115	B-2	사이클로헥스-1-에닐보론산
116	B-1	0-톨릴보론산
119	B-2	(2-아미노페닐)보론산
120	B-2	(4-메톡시-3,5-디메틸-페닐)보론산
121	B-2	(4-메톡시페닐)보론산
122	B-2	(2-프로폭시페닐)보론산
123	B-2	(2-이소프로폭시페닐)보론산
124	B-2	(2,3-디클로로페닐)보론산
126	B-2	(2,3-디메틸페닐)보론산
127	B-2	(4-플루오로페닐)보론산
128	B-1	(3-메톡시페닐)보론산
129	B-2	(4-클로로-2-메틸-페닐)보론산
130	B-1	(2,6-디메톡시페닐)보론산
131	B-2	(5-이소프로필-2-메톡시-페닐)보론산
132	B-2	(3-이소프로폭시페닐)보론산
134	B-2	4-디하이드록시보라닐벤조산
135	B-2	(4-디메틸아미노-2-메톡시-페닐)보론산
136	B-2	(4-메틸설페닐페닐)보론산
137	B-2	[4-(메틸카바모일)페닐]보론산

화합물 번호	아민	보론산
138	B-1	8-퀴놀릴보론산
139	B-2	사이클로펜트-1-에닐보론산
140	B-2	p-톨릴보론산
142	B-8	2-메톡시페닐보론산
143	B-2	(2,5-디메틸페닐)보론산
144	B-1	(3,4-디메톡시페닐)보론산
145	B-1	(3-클로로페닐)보론산
146	B-2	[4-(모르폴리노메틸)페닐]보론산
147	B-10	4-(디메틸아미노)페닐보론산
148	B-2	[4-(메틸설파모일)페닐]보론산
149	B-1	4-디하이드록시보라닐벤조산
150	B-1	페닐보론산
151	B-2	(2,3-디플루오로페닐)보론산
152	B-1	(4-클로로페닐)보론산
153	B-9	2-메톡시페닐보론산
154	B-2	3-디하이드록시보라닐벤조산
155	B-10	2-메톡시페닐보론산
157	B-2	(3-클로로-4-플루오로-페닐)보론산
158	B-2	(2,3-디메톡시페닐)보론산
159	B-2	[4-(3-급부특시카보닐아미노메틸)페닐]보론산
160	B-2	(4-설파모일페닐)보론산
161	B-2	(3,4-디메톡시페닐)보론산
162	B-2	[4-(메틸설포닐아미노메틸)페닐]보론산
166	B-1	4-(N,N-디메틸설파모일)페닐보론산
167	B-6	2-이소프로필페닐보론산
171	B-6	4-(메틸카바모일)페닐보론산
173	B-2	3-플루오로페닐보론산
174	B-6	3-(N,N-디메틸설파모일)페닐보론산
179	B-6	4-(N-메틸설파모일)페닐보론산
181	B-1	3-((3-급부특시카보닐아미노)메틸)페닐보론산
185	B-3	3-메톡시페닐보론산
186	B-6	2-클로로페닐보론산
187	B-7	3-(디메틸카바모일)페닐보론산
188	B-6	3-(하이드록시메틸)페닐보론산
189	B-1	3-(N,N-디메틸설파모일)페닐보론산
190	B-1	4-설파모일페닐보론산
191	B-1	2-이소프로필페닐보론산
193	B-5	3-설파모일페닐보론산
194	B-3	4-이소프로필페닐보론산
195	B-3	3-(N,N-디메틸설파모일)페닐보론산
196	B-7	4-(메틸카바모일)페닐보론산
198	B-3	3-(디메틸카바모일)페닐보론산
204	B-5	3-(디메틸카바모일)페닐보론산

화합물 번호	아민	보론산
206	B-3	4-클로로페닐보론산
207	B-1	4-(N-메틸설파모일)페닐보론산
209	B-1	3-(메틸카바모일)페닐보론산
210	B-3	4-설파모일페닐보론산
213	B-5	3-이소프로필페닐보론산
215	B-7	4-메톡시페닐보론산
216	B-6	3-클로로페닐보론산
217	B-7	m-톨릴보론산
219	B-5	4-(하이드록시메틸)페닐보론산
222	B-6	m-톨릴보론산
224	B-5	2-클로로페닐보론산
225	B-1	3-이소프로필페닐보론산
227	B-6	4-(하이드록시메틸)페닐보론산
229	B-7	3-클로로페닐보론산
230	B-6	o-톨릴보론산
231	B-1	2-(하이드록시메틸)페닐보론산
235	B-3	3-이소프로필페닐보론산
238	B-5	3-카바모일페닐보론산
241	B-2	4-(N,N-디메틸설파모일)페닐보론산
243	B-7	2-메톡시페닐보론산
247	B-6	3-(디메틸카바모일)페닐보론산
251	B-3	3-설파모일페닐보론산
252	B-1	4-메톡시페닐보론산
254	B-3	4-(N-메틸설파모일)페닐보론산
255	B-1	4-((3-급부록시카보닐아미노)메틸)페닐보론산
257	B-5	4-클로로페닐보론산
258	B-3	3-(메틸카바모일)페닐보론산
260	B-3	2-(하이드록시메틸)페닐보론산
263	B-4	4-(하이드록시메틸)페닐보론산
264	B-7	4-클로로페닐보론산
265	B-6	4-카바모일페닐보론산
266	B-5	3-메톡시페닐보론산
269	B-7	페닐보론산
272	B-3	4-메톡시페닐보론산
274	B-6	2-(하이드록시메틸)페닐보론산
277	B-3	4-(하이드록시메틸)페닐보론산
278	B-3	3-(메틸카바모일)페닐보론산
280	B-3	4-(N,N-디메틸설파모일)페닐보론산
283	B-3	4-카바모일페닐보론산
286	B-1	4-(메틸카바모일)페닐보론산
287	B-2	4-(트리플루오로메톡시)페닐보론산
288	B-5	4-(N-메틸설파모일)페닐보론산
289	B-3	페닐보론산

화합물 번호	아민	보론산
290	B-6	4-이소프로필페닐보론산
291	B-3	3-(하이드록시메틸)페닐보론산
293	B-6	3-메톡시페닐보론산
294	B-7	2-(하이드록시메틸)페닐보론산
295	B-3	3-카바모일페닐보론산
296	B-5	m-톨릴보론산
297	B-1	4-(디메틸카바모일)페닐보론산
298	B-3	2-메톡시페닐보론산
299	B-7	p-톨릴보론산
300	B-3	o-톨릴보론산
301	B-5	2-(하이드록시메틸)페닐보론산
303	B-6	2-메톡시페닐보론산
305	B-6	3-이소프로필페닐보론산
308	B-7	4-이소프로필페닐보론산
309	B-3	4-(디메틸카바모일)페닐보론산
310	B-5	4-(메틸카바모일)페닐보론산
313	B-7	o-톨릴보론산
314	B-7	3-(메틸카바모일)페닐보론산
315	B-3	p-톨릴보론산
320	B-1	3-(디메틸카바모일)페닐보론산
321	B-5	4-설파모일페닐보론산
322	B-6	페닐보론산
323	B-5	o-톨릴보론산
324	B-3	4-((3-급부톡시카보닐아미노)메틸)페닐보론산 ^(a)
326	B-5	4-(디메틸카바모일)페닐보론산
327	B-5	2-메톡시페닐보론산
328	B-1	4-이소프로필페닐보론산
329	B-5	2-이소프로필페닐보론산
331	B-3	m-톨릴보론산
333	B-6	4-메톡시페닐보론산
334	B-5	4-메톡시페닐보론산
337	B-6	p-톨릴보론산
343	B-5	4-(N,N-디메틸설파모일)페닐보론산
346	B-3	2-이소프로필페닐보론산
348	B-6	4-((3-급부톡시카보닐아미노)메틸)페닐보론산 ^(a)
349	B-1	3-설파모일페닐보론산
350	B-3	3-((3-급부톡시카보닐아미노)메틸)페닐보론산 ^(a)
351	B-5	페닐보론산
352	B-7	2-이소프로필페닐보론산
353	B-6	4-클로로페닐보론산
354	B-7	2-클로로페닐보론산
355	B-5	3-(N,N-디메틸설파모일)페닐보론산
356	B-7	3-설파모일페닐보론산

화합물 번호	아민	보론산
357	B-7	4-(N-메틸설파모일)페닐보론산
359	B-1	4-카바모일페닐보론산
361	B-3	3-클로로페닐보론산
365	B-1	3-카바모일페닐보론산
367	B-7	3-(하이드록시메틸)페닐보론산
368	B-4	4-(디메틸카바모일)페닐보론산
370	B-5	3-(하이드록시메틸)페닐보론산
371	B-5	3-(메틸카바모일)페닐보론산
374	B-6	4-설파모일페닐보론산
375	B-5	4-카바모일페닐보론산
389	B-12	2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
390	B-11	3-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
391	B-13	4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
392	B-11	3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
393	B-12	2-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
394	B-12	3-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
395	B-2	4-사이클로헥실페닐보론산
396	B-12	3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
397	B-11	3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
398	B-12	3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
399	B-13	2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
400	B-13	3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
401	B-11	2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
402	B-12	2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
403	B-11	2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
404	B-11	2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
405	B-12	2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산

[0580]

화합물 번호	아민	보론산
406	B-13	2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
407	B-11	4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
408	B-13	2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
410	B-2	4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린
411	B-13	3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
412	B-2	2-메톡시페리딘-3-일보론산
414	B-11	3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
415	B-13	3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
417	B-12	2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
418	B-4	3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
419	B-11	2-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
420	B-2	4-(하이드록시메틸)페닐보론산
421	B-11	2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산
422	B-12	3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산

[0581]

[0582] (a) 조반응 혼합물을 18시간 동안 디에틸 에테르 중의 1N HCl 0.5mL로 처리하여 커플링 반응 후 Boc 보호 그룹을 제거한 다음 HPLC로 정제하였다.

