



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0094559  
(43) 공개일자 2014년07월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 471/12* (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7013668
- (22) 출원일자(국제) 2012년10월19일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년05월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/060971
- (87) 국제공개번호 WO 2013/059559  
국제공개일자 2013년04월25일
- (30) 우선권주장  
61/549,784 2011년10월21일 미국(US)  
61/692,431 2012년08월23일 미국(US)

- (71) 출원인  
글락소스미스클라인 엘엘씨  
미국 엘라웨어 카운티 오브 뉴 캐슬 월밍턴 스위트 400 센터빌 로드 2711 코포레이션 서비스 컴파니 (우: 19808)
- (72) 발명자  
반카, 안나, 린지  
미국 27709 노스캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스 13398 파이브 무어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인 (내)  
버로우스, 에릭, 그레고리  
미국 27709 노스캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스 13398 파이브 무어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인 (내)  
(뒷면에 계속)

- (74) 대리인  
특허법인 남앤드남

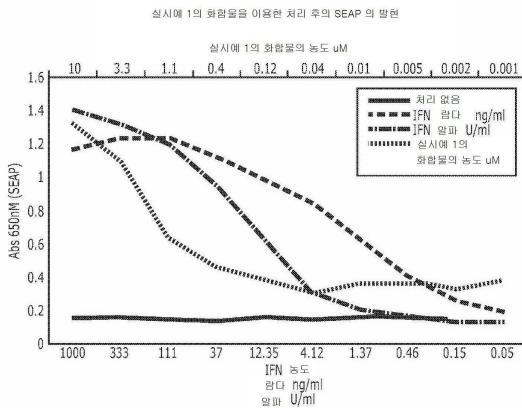
전체 청구항 수 : 총 67 항

(54) 발명의 명칭 선천 면역 반응을 증강시키기 위한 화합물 및 방법

**(57) 요약**

바이러스 감염을 치료하기 위한 특정 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 이들의 약학적 조성물, 이들의 제조 방법, 및 이들의 용도가 제공된다. 본 발명은 숙주의 면역 반응의 증강자로 작용하는 화합물에 관한 것이다. 상기 화합물은 상기 단백질 중 하나 이상의 발현 및/또는 활성을 상향조절함으로써 보다 나은 바이러스 방어 및/또는 치료를 발생시키는 것으로 생각된다.

**대 표 도**



(72) 발명자

**보티안츠키, 앤노스**

미국 27709 노스캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스 13398 파이브 무어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인 (내)

**카탈라노, 존, 조지**

미국 27709 노스캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스 13398 파이브 무어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인 (내)

**챈, 웨니, 후앙**

미국 27709 노스캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스 13398 파이브 무어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인 (내)

**딕슨, 해밀턴, 디.**

미국 27709 노스캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스 13398 파이브 무어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인 (내)

**가르틀랜드, 마가렛, 제이.**

미국 27709 노스캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스 13398 파이브 무어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인 (내)

**하마타케, 로버트**

미국 27709 노스캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스 13398 파이브 무어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인 (내)

**호프랜드, 한스**

미국 27709 노스캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스 13398 파이브 무어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인 (내)

---

**케이처, 제씨, 다니엘**

미국 27709 노스캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스 13398 파이브 무어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인 (내)

**무어, 크리스토퍼, 브룩스**

미국 27709 노스캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스 13398 파이브 무어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인 (내)

**샷웰, 존, 브래드포드**

미국 27709 노스캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스 13398 파이브 무어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인 (내)

**톨란트, 매튜, 데이비드**

미국 27709 노스캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스 13398 파이브 무어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인 (내)

**테리언, 장-필립**

미국 27709 노스캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스 13398 파이브 무어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인 (내)

**유, 시현**

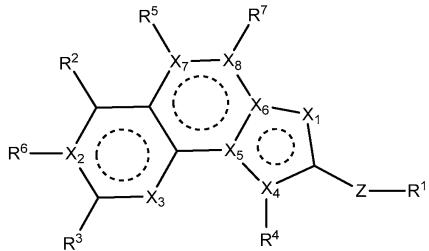
미국 27709 노스캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스 13398 파이브 무어 드라이브 글로벌 페이턴츠 글락소스미스클라인 (내)

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 (I)에 따른 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

(I)