[0583]

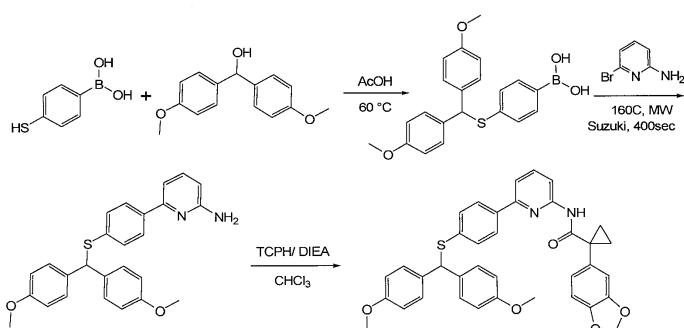
본 발명의 추가의 실시예를 위에서 설명한 중간체를 개질시켜 제조할 수 있다.

[0584]

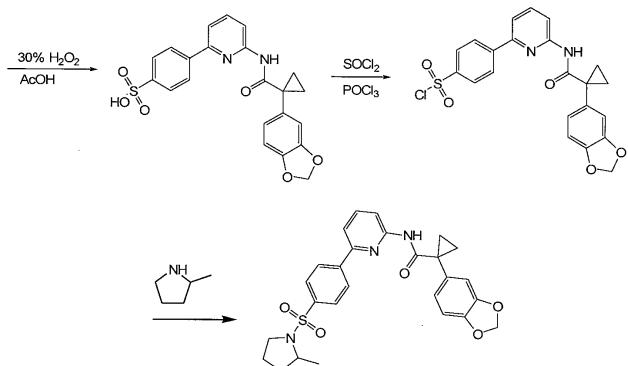
커플링 후의 화합물 유도체화:

[0585]

DD. 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(6-(4-(2-메틸페롤리딘-1-일설포닐)페닐)페리딘-2-일)사이클로프로판카복스
아미드



[0586]



[0587]

단계 a: 4-(4,4'-디메톡시벤즈하이드릴)-티오페닐 보론산

[0589]

4,4'-디메톡시벤즈하이드릴(2.7g, 11mmol)과 4-머캅토페닐보론산(1.54g, 10mmol)을 AcOH 20mℓ에 용해시키고, 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 고진공하에 건조시켰다. 추가로 정제하지 않고 당해 물질을 사용하였다.

[0590]

단계 b: 6-(4-(비스(4-메톡시페닐)메틸티오)페닐)파리딘-2-아민

[0591]

4-(4,4'-디메톡시벤즈하이드릴)-티오페닐 보론산(10mmol) 및 2-아미노-6-브로모파리딘(1.73g, 10mmol)을 MeCN(40mℓ)에 용해시킨 다음, Pd(PPh₃)₄ (~50mg) 및 수성 K₂CO₃(1M, 22mℓ)을 가하였다. 반응 혼합물을 마이크로 웨이브 오븐(160℃, 400초) 속에서 나누어 가열하였다. 생성물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 휘발물을 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. ESI-MS m/z 계산치 428.0, 실측치 429.1 (M+1).

[0592]

단계 c: 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(6-(비스(4-메톡시페닐)메틸티오)페닐)-파리딘-2-일)사이클로프로판 카복스아미드

[0593]

6-[4,4'-디메톡시벤즈하이드릴]-4-티오페닐파리딘-2-일아민(~10mmol) 및 1-벤조[1,3]디옥솔-5-일-사이클로프로판카복실산(2.28g, 11mmol)을 클로로포름(25mℓ)에 용해시킨 다음, TCPH(4.1g, 12mmol) 및 DIEA(5mℓ, 30mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 48시간 동안 가열한 후, 휘발물을 김압하에 제거하였다. 잔사를 분리할 때 기로 끓이고, 물(200mℓ)과 에틸 아세테이트(150mℓ) 사이에서 분배하였다. 유기 층을 5% NaHCO₃(2×150mℓ), 물(1×150mℓ), 염수(1×150mℓ)로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시켜 조 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(6-(비스(4-메톡시페닐)메틸티오)페닐)파리딘-2-일)사이클로프로판카복스아미드를 얇은 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 616.0, 실측치 617.0 (M+1) (HPLC 순도 ~85%, UV254 nm).

[0594]

단계 d: 4-(6-(1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판-카복스아미도)파리딘-2-일)벤젠설폰산

[0595]

1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(6-(비스(4-메톡시페닐)메틸티오)페닐)파리딘-2-일)사이클로프로판카복스아미드(~8.5mmol)를 AcOH(75mℓ)에 용해시킨 다음, 30% H₂O₂(10mℓ)를 가하였다. 추가의 과산화수소(10mℓ)를 2시간 후에 가하였다. 반응 혼합물을 35~45℃에서 밤새 교반하였다(~90% 전환율, HPLC). 반응 혼합물의 용적을 증발에 의해 3분의 1로 감소시켰다(욕 온도 40℃ 미만). 반응 혼합물을 제조 HPLC 컬럼(C-18)으로 직접 가중시키고 정제하였다. 4-(6-(1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미도)파리딘-2-일)벤젠설폰산을 갖는 분획을 회수하고, 증발시켰다(1.9g, 43%, 4-머캅토-페닐보론산을 기준으로 계산). ESI-MS m/z 계산치 438.0, 실측치 438.9 (M+1).

[0596]

단계 e: 4-(6-(1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판-카복스아미도)파리딘-2-일)벤젠-1-설포닐 클로라이드

[0597]

4-(6-(1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미도)파리딘-2-일)벤젠설폰산(1.9g, 4.3mmol)을 POCl₃(30mℓ)에 용해시킨 다음, SOCl₂(3mℓ) 및 DMF(100μL)를 가하였다. 반응 혼합물을 70~80℃에서 15분 동안 가열하였다. 휘발물을 증발시킨 다음, 클로로포름-톨루엔으로 재증발시켰다. 잔여 갈색 오일을 클로로포름(22mℓ)으로 희석하고, 설포닐화에 대하여 즉시 사용하였다. ESI-MS m/z 계산치 456.0, 실측치 457.1 (M+1).

[0598]

단계 f: 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(6-(4-(2-메틸파롤리딘-1-일설포닐)페닐)파리딘-2-일)사이클로프로판

카복스아미드

[0599]

4-(6-(1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미도)피리딘-2-일)벤젠-1-설포닐 클로라이드(~35 μmol, 클로로포름 중의 400 μl 용액)를 2-메틸페롤리딘으로 처리한 다음, DIEA(100 μl)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 유지시키고, 농축한 다음, DMSO(400 μl)로 희석하였다. 수득한 용액을 HPLC 정제로 처리하였다. 목적하는 물질을 함유하는 분획을 합하고, 진공 원심분리기에서 40°C에서 농축시켜 표적 물질의 트리플루오로아세트산 염을 제공하였다(ESI-MS *m/z* 계산치 505.0, 실측치 505.9 (*M*+1), 보유 시간 4.06 min). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.15 (m, 2H), δ 1.22 (d, 3H, J=6.3 Hz), δ 1.41–1.47 (m, 2H), δ 1.51 (m, 2H), δ 1.52–1.59 (m, 2H), δ 3.12 (m, 1H), δ 3.33 (m, 1H), δ 3.64 (m, 1H), δ 6.07 (s, 2H), δ 6.96–7.06 (m, 2H), δ 7.13 (d, 1H, J=1.3 Hz), δ 7.78 (d, 1H, J=8.2 Hz), δ 7.88 (d, 2H, J=8.5 Hz), δ 7.94 (t, 1H, J=8.2 Hz), δ 8.08 (d, 1H, J=8.2 Hz), δ 8.16 (d, 2H, J=8.5 Hz), δ 8.53 (s, 1H).

[0600]

다음 표의 화합물을 시판중인 아민을 사용하여 위에서 기재한 바와 같이 합성하였다. 본 발명의 추가의 예를 표 5에 제시된 아민을 사용함을 제외하고는 사실상 변화시키지 않고 위의 공정에 따라서 제조하였다.

표 5

화학식 I의 추가의 예시 화합물

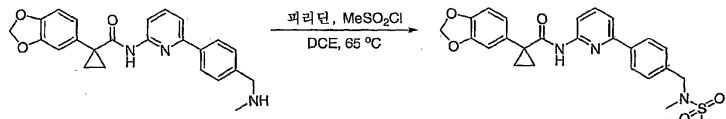
화합물 번호	아민
13	1-메틸피페라진
22	2,6-디메틸모르폴린
30	피페리딘-3-일메탄올
34	2-(메틸아미노)에탄올
35	(R)-피롤리딘-2-일메탄올
75	2-(피롤리딘-1-일)에탄아민
76	피롤리딘
90	피페리딘
103	(테트라하이드로푸란-2-일)메탄아민
109	피페리딘-4-올
117	2-메틸프로판-2-아민
118	사이클로펜탄아민
125	(S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘
133	(R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘
141	피페리딘-4-일메탄올
156	N-메틸프로판아민
163	피롤리딘-3-올
168	2-(2-아미노에톡시)에탄올
172	2-모르폴리노에탄아민
175	푸란-2-일메탄아민
176	피페리딘-3-올
178	2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에탄아민
180	3-메틸피페리딘
182	(S)-피롤리딘-2-카복스아미드
184	(R)-1-아미노프로판-2-올
197	2-아미노프로판-1,3-디올
199	2-아미노-2-에틸프로판-1,3-디올
203	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ -디메틸에탄-1,2-디아민
205	(R)-2-아미노-3-메틸부탄-1-올
208	사이클로헥산아민
212	피페라진-2-온
232	2-아미노에탄올
233	피페리딘-2-일메탄올
234	2-(피페라진-1-일)에탄올
244	<i>N</i> -(사이클로프로필메틸)프로판-1-아민
249	3-모르폴리노프로판-1-아민
261	1-(피페라진-1-일)에탄온
267	2-(1H-이미다졸-4-일)에탄아민
268	(R)-2-아미노프로판-1-올
270	2-메틸피페리딘
273	2-(피리딘-2-일)에탄아민

[0601]

화합물 번호	아민
275	3,3-디플루오로파롤리딘
276	2-아미노-2-메틸프로판-1-올
285	3-(1H-이미다졸-1-일)프로판-1-아민
304	피페리딘-3-카복스아미드
306	사이클로부탄아민
307	(S)-3-아미노프로판-1,2-디올
311	N-메틸사이클로헥산아민
312	N-메틸프로프-2-엔-1-아민
316	2-아미노-2-메틸프로판-1,3-디올
325	(5-메틸푸란-2-일)메탄아민
330	3,3-디메틸부탄-1-아민
332	2-메틸파롤리딘
335	2,5-디메틸파롤리딘
336	(R)-2-아미노부탄-1-올
338	프로판-2-아민
339	N-메틸부탄-1-아민
342	4-아미노-3-하이드록시부탄산
344	3-(메틸아미노)프로판-1,2-디올
347	N-(2-아미노에틸)아세트아미드
360	1-아미노부탄-2-올
364	(S)-파롤리딘-2-카복실산
366	1-(2-메톡시에틸)파페라진
373	(R)-2-아미노펜탄-1-올

[0602]

[0603] EE. 1-벤조[1,3]디옥솔-5-일-N-[6-[4-[(메틸-메틸설포닐-아미노)메틸]페닐]-2-파리딜]-사이클로프로판-1-카복스아미드(화합물 번호 292)

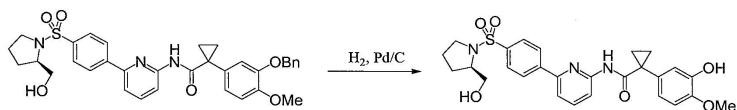


[0604]

[0605] 출발 아민(갈색 반고체, 0.100g, ~ 0.2mmol, 에테르 중의 1N HCl로 처리하여 상응하는 t-부틸옥시카보닐 유도체를 처리함으로써 수득함)에 디클로로에탄(DCE)(1.5mL)을 가한 다음, 피리딘(0.063mL, 0.78mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.03mL, 0.4mmol)를 가하였다. 혼합물을 65°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이후, LC/MS 분석은 목적하는 생성물로의 50% 전환율을 나타내었다. 추가의 피리딘 2당량 및 메탄설포닐 클로라이드 1.5당량을加하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 잔사를 농축하고, HPLC로 정제하여 1-벤조[1,3]디옥솔-5-일-N-[6-[4-[(메틸-메틸설포닐-아미노)메틸]페닐]-2-파리딜]-사이클로프로판-1-카복스아미드(0.020g, 수율 21%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 479.2, 실측치 480.1 (M+1)⁺.

[0606]

FF. (R)-1-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-N-(6-(4-(2-(하이드록시메틸)-파롤리딘-1-일설포닐)페닐)파리딘-2-일)사이클로프로판카복스아미드



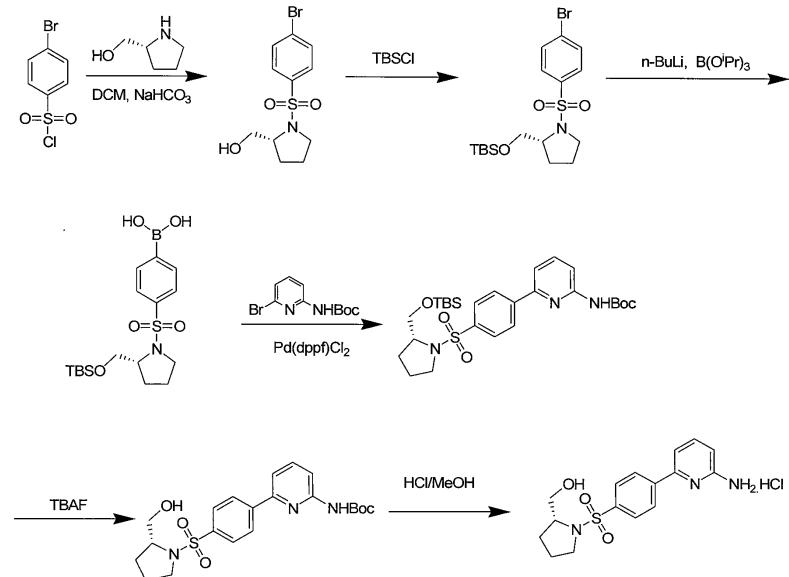
[0607]

[0608] (R)-1-(3-(벤질옥시)-4-메톡시페닐)-N-(6-(4-(2-(하이드록시메틸)파롤리딘-1-일설포닐)페닐)파리딘-2-일)사이클로프로판카복스아미드(28mg, 0.046mmol)를 에탄올(3mL)에 용해시켰다. 목탄상 팔라듐(10%, 20mg)을 가하고, 반응물을 수소 1기압하에 밤새 교반하였다. 촉매를 여과하고, 실리카 젤 크로마토그래피(헥산 중의 50-80% EtOAc)로 생성물을 분리하여 (R)-1-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-N-(6-(4-(2-(하이드록시메틸)파롤리딘-1-일설포닐)페닐)파리딘-2-일)사이클로프로판카복스아미드(8mg, 34%)를 제공하였다. ESI-MS m/z 계산치 523.4, 실측

치 524.3 ($M+1$)⁺. 보유 시간 3.17분.

[0609] 2-아미노-5-페닐페리딘(CAS [33421-40-8])은 C-1이다.

[0610] GG. *(R)-(1-(4-(6-아미노페리딘-2-일)페닐설포닐)파롤리딘-2-일) 메탄올 하이드로클로라이드(C-2)*



[0611]

[0612] 단계 a: *(R)-(1-(4-브로모페닐설포닐)파롤리딘-2-일)메탄올*

[0613] 포화 수성 NaHCO₃(44g, 0.53mol), CH₂Cl₂(400mL) 및 파롤리딘-2-일-메탄올(53g, 0.53mol)의 혼합물에 CH₂Cl₂(100mL) 중의 4-브로모-벤젠설포닐 클로라이드(127g, 0.50mol)의 용액을 가하였다. 반응물을 20°C에서 밤새 교반하였다. 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 감압하에 용매를 증발시켜 *(R)-(1-(4-브로모페닐설포닐)파롤리딘-2-일)메탄올*(145g, 조 생성물)을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.66–7.73 (m, 4 H), 3.59–3.71 (m, 3 H), 3.43–3.51 (m, 1 H), 3.18–3.26 (m, 1 H), 1.680–1.88 (m, 3 H), 1.45–1.53 (m, 1 H).

[0614]

단계 b: *(R)-1-(4-브로모-벤젠설포닐)-2-(3급 부틸-디메틸-실라닐옥시메틸) 파롤리딘*

[0615] CH₂Cl₂(500mL) 중의 [1-(4-브로모-벤젠설포닐)-파롤리딘-2-일]-메탄올(50.0g, 0.16mol) 및 1H-이미다졸(21.3g, 0.31mol)의 용액에 3급 부틸클로로디메틸실란(35.5g, 0.24mol)을 나누어 가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(200mL)로 급냉시키고, 분리된 수성 층을 CH₂Cl₂(100mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 증발시켜 1-(4-브로모-벤젠설포닐)-2-(3급 부틸디메틸실라닐옥시메틸)파롤리딘(68.0g, 99%)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63–7.71 (m, 4 H), 3.77–3.81 (m, 1 H), 3.51–3.63 (m, 2 H), 3.37–3.43 (m, 1 H), 3.02–3.07 (m, 1 H), 1.77–1.91 (m, 2 H), 1.49–1.57 (m, 2 H), 0.87 (s, 9 H), 0.06 (d, J = 1.8 Hz, 6 H).

[0616]

단계 c: *(R)-4-(2-((3급 부틸디메틸실릴옥시)메틸)파롤리딘-1-일설포닐) 페닐보론산*

[0617] 무수 THF(100mL) 중의 1-(4-브로모-벤젠설포닐)-2-(3급 부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)파롤리딘(12.9g, 29.7mmol) 및 B(O*i*Pr)₃(8.4g, 45mmol)의 용액에 -70°C에서 *n*-BuLi(헥산 중의 2.5M, 29.7mL)를 적가하였다. 적가 후, 혼합물을 -10°C로 서서히 가온시키고, HCl(1M, 50mL)로 처리하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 유기물을 합하여 조 *(R)-4-((3급 부틸디메틸실릴옥시)메틸) 파롤리딘-1-일설포닐)페닐보론산*(15.0g)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0618] 단계 d: (6-{4-[2-(3급 부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-페롤리딘-1-설포닐]-페닐}페리딘-2-일)카bam산 3급 부틸 에스테르

[0619] DMF(250mℓ) 중의 (6-브로모-페리딘-2-일)카bam산 3급 부틸 에스테르(24.6g, 90.0mmol)의 용액에 (R)-4-(2-(3급 부틸디메틸실릴옥시)-메틸) 페롤리딘-1-일설포닐페닐보론산(45.0g), Pd(PPh₃)₄ (10.4g, 9.0mmol), 탄산칼륨(18.6g, 135mol) 및 물(200mℓ)을 가하였다. 수득한 혼합물을 20℃에서 5분 동안 용액을 통하여 아르곤을 약하게 버블링시켜 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 진공하에 DMF를 제거하였다. 잔사에 EtOAc(300mℓ)를 가하였다. 혼합물을 실리카 젤 패드를 통하여 여과시키고, 이를 EtOAc(50mℓ×3)로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 진공하에 증발시켰다. 조 잔사를 컬럼(석유 에테르/EtOAc 20:1)으로 정제하여 (6-{4-[2-(3급 부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)페롤리딘-1-설포닐]-페닐}페리딘-2-일)카bam산 3급 부틸 에스테르(22.2g, 두 단계에 대하여 45%)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.88–7.96 (m, 3 H), 8.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.43–7.46 (m, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 3.83–3.88 (m, 1 H), 3.64–3.67 (m, 1 H), 3.53–3.59 (m, 1 H), 3.41–3.47 (m, 1 H), 3.08–3.16 (m, 1 H), 1.82–1.91 (m, 2 H), 1.67–1.69 (m, 1 H), 1.53–1.56 (m, 10 H), 0.89 (s, 9 H), 0.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 6 H).