상기 식에서,

$X_1$ ,  $X_4$ ,  $X_7$ , 및  $X_8$ 은 독립적으로 N, NH, S, O, C, CH, 또는  $\text{CH}_2$ 로부터 선택되고;

$X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_5$ , 및  $X_6$ 은 독립적으로 N, C, 또는 CH로부터 선택되고;

Z는 결합,  $-\text{C}(\text{O})$ , 또는  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 알킬렌으로부터 선택되고;

$R^1$ 은 수소,  $-\text{R}^{12}$ ,  $-\text{R}^{14}$ ,  $-\text{R}^9(\text{R}^{15})_{\text{m}}$ ,  $-\text{OR}^9(\text{R}^{15})_{\text{m}}$ , 및 할로로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^2$ 은 수소,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 알콕시,  $-\text{R}^{12}$ ,  $-\text{R}^{14}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{R}^9\text{R}^{12}$ ,  $-\text{R}^9\text{R}^{13}$ ,  $-\text{R}^9\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{R}^9(\text{R}^{15})_{\text{m}}$ ,  $-\text{OR}^9(\text{R}^{15})_{\text{m}}$ ,  $-\text{OR}^{13}$ ,  $-\text{R}^{12}\text{S}(\text{O})_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ , 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드,  $(\text{C}_4\text{-}\text{C}_{14})$ 아릴, 및  $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^2$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^3$ 은 수소,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 알콕시,  $-\text{R}^{12}$ ,  $-\text{R}^{14}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{R}^9\text{R}^{12}$ ,  $-\text{R}^9\text{R}^{13}$ ,  $-\text{R}^9\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{R}^9(\text{R}^{15})_{\text{m}}$ ,  $-\text{OR}^9(\text{R}^{15})_{\text{m}}$ ,  $-\text{OR}^{13}$ , 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드,  $(\text{C}_4\text{-}\text{C}_{14})$ 아릴, 및  $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^3$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^4$ 는 임의로 부재하거나, 수소,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 알킬,  $-\text{R}^9(\text{R}^{15})_{\text{m}}$ ,  $-\text{OR}^9(\text{R}^{15})_{\text{m}}$ ,  $-\text{R}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ , 할로, 및  $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^5$ 는 수소,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 알킬,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{R}^9\text{R}^{12}$ ,  $-\text{R}^9(\text{R}^{15})_{\text{m}}$ ,  $-\text{OR}^9(\text{R}^{15})_{\text{m}}$ ,  $-\text{R}^{14}$ , 할로, 및 니트릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^6$ 은 수소,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 알콕시,  $-\text{R}^{12}$ ,  $-\text{R}^{14}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{R}^9\text{R}^{12}$ ,  $-\text{R}^9\text{R}^{13}$ ,  $-\text{R}^9\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{R}^9(\text{R}^{15})_{\text{m}}$ ,  $-\text{OR}^9(\text{R}^{15})_{\text{m}}$ ,  $-\text{OR}^{13}$ , 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드,  $(\text{C}_4\text{-}\text{C}_{14})$ 아릴, 및  $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^6$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^7$ 은 수소,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 알킬,  $-\text{R}^9(\text{R}^{15})_{\text{m}}$ ,  $-\text{OR}^9(\text{R}^{15})_{\text{m}}$ , 할로,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{R}^9\text{R}^{12}$ , 니트릴, 및  $-\text{R}^{14}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^8$ 은 독립적으로 수소 및  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^9$ 은  $(C_1-C_6)$ 알킬이고;

$R^{10}$ 은  $(C_4-C_{14})$ 아릴이고;

$R^{11}$ 은  $(C_1-C_6)$ 알킬, 디메틸, 셀폰아미드,  $-OR^8$ ,  $-C(O)R^{12}$ , 옥소, 니트릴,  $-R^{12}$ , 할로,  $-R^9(R^{15})_m$ , 및  $-OR^9(R^{15})_m$ 으로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{12}$ 은  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 및  $(C_1-C_6)$ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어  $(C_1-C_{11})$ 헤테로사이클릭 고리 또는  $(C_1-C_{11})$ 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤테로아릴 고리는 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리는 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^{13}$ 은  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬이고;