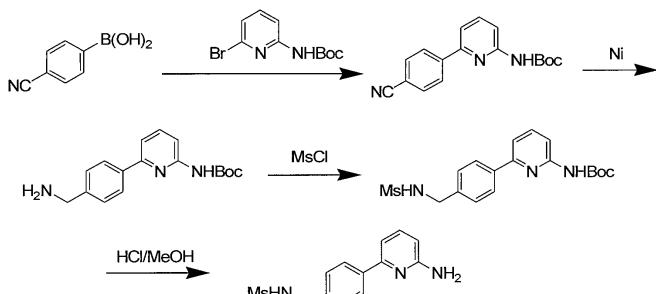
[0620] 단계 e: {6-[4-(2-하이드록시메틸-페롤리딘-1-설포닐)-페닐]페리딘-2-일 카bam산 3급 부틸 에스테르

[0621] DCM(300mℓ) 중의 조 {6-{4-[2-(3급 부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-페롤리딘-1-설포닐]-페닐}페리딘-2-일}카bam산 3급 부틸 에스테르(22.2g, 40.5mmol) 및 TBAF(21.2g, 81.0mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 염수(100mℓ×3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 증발시켜 {6-[4-(2-하이드록시메틸-페롤리딘-1-설포닐)-페닐]페리딘-2-일}카bam산 3급 부틸 에스테르(15.0g, 86%)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0622] 단계 f: (R)-(1-(4-(6-아미노페리딘-2-일)페닐설포닐)-페롤리딘-2-일) 메탄올 하이드로클로라이드(C-2)

[0623] HCl/MeOH(50mℓ, 2M) 중의 {6-[4-(2-하이드록시메틸-페롤리딘-1-설포닐)-페닐]페리딘-2-일}카bam산 3급 부틸 에스테르(15.0g, 34.6mmol)의 용액을 2시간 동안 환류 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공하에 증발시키고, EtOAc로 세척하여 (R)-(1-(4-(6-아미노페리딘-2-일)페닐설포닐)페롤리딘-2-일) 메탄올 하이드로클로라이드(C-2; 11.0g, 86%)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.93–7.99 (m, 3 H), 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 3.53–3.57 (m, 2 H), 3.29–3.35 (m, 2 H), 3.05–3.13 (m, 1 H), 1.77–1.78 (m, 2 H), 1.40–1.45 (m, 2 H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 334.2.

[0624] HH. N-(4-(6-아미노페리딘-2-일)벤질)메탄설풀아미드(C-3)



[0625]

[0626] 단계 a: [6-(4-시아노-페닐)페리딘-2-일]카bam산 3급 부틸 에스테르

[0627] DMF/H₂O(1:1, 250mℓ) 중의 4-시아노벤젠보론산(7.35g, 50mmol), (6-브로모-페리딘-2-일)카bam산 3급 부틸 에스테르(13.8g, 50mmol), Pd(PPh₃)₄(5.8g, 0.15mmol) 및 K₂CO₃(10.4g, 75mmol)의 혼합물을 아르곤하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 감압하에 DMF를 증발시키고, 잔사를 EtOAc(200mℓ)에 용해시켰다. 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조 상태로 농축시켰다. 잔사를 실리카 젤상 컬럼(석유 에테르/EtOAc 50:1)으로 정제하여 [6-(4-시아노-페닐)페리딘-2-일]카bam산 3급 부틸 에스테르(7.0g, 60%)를 수득하였다. ¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 8.02–8.07 (m, 2 H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.71–7.79 (m, 3 H), 7.37–7.44 (m, 2 H), 1.53 (s, 9 H).

[0628] 단계 b: [6-(4-아미노메틸-페닐)-페리딘-2-일]-카bam산 3급 부틸 에스테르

[0629] EtOH(500mℓ) 및 NH₃.H₂O(10mℓ) 중의 [6-(4-시아노-페닐)-페리딘-2-일]카bam산 3급 부틸 에스테르(7.0g, 24mmol), 라니 Ni(1.0g)의 혼탁액을 50℃에서 6시간 동안 H₂(50 psi.)하에 수소화시켰다. 촉매를 여과시키고, 여액을 건조 상태로 농축시켜 [6-(4-아미노메틸-페닐)-페리딘-2-일]-카bam산 3급 부틸 에스테르를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83–7.92 (m, 3H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.33–7.40 (m, 4 H), 3.92 (brs, 2 H), 1.53 (s, 9 H).

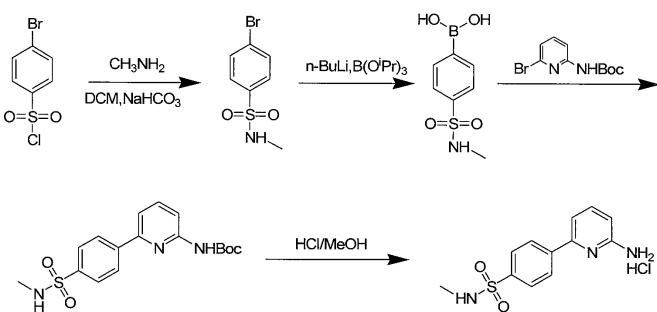
[0630] 단계 c: {6-[4-(메탄설포닐아미노-메틸)-페닐]-페리딘-2-일}카bam산 3급 부틸 에스테르

[0631] 디클로로메탄(50mℓ) 중의 [6-(4-아미노메틸-페닐)-페리딘-2-일]-카bam산 3급 부틸 에스테르(5.7g 19mmol) 및 Et₃N(2.88g, 29mmol)의 용액에 0℃에서 MsCl(2.7g, 19mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조 상태로 농축시켰다. 잔사를 DCM/석유 에테르(1:3)로 재결정화시켜 {6-[4-(메탄설포닐아미노-메틸)-페닐]-페리딘-2-일}카bam산 3급 부틸 에스테르(4.0g, 두 단계에 대하여 44%)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90–7.97 (m, 3 H), 7.75 (t, J = 8.4, 8.4 Hz, 1 H), 7.54–7.59 (m, 1 H), 7.38–7.44 (m, 3 H), 4.73 (br, 1 H), 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H).

[0632] 단계 d: N-(4-(6-아미노페리딘-2-일)벤질)메탄-설폰아미드(C-3)

[0633] HCl/MeOH(4M, 300mℓ) 중의 {6-[4-(메탄설포닐아미노-메틸)-페닐]-페리딘-2-일} 카bam산 3급 부틸 에스테르(11g, 29mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 건조 상태로 농축시켰다. 잔사를 여과하고, 에테르로 세척하여 N-(4-(6-아미노페리딘-2-일)벤질)메탄-설폰아미드(C-3)(7.6g, 80%)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.05 (br s, 1 H), 8.24 (br s, 2 H), 7.91–7.98 (m, 3 H), 7.70 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4.23 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.89 (s, 3 H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 278.0,

III. 4-(6-아미노페리딘-2-일)-N-메틸벤젠설폰아미드 하이드로클로라이드(C-4)



[0635]

[0636] 단계 a: 4-브로모-N-메틸-벤젠설폰아미드

[0637] 포화 수성 NaHCO₃(42g, 0.5mol), CH₂Cl₂(400mℓ) 및 메틸아민(51.7g, 0.5mol, 메탄올중 30%)의 혼합물에 CH₂Cl₂(100mℓ) 중의 4-브로모-벤젠설포닐 클로라이드(127g, 0.5mol)의 용액을 가하였다. 반응물을 20℃에서 밤새 교반하였다. 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 감압하에 용매를 증발시켜 4-브로모-N-메틸-벤젠설폰아미드(121g, 조 생성물)을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.64–7.74 (m, 4 H), 4.62–4.78 (m, 1 H), 2.65 (d, J = 5.4 Hz, 3 H).

[0638] 단계 b: 4-(*N*-메틸설파모일)페닐보론산

[0639] THF(200mℓ) 중의 4-브로모-*N*-메틸-벤젠 설폰아미드(24.9g, 0.1mol) 및 $B(O^iPr)_3$ (28.2g, 0.15mol)의 용액에 -70 ℃에서 n-BuLi(100mℓ, 0.25mol)를 가하였다. 혼합물을 0℃로 서서히 가온시킨 다음, 10% HCl 용액을 pH 3~4까지 가하였다. 수득한 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압하에 증발시켜 4-(*N*-메틸설파모일)페닐보론산(22.5g, 96%)을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 8.29 (s, 2 H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 2.36 (d, J = 5.1 Hz, 3 H).

[0640] 단계 c: 3급 부틸 6-(4-(*N*-메틸설파모일)페닐)파리딘-2-일카바메이트

[0641] DMF(125mℓ)와 H_2O (125mℓ) 중의 4-(*N*-메틸설파모일)페닐보론산(17.2g, 0.08mol)과 (6-브로모-파리딘-2-일)카밤산 3급 부틸 에스테르(21.9g, 0.08mol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$ (9.2g, 0.008mol) 및 K_2CO_3 (16.6g, 0.12mol)을 가하였다. 수득한 혼합물을 20℃에서 5분 동안 용액을 통하여 아르곤을 약하게 버블링하여 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 감압하에 증발시킨 다음, H_2O 로 투입하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압하에 증발시켜 3급 부틸 6-(4-(*N*-메틸설파모일)페닐)파리딘-2-일카바메이트(21g, 58%)를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0642] 단계 d: 4-(6-아미노파리딘-2-일)-*N*-메틸벤젠설퐴아미드 하이드로클로라이드

[0643] MeOH(10mℓ) 중의 3급 부틸 6-(4-(*N*-메틸설파모일)페닐)파리딘-2-일카바메이트(8.5g, 23.4mmol)의 용액에 실온에서 HCl/MeOH(2M, 50mℓ)를 가하였다. 혼탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체 생성물을 여과시켜 회수하고, MeOH로 세척하고, 건조시켜 4-(6-아미노파리딘-2-일)-*N*-메틸벤젠설퐴아미드 하이드로클로라이드(5.0g, 71%)를 수득하였다. 1H NMR (300 Hz, $DMSO-d_6$) δ 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.91-7.96 (m, 3 H), 7.58-7.66 (m, 1 H), 7.31-7.53 (m, 1 H), 7.27 (d, J = 6.6, 1 H), 6.97 (d, J = 9.0, 1 H), 2.43 (d, J = 4.8 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 264.0.