$R^{14}$ 는  $(C_1-C_{11})$ 헤테로아릴 또는  $(C_1-C_{11})$ 헤테로사이클릭으로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $(C_1-C_{11})$ 헤테로사이클릭 또는  $(C_1-C_{11})$ 헤테로아릴은 각각 N, S, 또는 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있고, 상기  $(C_1-C_{11})$ 헤테로아릴 또는  $(C_1-C_{11})$ 헤테로사이클릭은 또한 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^{15}$ 는 할로이고;

$m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

## 청구항 2

제 1항에 있어서,

$X_1$ ,  $X_4$ ,  $X_7$ , 및  $X_8$ 이 독립적으로 N, NH, C, S, O, CH, 또는  $CH_2$ 로부터 선택되고;

$X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_5$ , 및  $X_6$ 가 독립적으로 N, C, 또는 CH로부터 선택되고;

Z가 결합,  $-C(O)$ , 및 메틸렌으로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^1$ 이 수소,  $-R^{12}$ , 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 옥사졸릴, 푸라닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸릴, 옥사닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 디하이드로피라닐, 피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피리디닐, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^1$ 기가 1 내지 3개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^2$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^2$ 가 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^3$ 이 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군

으로부터 선택되고, 여기서  $R^3$ 이 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^4$ 가 임의로 부재하거나, 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^9$ ,  $-(CO)R^{13}$ , 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^5$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^6$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^6$ 이 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^7$ 이 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^8$ 이 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^9$ 가 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{10}$ 이 페닐이고;

$R^{11}$ 이 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^{12}$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{12}$ 가  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 가 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^x$  및  $R^y$ 가 이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤테로아릴 고리가 각각 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리가 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^{13}$ 이 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{14}$ 가 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 티오페닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 이미다졸리디닐, 및 피리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 가 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^{15}$ 가 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;

$m$ 이 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

### 청구항 3

제 1항에 있어서,

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$ , 및  $X_8$ 이 독립적으로 N, NH, 또는 CH로부터 선택되고;

Z가 결합 또는 메틸렌으로부터 선택되고;

$R^1$ 이 옥사졸릴, 옥사닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 및 푸라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^1$  기가 1 내지 2개의

$R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^2$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 클로로, 브로모, 플루오로, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 이미다졸릴, 페닐, 및 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^2$ 가 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^3$ 이 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-C(O)R^{12}$ , 옥사닐, 옥솔라닐, 피리디닐, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^3$ 이 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^4$ 가 임의로 부재하거나, 수소, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 니트릴,  $-C(O)R^9$ ,  $-(CO)R^{13}$ , 클로로, 브로모, 및 플루오로로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^5$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^6$ 이 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 피페리디닐, 모르폴리닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^6$ 이 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^7$ 이 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^8$ 이 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^9$ 가 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{10}$ 이 페닐이고;

$R^{11}$ 이 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^{12}$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{12}$ 가  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 가 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^x$  및  $R^y$ 가 이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤테로아릴 고리가 각각 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리가 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^{13}$ 이 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{14}$ 가 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 가 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^{15}$ 가 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;

$m$ 이 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 4

제 1항에 있어서,

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$ , 및  $X_8$ 이 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택되고;

Z가 결합 또는 메틸렌으로부터 선택되고;

$R^1$ 이 옥사졸릴, 옥사닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 및 푸라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^1$  기가 1 내지 2개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^2$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 클로로, 브로모, 플루오로, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 이미다졸릴, 페닐, 및 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^2$ 가 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^3$ 이 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-C(O)R^{12}$ , 옥사닐, 옥솔라닐, 피리디닐, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^3$ 이 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^4$ 가 임의로 부재하거나, 수소, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 니트릴,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)R^{13}$ , 클로로, 브로모, 및 플루오로로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^5$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^6$ 이 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 피페리디닐, 모르풀리닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^6$ 이 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^7$ 이 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^8$ 이 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^9$ 가 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{10}$ 이 페닐이고;

$R^{11}$ 이 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^{12}$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{12}$ 가  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 가 독립적으로 수소 또는 메틸로부터 선택되고;

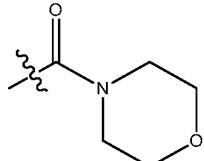
$R^{13}$ 이 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{14}$ 가 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르풀리닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 가 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^{15}$ 가 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;

m이 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

제 1항에 있어서,  $R^1$ 이 티오페닐, 푸라닐, 피리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 메틸피롤리



디닐, 메틸피페리디닐, 및 메틸-모르폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 6

제 1항에 있어서,  $R^2$ 가 모르폴리닐, 메틸피페리디닐, 및 테트라하이드로푸라닐로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 7

제 1항에 있어서,  $R^3$ 이 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 1H-이미다졸릴, 프로판일옥시, 및 카르보닐-모르폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 8

제 1항에 있어서,  $R^4$ 가 피롤리디닐인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 9

제 1항에 있어서,  $R^5$ 가 피롤리디닐인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 10

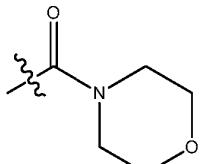
제 1항에 있어서,  $R^6$ 가 옥사디아졸릴, 푸라닐, 옥사졸릴, 메틸-피롤리딜, 메틸-피롤리돌, 메틸-모르폴리닐, 옥사졸리디논, 피롤리디논, 이미다졸리디논, 이미다졸리딘디온, 및 메틸-옥사졸로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 11

제 1항에 있어서,

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$ , 및  $X_8$ 이 N 및 CH로부터 선택되고;

$R^1$ 이 수소, 사이클로펜틸, 사이클로프로필, 프로판-2-일, 메틸, 에틸, 2-메틸프로필, 티오펜-3-일, 푸란-3-일, 피리딘-3-일, 에톡시, 폐닐, 디플루오로메톡시, 클로라이드, 테트라하이드로푸란-(2 또는 3)-일, 테트라하이드로피란-(3 또는 4)-일, 1-메틸피롤리딘-(2 또는 3)-일, 1-메틸-(3 또는 4)-피페리디닐, 카르복사미드,



, N,N-디메틸-카르복사미드, N-메틸-카르복사미드, 메틸-디메틸아민, 4-메틸-모르폴리닐, 4-카르보닐-모르폴리닐, 사이클로펜틸-메틸, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^2$ 가 수소, 트리플루오로메틸, 프로판-2-일, 모르폴린-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 및 테트라하이드로푸란-3-일로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^3$ 이 수소, 트리플루오로메틸, 클로라이드, 메틸, 프로판-2-일, 2-메틸프로필, 폐닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸란-(2 또는 3)-일, 및 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 1H-이미다졸-(2 또는 5)-일, 프로판-2-일옥시, 에톡시, 시아노, 카르복사미드, 및 카르보닐-모르폴리닐로 구성된

군으로부터 선택되고;

$R^4$ 가 임의로 부재하거나, 수소, 피롤리딘-1-일, 시아노, 카르복사미드, 및 디메틸-메틸아민으로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^5$ 가 수소, 피롤리딘-1-일, 시아노, 카르복사미드, 및 디메틸-메틸아민으로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^6$ 가 수소, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 푸란-2-일, 1,3-옥사졸-2-일, 메틸-디메틸아민, 1-메틸-피롤리딜, 1-메틸-피롤리딘-3-올, 4-메틸-모르폴리닐, 3-(1,3-옥사졸리딘-2-온), 1-피롤리딘-2-온, 1-이미다졸리딘-2-온, 1-이미다졸리딘-2,4-디온, 4-메틸-1,3-옥사졸-5-일, 4-(프로판-2-일)-1,3-옥사졸-5-일, 5-(4,4-디메틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-5-일), 5-(1,3-옥사졸-4-아민), 5-(1,3-옥사졸-4-카르보니트릴), 5-(1,3-옥사졸-4-카르복사미드)로 구성된 군으로부터 선택되고;

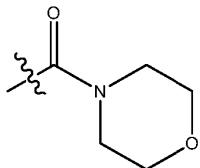
$R^7$ 이 수소 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

## 청구항 12

제 1항에 있어서,

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$ , 및  $X_8$ 이 N 또는 CH로부터 선택되고;

$R^1$ 이 수소, 사이클로펜틸, 사이클로프로필, 프로판-2-일, 메틸, 에틸, 2-메틸프로필, 티오펜-3-일, 푸란-3-일, 피리딘-3-일, 에톡시, 폐닐, 디플루오로메톡시, 클로라이드, 테트라하이드로푸란-(2 또는 3)-일, 테트라하이드로페란-(3 또는 4)-일, 1-메틸피롤리딘-(2 또는 3)-일, 1-메틸-(3 또는 4)-피페리디닐, 카르복사미드,