[0644] 다음 표의 화합물을 시판중이거나 위에서 기재한 카복실산 및 아민을 사용하여 위에서 기재한 바와 같이 합성하였다.

표 6

화학식 I의 예시적인 추가 화합물

화합물 번호	카복실산	아민
164	A-9	C-1
165	A-3	C-2
169	A-17	C-3
170	A-3	C-4
177	A-2	C-3
183	A-13	C-4
192	A-8	C-2
200	A-14	C-2
201	A-4	C-3
202	A-15	C-2
211	A-15	C-3
214	A-6	C-2
218	A-2	C-4
220	A-4	C-2
221	A-10	C-2
223	A-17	C-4
226	A-20	C-2
228	A-10	C-3
236	A-24	C-2
237	A-11	C-3
239	A-23	C-2
240	A-11	C-4
242	A-13	C-2
245	A-15	C-4
246	A-8	C-3
248	A-13	C-3
250	A-16	C-4
253	A-22	C-2
256	A-2	C-2
259	A-24	C-4
262	A-10	C-4
271	A-14	C-4
279	A-19	C-2
281	A-16	C-2
282	A-8	C-4
284	A-17	C-2
302	A-5	C-2
317	A-10	C-1
318	A-21	C-2
319	A-6	C-4
340	A-11	C-2
341	A-5	C-3
345	A-9	C-3
358	A-18	C-2
362	A-16	C-3
363	A-5	C-4

[0645]

화합물 번호	카복실산	아민
369	A-9	C-4
372	A-9	C-2
376	A-35	C-2
377	A-32	C-2
378	A-27	C-2
379	A-36	C-2
380	A-34	C-2
381	A-29	C-2
382	A-28	C-2
383	A-25	C-2
384	A-30	C-2
385	A-33	C-2
386	A-31	C-2
387	A-37	C-2
388	A-26	C-2
409	A-38	C-2
413	A-45	C-2

[0646]

[0647] 본 발명의 실시예에 대한 물리적 데이터를 표 7에 제시한다.

[0648] 표 1에 나타낸, 추가의 예시 화합물 164-388 또한 위에서 기재한 화합물에 대하여 예시한 적합한 출발 물질 및 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

표 7

예시 화합물의 물리적 데이터

화합물 번호	LCMS [M+H] ⁺	LCMS RT	NMR
1	416.3	2.39	
2	442.5	2.7	
3	427.1	4.1	
4	508.3	3.43	
5	423.3	3.72	
6	390.1	3.57	
7	402.5	2.96	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 1.21-1.29 (m, 2H), 1.62-1.68 (m, 2H), 3.05 (s, 6H), 6.06 (s, 2H), 6.86-6.97 (m, 3H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.76-7.82 (m, 3H), 7.86 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (br s, 1H)
8	444.5	3.09	
9	430.5	2.84	
10	375.3	3.39	
11	403.5	2.83	
12	390	3.14	
14	520.2	1.38	
15	387.3	3.71	
16	389.3	2.9	
17	403.5	3.33	
18	403.5	3.75	
19	387.1	3.76	
20	389	2.79	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN/ DMSO-d ₆) δ 1.15-1.23 (m, 2H), 1.56-1.61 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 2.5, 8.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H)
21	360	2.18	
22	387.3	3.77	
23	535.2	2.81	
24	464.1	2.35	1H-NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 8.40(s, 1H), 7.96 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.62 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 3.42 (m, 2H, 물과 중첩), 3.03 (m, J= 5.4 Hz, 2H), 2.98 (t, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).

[0649]

화합물 번호	LCMS [M+H] ⁺	LCMS RT	NMR
25	403	3.29	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN/DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.14-1.17 (m, 2H), 1.52-1.55 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 6.03 (s, 2H), 6.89-6.96 (m, 2H), 7.01-7.12 (m, 3H), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.05-8.11 (m, 2H), 8.39-8.41 (m, 1H)
26	393	3.88	
27	452.1	3.11	
28	427.1	4.19	
29	388.9	3.58	
30	375.3	2.95	
31	535.2	2.42	
32	359.1	3.48	
33	394.9	3.77	
34	360.3	2.96	
35	495.1	2.24	1H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.80 (m, 3H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.77 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.17 (m, J = 5.1 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.70 (q, J = 3.6 Hz, 2H), 1.19 (q, J = 3.6 Hz, 2H).
36	521.2	2.36	1H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.55 (m, 2H, 물과 중첩), 3.15 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.50 (dd, J = 7.2, 4.5 Hz, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.15 (dd, J = 6.9, 3.9 Hz, 2H).
37	452.3	3.38	
38	398	3.02	

[0650]

화합물 번호	LCMS [M+H] ⁺	LCMS RT	NMR
39	483.1	2.58	1H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10.01 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, 7.8 Hz, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.41 (d, J= 6 Hz, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).
40	393.1	3.89	
41	373.1	3.57	
42	421.1	3.33	
43	417.3	3.62	
44	401.2	1.26	
45	403.5	3.25	
46	437.3	3.19	
47	391.1	3.82	
48	384.3	3.74	
49	419.3	3.27	
50	437	3.02	
51	349	3.33	
52	373.1	3.58	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 1.17-1.20 (m, 2H), 1.58-1.61 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 6.01 (s, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04-7.06 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 4H), 7.79-7.89 (m, 2H), 8.10 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H)
53	387	3.62	
54	394.1	3.06	
55	419.3	2.92	
56	407.5	3.55	
57	388.9	2.91	
58	360.2	3.74	
59	417.3	3.64	
60	402.5	3.07	
61	387.1	3.84	
62	415.3	4.1	
63	384	3.35	
64	360.3	3.58	

[0651]

화합물 번호	LCMS [M+H] ⁺	LCMS RT	NMR
65	465.1	2.47	1H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.37 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.02 (m, 2H), 1.70 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 1.17 (q, J = 3.6 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
66	401	3.24	
67	393	3.88	
68	407.5	4.04	
69	377.1	3.26	
70	403.5	3.69	
71	472.3	3.02	
72	363	3.38	
73	449.3	3.4	
74	416.3	2.43	
75	373.1	3.69	
76	534.2	1.36	
77	491.2	2.7	
78	384.3	3.72	
79	388.3	2.32	
80	437.3	3.42	
81	373	3.51	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN/ DMSO-d ₆) δ 1.07-1.27 (m, 2H), 1.50-1.67 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 6.10 (s, 2H), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01-7.09 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.93-8.00 (m, 2H), 8.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H)
82	419	2.71	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 1.29-1.32 (m, 2H), 1.68-1.71 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.04 (s, 2H), 6.70-6.72 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 8.01 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.72 (br s, 1H)
83	417.3	3.41	
84	394.9	3.74	
85	401.3	3.97	
86	473.5	2.69	

[0652]

화합물 번호	LCMS [M+H] ⁺	LCMS RT	NMR
87	419.1	3.18	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 1.25-1.31 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.04 (s, 2H), 6.62-6.70 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (br s, 1H)
88	399	3.83	
89	401.3	3.62	
90	407.3	3.59	
91	505.2	2.88	
92	384	3.36	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 1.27-1.30 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 8.02-8.08 (m, 2H), 8.23 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.58 (br s, 1H)
93	402	2.73	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 1.16-1.24 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.95 (br s, 1H), 8.04-8.10 (m, 3H), 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H)
94	419.3	2.8	
95	403.3	2.98	
97	416.5	3.22	
98	421	3	
99	407.1	3.32	
100	389	2.83	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 1.21-1.26 (m, 2H), 1.60-1.65 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.03 (s, 2H), 6.89-6.94 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.36-7.62 (m, 3H), 8.12 (s, 2H), 8.36 (br s, 1H), 8.45-8.47 (m, 1H)

[0653]

화합물 번호	LCMS [M+H] ⁺	LCMS RT	NMR
101	388.9	3.27	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 1.22-1.24 (m, 2H), 1.61-1.63 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.04 (s, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04-7.12 (m, 4H), 7.34 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.37-8.39 (m, 1H)
102	401.3	3.77	
103	430.5	3.04	
104	388.3	2.32	
105	521.2	2.46	
106	393	3.63	
107	416	2.84	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN/ DMSO-d ₆) δ 1.13-1.22 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 6.08 (s, 2H), 6.90-6.95 (m, 1H), 7.01-7.09 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.64 (s, 1H)
108	403.3	3.07	
109	349.1	3.29	
110	389.2	3.15	
111	521.2	2.27	
112	394	3.82	
113	407.5	3.3	
114	417.1	3.17	
115	398.1	3.22	
116	394	3.1	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 1.18-1.26 (m, 2H), 1.59-1.64 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 7.40 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H), 8.26 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H)
117	363.3	3.48	
118	374.3	3.54	
119	494.3	3.59	
120	505.2	2.9	
121	374.3	2.55	
122	417.3	3.63	
123	389.3	3.47	
124	417.1	3.29	

화합물 번호	LCMS [M+H] ⁺	LCMS RT	NMR
125	417.3	3.08	
126	427.3	3.89	
127	535.2	2.76	
128	386.9	3.67	
129	377.1	3.67	
130	389.1	3.4	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 1.22-1.24 (m, 2H), 1.61-1.63 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.05 (s, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07-8.17 (m, 3H), 8.48-8.48 (m, 1H)
131	407.3	3.49	
132	419	3.09	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 1.17-1.25 (m, 2H), 1.57-1.64 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 6.04 (s, 2H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 7.35 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 8.07-8.14 (m, 3H)
133	431.3	3.27	
135	417.3	3.81	
136	535.2	2.75	
137	403.5	3.35	
138	432.5	2.76	H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 1.30-1.35 (m, 2H), 1.69-1.74 (m, 2H), 3.09 (s, 6H), 4.05 (s, 3H), 6.04 (s, 2H), 6.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (t, J = 8.3 Hz, 1H)
139	421.1	2.71	
140	416.5	2.92	
141	410	2.83	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 1.28-1.37 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.91-6.97 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.82 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.58-8.65 (m, 2H), 8.82 (br s, 1H), 8.94 (d, J = 6.2 Hz, 1H)
142	349.3	3.33	
143	373.1	3.68	
144	535.2	2.33	
145	390.3	3.4	

[0655]

화합물 번호	LCMS [M+H] ⁺	LCMS RT	NMR
146	386.9	3.72	
147	419.1	3.13	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 1.23-1.26 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.04 (s, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 3H), 7.17-7.19 (m, 2H), 8.06-8.15 (m, 2H), 8.38 (br s, 1H), 8.45-8.46 (m, 1H)
148	393.1	3.72	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 1.20-1.27 (m, 2H), 1.58-1.67 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 8.07 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H)
149	458.5	2.42	
150	403.5	3.04	
151	452.3	3.44	H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.30-1.36 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 6.04 (s, 2H), 6.93 (dd, J = 0.8, 7.5 Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 0.8, 7.7 Hz, 1H), 8.00-8.02 (m, 2H), 8.08-8.12 (m, 3H), 8.19-8.23 (m, 1H)
152	403	2.97	
153	359.1	3.36	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 1.24-1.26 (m, 2H), 1.62-1.65 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.63-7.66 (m, 2H), 8.10-8.16 (m, 2H), 8.33 (br s, 1H), 8.48-8.48 (m, 1H)
154	395.1	3.34	
155	393	3.7	
156	390.2	3.7	
157	403.5	3.33	
158	390.2	3.58	
159	493.2	2.85	
160	411.3	3.94	
161	419.1	3.2	
162	488.1	3.62	
163	438.1	3	
164	314.1	3.38	
165	538.5	3.28	
166	466.1	2.9	
167	429.3	2.95	

화합물 번호	LCMS [M+H] ⁺	LCMS RT	NMR
168	526.3	3.189189	
169	498.3	3.7	
170	468.3	3.27	
171	444.5	2.24	
172	551.1	2.849824	
173	377	3.7	
174	493.9	2.69	
175	517.9	3.423179	
176	522.3	3.49262	
177	502.1	3.43	
178	549.1	2.906129	
179	480.1	2.51	
180	520.3	4.295395	
181	488.2	3.07	
182	535.1	3.267469	
183	436.3	3.62	
184	496.3	3.265482	
185	403.5	2.88	
186	420.9	2.86	
187	444.3	2.39	
188	417.3	2.24	
189	466.1	2.88	
190	438.1	2.39	
191	401.1	3.44	
192	552.3	3.18	
193	452.3	2.55	
194	415	4	
195	479.1	1.08	
196	430.5	2.34	
197	512.3	2.961206	
198	444.5	2.75	H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.11-1.19 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 6.08 (s, 2H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H)
199	540.3	3.18	
200	520.3	3.79	
201	452.3	3.22	
202	536.5	3.63	
203	509.1	2.82	
204	444.5	2.5	
205	524.3	3.48	
206	407.5	3.6	
207	452.1	2.62	

[0657]

화합물 번호	LCMS [M+H] ⁺	LCMS RT	NMR
208	520.3	4.06	
209	416.1	2.3	
210	452.3	2.8	H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.11-1.19 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 2.31 (s, 6.08 (s, 2H), 6.96-7.07 (m, 2H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H)
211	480.3	3.33	
212	521.1	3.23	
213	415.3	3.4	
214	562.3	3.71	
215	403.3	2.67	
216	421.1	2.91	
217	387.1	2.89	
218	488.3	3.73	
219	403.7	2.43	
220	508.5	3.46	
221	508.3	3.46	
222	401.1	2.76	
223	484.5	3.95	
224	407.5	3.23	
225	401.2	3.49	
226	608.3	3.58	
227	417.1	2.24	
228	452.3	3.21	
229	407.1	3.08	
230	401.3	2.68	
231	389.1	2.36	
232	481.9	3.155919	
233	535.9	3.58	
234	551.1	2.90	
235	415.3	3.71	H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.12-1.17 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.47-1.51 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.92 (septet, J = 6.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H)
236	540.3	3.85	
237	456.5	3.35	
238	416.5	2.35	
239	529.3	2.29	

[0658]

화합물 번호	LCMS [M+H] ⁺	LCMS RT	NMR
240	442.3	3.57	
241	466.3	3.5	
242	506.3	3.67	
243	403.3	2.69	
244	534.3	3.93	
245	466.3	3.6	
246	496.3	2.9	
247	458.5	2.3	
248	450.3	3.01	
249	565.2	2.89	
250	480.5	3.74	
251	452.1	1.07	
252	389.1	2.82	
253	530.3	2.8	
254	466.1	1.06	
255	488.2	3.05	
256	558.3	3.46	
257	407.5	3.27	
258	430.5	2.66	H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.12-1.18 (m, 2H), 1.47-1.54 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 6.08 (s, 2H), 6.96-7.07 (m, 2H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.50-8.51 (m, 1H)
259	470.3	3.82	
260	403.1	2.27	
261	549.1	3.39	
262	438.1	3.43	
263	403.3	2.8	
264	407.1	3.04	
265	430.5	2.18	
266	403.3	2.96	
267	531.9	2.81	
268	496.3	3.24	
269	373.5	2.76	
270	520.3	4.21	
271	450.3	3.77	
272	403.2	1.09	
273	543.1	2.89	
274	417.3	2.26	
275	527.9	3.91	
276	510.3	3.37	
277	403.1	2.2	

[0659]

화합물 번호	LCMS [M+H] ⁺	LCMS RT	NMR
278	430.5	2.68	H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.12-1.19 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 6.08 (s, 2H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.50 (q, J = 4.5 Hz, 1H)
279	536.5	3.19	
280	480.3	3.25	
281	550.5	3.78	
282	482.5	3.15	
283	416.3	2.58	
284	554.3	3.99	
285	546.3	2.87	
286	416.1	2.29	
287	443	4.02	
288	466.3	2.76	
289	373.1	2.84	
290	429.3	3	
291	403.1	2.24	
292	479.2	2.49	
293	417.3	2.65	
294	403.5	2.39	
295	416.3	2.61	H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.14-1.18 (m, 2H), 1.46-1.54 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 6.08 (s, 2H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.87-7.91 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.39 (s, 1H)
296	387.1	3.09	
297	430.2	2.38	
298	403.2	2.72	
299	387.3	2.86	
300	387.3	3.03	
301	403.5	2.44	
302	508.3	3.45	
303	417.3	2.58	
304	549.1	3.35	
305	429.5	3.01	
306	492.3	3.81	
307	512.3	2.97	
308	415.3	2.85	
309	444.5	2.75	

[0660]

화합물 번호	LCMS [M+H] ⁺	LCMS RT	NMR
310	430.5	2.41	
311	534.3	3.92	
312	492.3	3.99	
313	387.3	2.84	
314	430.5	2.37	
315	387	1.12	
316	526.3	3.08	
317	344.2	3.35	
318	536.5	3.17	
319	492.3	3.69	
320	430.2	2.38	
321	452.3	2.55	
322	387.1	2.6	
323	387.1	3.01	
324	402.5	2.14	
325	531.9	3.83	
326	444.5	2.5	
327	403.3	2.83	
328	401.1	3.48	
329	415.3	3.36	
330	522.3	4.14	
331	387.1	3.01	
332	505.9	4.06	
333	417.1	2.58	
334	403.5	2.92	
335	520.3	4.22	
336	510.3	3.36	
337	401.1	2.73	
338	479.9	3.44	
339	508.3	3.83	
340	512.5	3.6	
341	452.3	3.15	
342	540.3	3.07	
343	480.3	3	
344	526.3	3.15	
345	422.1	3.21	
346	415	4.05	
347	523.1	3.10	
348	416.3	1.87	
349	438.1	2.4	
350	402.5	2.18	
351	373.1	3.08	
352	415.7	3.13	
353	420.9	2.9	
354	407.3	3.03	
355	480.3	2.96	
356	452.3	2.47	
357	466.3	2.63	

[0661]

화합물 번호	LCMS [M+H] ⁺	LCMS RT	NMR
358	536.5	3.26	
359	402.1	2.2	
360	510.3	3.42	
361	407	3.11	
362	494.5	3.45	
363	438.1	3.42	
364	535.9	3.44	
365	402.1	2.21	
366	565.2	3.01	
367	403.5	2.36	
368	444.5	2.97	
369	408.5	3.43	
370	403.3	2.45	
371	430.5	2.43	
372	478.3	3.47	
373	524.3	3.50	
374	466.3	2.35	
375	416.5	2.36	
376	552.3	3.42	
377	524.5	3.17	
378	538.5	3.07	
379	528.3	3.33	
380	548.3	3.75	
381	526.3	3.46	
382	520.5	3.48	
383	518.1	3.55	
384	542.3	3.59	
385	550.5	3.69	
386	524.3	3.15	
387	522.5	3.78	
388	542.2	3.6	
389	467.3	1.93	
390	469.3	1.99	
391	507.5	2.12	
392	453.5	1.99	
393	487.3	2.03	
394	483.5	1.92	
395	441.3	4.33	
396	453.3	1.93	
397	439.5	1.94	
398	471.3	2	
399	537.5	2.1	
400	525.3	2.19	
401	453.5	1.96	
402	483.3	1.87	
403	457.5	1.99	
404	469.5	1.95	
405	471.3	1.98	

[0662]

화합물 번호	LCMS [M+H] ⁺	LCMS RT	NMR
406	525.3	2.15	
407	439.4	1.97	
408	525.1	2.14	
409	618.7	3.99	
410	374.5	2.46	
411	507.5	2.14	
412	390.1	3.09	
413	552.3	4.04	
414	457.5	2.06	
415	521.5	2.14	
416	319	3.32	
417	471.3	1.96	
418	417.3	1.75	
419	473.3	2.04	
420	389.3	2.94	
421	457.5	1.99	
422	467.3	1.96	

[0663]

[0664] 검정

[0665] 화합물의 ΔF508-CFTR 보정 특성의 검출 및 측정에 대한 검정

[0666] JJ. 화합물의 ΔF508-CFTR 조정 특성을 검정하기 위한 막 전위 광학법

광학적 막 전위 검정은 전압/철 탐침 판독기(VIPR)와 같은 형광 변화 측정 기구[참조: Gonzalez, J. E., K. Oades, et al. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" Drug Discov Today 4(9): 431-439]와 함께 문헌[참조: Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J 69(4): 1272-80, 및 Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4(4): 269-77]에 기재된 전압 감응성 FRET 센서를 사용하였다.

[0668] 이러한 전압 감응성 검정은 막 가용성, 전압 감응성 염료인 DiSBAC₂(3)와 형광 인지질인 CC2-DMPE(혈장 막의 외부 리플릿에 부착되고 FTET 공여자로서 작용한다) 사이의 형광 공명 에너지 전달(FRET) 변화를 기초로 한다. 막 전위(V_m)의 변화는 음으로 하전된 DiSBAC₂(3)를 혈장 막을 가로질러 재분배시키고 CC2-DMPE로부터의 에너지 전달 양이 변화하게 한다. 형광 방사의 변화를, 96-웰 또는 384-웰 마이크로역가 플레이트에서 세포-기초된스크린을 수행하도록 고안된 통합된 액체 핸들러 및 형광 검출기인 VIPR™ II를 사용하여 모니터링하였다.

1. 보정 화합물의 확인

ΔF508-CFTR과 관련된 트래픽킹 결합을 보정하는 소분자를 확인하기 위해, 단일-첨가 HTS 검정 포맷을 개발하였다. 세포를 시험 화합물의 존재 또는 부재(음성 대조군) 하에 37°C에서 16시간 동안 혈청 비함유 배지에서 배양하였다. 양성 대조군으로서, 384-웰 플레이트에 도말된 세포를 ΔF508-CFTR을 "온도-보정"하기 위해 27°C에서 16시간 동안 배양하였다. 이어서, 세포를 용액(Krebs Ringers)으로 3회 세정하고, 전압 감응성 염료와 함께 로딩하였다. ΔF508-CFTR를 활성화시키기 위해, 10 μM 포르스콜린 및 CFTR 포텐시에이터(potentiator), 제니스테인(20 μM)을 각각의 웰에 Cl⁻ 비함유 배지와 함께 가하였다. Cl⁻ 비함유 배지의 첨가는 ΔF508-CFTR 활성화에 반응하여 Cl⁻ 유출을 증진시켰으며, 생성된 막 탈분극을 FRET-기초된 전압-센서 염료를 사용해 광학적으로 모니터링하였다.

2. 포텐시에이터 화합물의 확인

ΔF508-CFTR의 포텐시에이터를 확인하기 위해, 이중-첨가 HTS 검정 포맷을 개발하였다. 제 1 첨가 동안 시험 화합물의 존재 또는 부재 하에 Cl⁻ 비함유 배지를 각각의 웰에 가하였다. 22초 후, 2 내지 10 μM 포르스콜린을 포함하는 Cl⁻ 비함유 배지의 제 2 첨가물을 첨가해 ΔF508-CFTR를 활성화시켰다. 상기한 첨가 후 세포의 Cl⁻ 농도는 28 mM이었으며, 이는 ΔF508-CFTR 활성화에 반응하여 Cl⁻ 유출을 증진시켰으며, 생성된 막 탈분극화는 FRET-기초된 전압-센서 염료를 사용하여 광학적으로 모니터링하였다.

3. 용액

[0674] 욕액 #1: (mM) NaCl 160, KCl 4.5, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH 7.4(NaOH 사용).

[0675] 클로라이드 비함유 욕액: 욕액 #1 중의 클로라이드 염을 글루코네이트 염으로 치환.

[0676] CC2-DMPE: DMSO 중에 10mM 스톡 용액으로 제조하여 -20°C에서 저장.

[0677] DiSBAC₂(3): DMSO 중에 10mM 스톡으로 제조하여 -20°C에서 저장.

4. 세포 배양

[0678] 4. 세포 배양

[0679] $\Delta F508-CFTR$ 를 안정적으로 발현하는 NIH3T3 마우스 섬유아세포를 막 전위의 광학 측정에 사용하였다. 세포를 175cm² 배양 플라스크 중의 2mM 글루타민, 10% 태아 소 혈청, 1×NEAA, β -ME, 1×pen/strep 및 25mM HEPES으로 보충된 둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's modified Eagle's medium)에서 5% CO₂ 및 90% 습도 하에 37°C에서 유지하였다. 모든 광학 검정을 위해, 세포를 384-웰 마트리겔-코팅된 플레이트에 30,000/웰로 시딩하고, 2시간 동안 37°C에서 배양한 후, 포텐시에이터 검정을 위해 24시간 동안 27°C에서 배양하였다. 보정 검정을 위해, 세포를 16 내지 24 시간 동안 화합물의 존재 또는 부재 하에 27°C 또는 37°C에서 배양하였다.

화합물의 $\Delta F508-CPTR$ 조절 특성을 검정하기 위한 전기생리학적 검정1. 유성(Ussing) 챔버 검정

[0680] 화합물의 $\Delta F508-CPTR$ 조절 특성을 검정하기 위한 전기생리학적 검정

[0681] 1. 유성(Ussing) 챔버 검정

[0682] 광학 검정에서 확인된 챔버 실험은 $\Delta F508-CFTR$ 조정제를 더욱 특징짓기 위해 $\Delta F508-CFTR$ 를 발현하는 분극화된 상피 세포에서 유성 챔버 실험을 수행하였다. 코스타 스냅웰(Costar Snapwell) 세포 배양 삽입물에서 성장된 FRT ^{$\Delta F508-CFTR$} 상피 세포를 유성 챔버(Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA)에 놓고, 전압-클램프 시스템(Voltage-clamp System: Department of Bioengineering, University of Iowa, IA, and, Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA)을 사용하여 단층을 연속해서 단락-순환시켰다. 경피 저항을 2-mV 펄스를 인가하여 측정하였다. 이러한 조건 하에서, FRT 상피는 4K Ω /CM² 이상의 저항을 나타내었다. 이 용액을 27°C로 유지시키고, 공기로 버블링하였다. 전극 오프셋 전위 및 유체 저항을 세포 비함유 삽입물을 사용하여 보정하였다. 이러한 조건하에서, 전류는 첨단 막에서 발현된 $\Delta F508-CFTR$ 을 통한 Cl⁻의 유동을 반영한다. MP100A-CE 인터페이스 및 AcqKnowledge 소프트웨어(v3.2.6; BIOPAC Systems, Santa Barbara, CA)를 사용하여 I_{sc}를 디지털화하여 수득하였다.

2. 보정 화합물의 확인

[0683] 2. 보정 화합물의 확인

[0684] 통상의 프로토콜에 따라 첨막 Cl⁻ 농도 구배에 대해 기저측부를 이용하였다. 이러한 구배를 설정하기 위해, 기저측 막에 정상 링거를 사용하고, 정점 NaCl을 등몰량의 나트륨 글루코네이트(NaOH로 pH 7.4로 적정)로 대체하여 상피를 가로질러 큰 Cl⁻ 농도 구배를 만들었다. 모든 실험은 온전한 단층으로 수행하였다. $\Delta F508-CFTR$ 을 완전히 활성화시키기 위해, 포르스콜린(10 μ M) 및 PDE 억제제 IBMX(100 μ M)을 가하고, CFTR 포텐시에이터, 제니스테인(50 μ M)을 첨가하였다.

[0685] 다른 세포 유형에서 관측되는 바와 같이, $\Delta F508-CFTR$ 를 안정적으로 발현하는 FRT 세포를 젖은에서 배양하면 혈장 막에서의 CFTR의 기능적 밀도가 증가한다. 보정 화합물의 활성을 측정하기 위해서, 세포를 37°C에서 24시간 동안 10 μ M 시험 화합물과 배양하고, 기록하기 전에 3회 세척하였다. 화합물 처리된 세포에서의 cAMP- 및 제니스테인 매개된 I_{sc}를 27°C 및 37°C 대조군에 대해 표준화하고, 활성%로 나타내었다. 보정 화합물과 함께 세포를 예비배양한 결과 37°C 대조군과 비교하여 cAMP- 및 제니스테인 매개된 I_{sc}가 상당히 증가하였다.

3. 포텐시에이터 화합물의 확인

[0686] 3. 포텐시에이터 화합물의 확인

[0687] 통상의 프로토콜에 따라 첨막 Cl⁻ 농도 구배에 대해 기저측부를 이용하였다. 이러한 구배를 설정하기 위해, 기저측 막에 정상 링거를 사용하고, 니스타틴(360 μ g/ml)으로 투과적이도록 하며, 정점 NaCl을 등몰량의 나트륨 글루코네이트(NaOH로 pH 7.4로 적정)로 대체하여 상피를 가로질러 큰 Cl⁻ 농도 구배를 만들었다. 모든 실험은 니스타틴 투과처리 30분 후에 수행하였다. 포르스콜린(10 μ M) 및 모든 시험 화합물을 세포 배양 삽입물의 양측에 가하였다. 추정 $\Delta F508-CFTR$ 포텐시에이터의 효능을 공지된 포텐시에이터인 제니스테인의 효능과 비교하였다.

4. 용액

- [0689] 기저측 용액(mM): NaCl(135), CaCl₂(1.2), MgCl₂(1.2), K₂HPO₄(2.4), KHPO₄(0.6), N-2-하이드록시에틸피페라진-N'-2-에탄설휠산(HEPES)(10), 및 멕스트로즈(10). 당해 용액을 NaOH로 pH 7.4로 적정하였다.
- [0690] 정점 용액 (mM): NaCl을 Na 글루코네이트(135)로 대체하는 것을 제외하고는 기저측 용액과 동일.

5. 세포 배양물

- [0692] $\Delta F508-CFTR$ (FRT $^{\Delta F508-CFTR}$)를 발현하는 FRT(Fisher rat epithelial) 세포를 광학 검정으로부터 확인된 추정된 $\Delta F508-CFTR$ 조정제에 대한 유생 챔버 시험에 사용하였다. 세포를 코스타 스냅웰 세포 배양 삽입물 상에서 배양하고 5% 태아 송아지 혈청, 100U/ml 폐니실린 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신으로 보충된 쿤 변형 햄 F-12 배지 (Coon's modified Ham's F-12 medium)에서 37°C 및 5% CO₂ 하에 5일 동안 배양하였다. 화합물의 포텐시에이터 활성을 특징짓는데 사용하기 전에, 세포를 16 내지 48시간 동안 27°C에서 배양하여 $\Delta F508-CFTR$ 를 보정하였다. 보정 화합물의 활성을 측정하기 위해, 세포를 24시간 동안 화합물의 존재 또는 부재 하에 27°C 또는 37°C에서 배양하였다.

6. 전체 세포 기록

- [0694] $\Delta F508-CFTR$ 를 안정적으로 발현하는 온도- 및 시험 화합물-보정된 NIH3T3 세포에서의 거시적 $\Delta F508-CFTR$ 전류 ($I_{\Delta F508}$)를 구명난-폐치, 전체 세포 기록을 이용하여 모니터링하였다. 간단히 설명하면, $I_{\Delta F508}$ 의 전압-클램프 기록을 Axopatch 200B 폐치-클램프 증폭기(Axon Instruments Inc., Foster City, CA)를 사용하여 실온에서 수행하였다. 모든 기록은 10kHz의 샘플링 주파수 및 1kHz에서 여과되는 낮은 통과(low-pass)에서 얻었다. 피펫은 세포 내 용액으로 충전되었을 때 5 내지 6M Ω 의 저항을 나타내었다. 이러한 기록 조건 하에서, 실온에서 Cl⁻(E_{Cl})에 대해 계산된 역전위는 -28mV였다. 모든 기록은 20G Ω 초과의 실 저항(seal resistance) 및 15M Ω 미만의 시리즈 저항을 가졌다. 폴스 발생, 자료 축적 및 분석은 Clampex 8 (Axon Instruments Inc.)과 함께 Digidata 1320 A/D 인터페이스를 갖춘 PC를 사용하여 수행하였다. 욕(bath)은 염수를 250 μ l 미만으로 포함하며 중력-구동 관류 시스템을 이용하여 2ml/min의 속도로 연속적으로 관류시켰다.

7. 보정 화합물의 확인

- [0696] 혈장 막에서 기능성 $\Delta F508-CFTR$ 의 밀도를 증가시키기 위한 보정 화합물의 활성을 측정하기 위해, 본 발명자들은 상술된 천공 폐치 기록 기술을 사용하여 보정 화합물로 24시간 처리한 후 전류 밀도를 측정하였다. $\Delta F508-CFTR$ 를 완전히 활성화시키기 위해, 10 μ M 포르스콜린 및 20 μ M 제니스테인을 세포에 가하였다. 본 발명자의 기록 조건 하에서, 27°C에서 24시간 배양한 후 전류 밀도는 37°C에서 24시간 배양한 후 관측된 전류 밀도보다 높았다. 이러한 결과는 혈장 막에서 $\Delta F508-CFTR$ 의 밀도에 대한 저온 배양의 공지된 영향과 일치한다. CFTR 전류 밀도에 대한 보정 화합물의 영향을 측정하기 위해서, 세포를 37°C에서 24시간 동안 10 μ M 시험 화합물과 함께 배양하고, 전류 밀도를 27°C 및 37°C 대조군(활성%)과 비교하였다. 기록하기 전에, 세포를 세포 외 기록 배지로 3회 세척하여 잔류하는 시험 화합물을 제거하였다. 10 μ M 보정 화합물과 예비배양한 결과 37°C 대조군에 비해 cAMP- 및 제니스테인 의존적 전류가 상당히 증가하였다.

8. 포텐시에이터 화합물의 확인

- [0698] $\Delta F508-CFTR$ 포텐시에이터가 $\Delta F508-CFTR$ 를 안정적으로 발현하는 NIH3T3 세포에서 거시적 $\Delta F508-CFTR$ Cl⁻ 전류 ($I_{\Delta F508}$)를 증가시키는 능력을 천공 폐치 기록 기술을 이용하여 조사하였다. 광학 검정으로부터 확인된 포텐시에이터는 광학 검정에서 관측된 것과 유사한 효능 및 효율로 $I_{\Delta F508}$ 를 용량 의존적으로 증가시켰다. 조사된 모든 세포에서, 포텐시에이터 적용 전 및 동안 역전위가 약 -30mV(계산된 E_{Cl}: -28 mV)이었다.

9. 용액

[0699] 세포 내 용액(mM): Cs-아스파테이트(90), CsCl(50), MgCl₂(1), HEPES(10) 및 240μg/ml 암포테리신-B(pH 7.35: CsOH로 조절).

[0700] 세포 외 용액(mM): N-메틸-D-글루카민(NMDG)-Cl(150), MgCl₂(2), CaCl₂(2), HEPES(10)(pH 7.35: HCl로 조절).

10. 세포 배양

[0703] ΔF508-CFTR를 안정적으로 발현하는 NIH3T3 마우스 섬유아세포를 전체 세포 기록에 사용하였다. 세포를 175cm² 배양 플라스크 중의 2mM 글루타민, 10% 태아 소 혈청, 1×NEAA, β-ME, 1×pen/strep 및 25mM HEPES으로 보충된 둘베코 변형 이글 배지에서 5% CO₂ 및 90% 습도하에 37°C에서 유지하였다. 전체 세포 기록을 위해, 2,500 내지 5,000개의 세포를 폴리-L-리신-코팅된 유리 커버슬립에 시딩하고, 포텐시에이터의 활성을 시험하기 전에 27°C에서 24 내지 48시간 동안 배양하고; 37°C에서 보정제의 활성을 측정하기 위하여 보정 화합물의 존재 또는 부재하에 배양하였다.

11. 단일 채널 기록

[0705] NIH3T3 세포에서 안정적으로 발현되는 온도 보정된 ΔF508-CFTR의 단일-채널 활성 및 포텐시에이터 화합물의 활성을 절개된 역 (inside-out) 막 패치를 사용하여 관찰하였다. 간단히 설명하면, 단일-채널 활성의 전압-클램프 기록을 Axopatch 200B 패치-클램프 증폭기(Axon Instruments Inc.)를 사용하여 실온에서 수행하였다. 모든 기록은 10kHz의 샘플링 주파수 및 400Hz에서 여과된 낮은 통과에서 얻었다. 패치 퍼펫은 Corning Kovar Sealing #7052 유리(World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL)로부터 제작되었으며, 세포외 용액으로 충전시 저항이 5 내지 8MΩ이었다. 절개 후, 1mM Mg-ATP, 및 75nM cAMP 의존적 단백질 키나제, 촉매적 아단위 (PKA; Promega Corp. Madison, WI)를 가해 ΔF508-CFTR를 활성화시켰다. 채널 활성을 안정화시킨 후, 패치를 중력-구동 마이크로관류 시스템을 이용하여 관류시켰다. 유입물을 패치에 인접하게 위치시켜 1 내지 2초 내에 완전히 용액을 교환시켰다. 신속한 관류 동안 ΔF508-CFTR 활성을 유지시키기 위해, 비특이적 포스파타제 억제제 F⁻(10mM NaF)를 욕액에 가하였다. 이러한 기록 조건 하에서, 채널 활성은 패치 기록(60분 이하) 동안 내내 일정하게 유지되었다. 세포내 용액으로부터 세포외 용액으로 이동하는 양전하(반대 방향으로 음이온 이동)에 의해 생성된 전류는 포지티브 전류로 나타낸다. 퍼펫 전위(V_p)는 80mV로 유지되었다.

[0706] 2개 이하의 활성 채널을 포함하는 막 패치로부터 채널 활성을 분석하였다. 실험 과정 동안 동시 개방의 최대 수가 능동 채널의 수를 결정하였다. 단일-채널 전류 크기를 측정하기 위해, 120초의 ΔF508-CFTR 활성으로부터 기록된 자료를 100 Hz에서 "오프-라인" 여과하고, Bio-Patch Analysis software(Bio-Logic Comp. France)을 사용하여 멀티가우시안(multigaussian) 함수로 피팅되는 전체-포인트 크기 히스토그램을 제작하는데 사용하였다. 총 미시적 전류 및 Po (open probability)를 120초의 채널 활성으로부터 측정하였다. Po는 Bio-Patch software을 이용하거나 관계식 Po = I/i (N)[I: 평균 전류, i: 단일-채널 전류 크기, N: 패치내 활성 채널의 수]로부터 결정되었다.

12. 용액

[0708] 세포외 용액(mM): NMDG(150), 아스파트산(150), CaCl₂(5), MgCl₂(2) 및 HEPES(10)(pH 7.35: 트리스 염기로 조절).

[0709] 세포내 용액(mM): NMDG-Cl(150), MgCl₂(2), EGTA(5), TES(10) 및 트리스 염기(14)(pH 7.35: HCl로 조절).

13. 세포 배양

[0711] ΔF508-CFTR를 안정적으로 발현하는 NIH3T3 마우스 섬유아세포를 절개된-막 패치-클램프 기록에 사용하였다. 세포를 175cm² 배양 플라스크 중의 2mM 글루타민, 10% 태아 소 혈청, 1×NEAA, β-ME, 1×pen/strep 및 25mM

HEPES으로 보충된 둘베코 변형 이글 배지에서 5% CO₂ 및 90% 습도 하에 37°C에서 유지하였다. 단일 채널 기록을 위해, 2,500 내지 5,000개의 세포를 폴리-L-리신-코팅된 커버슬립에 시딩하고, 사용 전에 27°C에서 24 내지 48시간 동안 배양하였다.

[0712] 표 1의 예시된 화합물은 위에서 기재한 검정을 사용하여 측정한 바와 같이 약 100nM 내지 20mM의 범위의 활성을 갖는다. 표 1의 예시된 화합물은 위에서 기재한 검정을 사용하여 측정한 바와 같이 충분히 유효한 것으로 밝혀진다.

[0713] 기타 양태

[0714] 본 발명을 이의 상세한 설명과 관련하여 설명하였지만, 선행 기재 사항은 본 발명을 예시하려는 것이고 본 발명의 영역을 제한하려는 것이 아니며, 이는 첨부한 청구의 범위로 한정됨을 이해하여야 한다. 기타 측면, 이점 및 개질은 다음 청구의 범위 내에 존재한다.