, N,N-디메틸-카르복사미드, N-메틸-카르복사미드, 메틸-디메틸아민, 4-메틸-모르폴리닐, 4-카르보닐-모르폴리닐, 사이클로펜틸-메틸, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^2$ 가 수소, 트리플루오로메틸, 프로판-2-일, 모르폴린-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 및 테트라하이드로푸란-3-일로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^3$ 이 수소, 트리플루오로메틸, 클로라이드, 메틸, 프로판-2-일, 2-메틸프로필, 폐닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸란-(2 또는 3)-일, 및 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 1H-이미다졸-(2 또는 5)-일, 프로판-2-일옥시, 에톡시, 시아노, 카르복사미드, 및 카르보닐-모르폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^4$ 가 임의로 부재하거나, 수소, 피롤리딘-1-일, 시아노, 카르복사미드, 및 디메틸-메틸아민으로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^5$ 가 수소, 피롤리딘-1-일, 시아노, 카르복사미드, 및 디메틸-메틸아민으로 구성된 군으로부터 선택되고;

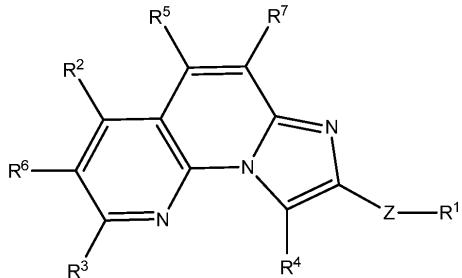
$R^6$ 가 수소, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 푸란-2-일, 1,3-옥사졸-2-일, 메틸-디메틸아민, 1-메틸-피롤리딜, 1-메틸-피롤리딘-3-올, 4-메틸-모르폴리닐, 3-(1,3-옥사졸리딘-2-온), 1-피롤리딘-2-온, 1-이미다졸리딘-2-온, 1-이미다졸리딘-2,4-디온, 4-메틸-1,3-옥사졸-5-일, 4-(프로판-2-일)-1,3-옥사졸-5-일, 5-(4,4-디메틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-5-일), 5-(1,3-옥사졸-4-아민), 5-(1,3-옥사졸-4-카르보니트릴), 5-(1,3-옥사졸-4-카르복사미드)로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^7$ 이 수소 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

## 청구항 13

하기 화학식 (II)에 따른 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

(II)



상기 식에서,

Z는 결합, -C(O), 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬렌으로부터 선택되고;

R<sup>1</sup>은 수소, -R<sup>12</sup>, -R<sup>14</sup>, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, 및 할로로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>2</sup>는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, -R<sup>12</sup>, -R<sup>14</sup>, C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>13</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>13</sup>, -R<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드, (C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)아릴, 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 R<sup>2</sup>기는 1 내지 3개의 R<sup>11</sup>기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

R<sup>3</sup>은 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, -R<sup>12</sup>, -R<sup>14</sup>, C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>13</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>13</sup>, 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드, (C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)아릴, 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 R<sup>3</sup>기는 1 내지 3개의 R<sup>11</sup>기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

R<sup>4</sup>는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, 할로, 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>5</sup>는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -R<sup>14</sup>, 할로, 및 니트릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>6</sup>는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, -R<sup>12</sup>, -R<sup>14</sup>, C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>13</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>13</sup>, 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드, (C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)아릴, 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 R<sup>6</sup>기는 1 내지 3개의 R<sup>11</sup>기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

R<sup>7</sup>은 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, 할로, -C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, 니트릴, 및 -R<sup>14</sup>로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>8</sup>은 독립적으로 수소 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>9</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이고;

R<sup>10</sup>은 (C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)아릴이고;

R<sup>11</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 디메틸, 살폰아미드, -OR<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, 옥소, 니트릴, -R<sup>12</sup>, 할로, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, 및 -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>으로

구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{12}$ 는  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 및 ( $C_1-C_6$ )알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤테로아릴 고리는 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리는 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^{13}$ 은 ( $C_3-C_{12}$ )사이클로알킬이고;

$R^{14}$ 는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭으로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴은 각각 N, S, 또는 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있고, 상기 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭은 또한 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^{15}$ 는 할로이고;

$m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

#### 청구항 14

제 13항에 있어서,

Z가 결합,  $-C(O)$ , 및 메틸렌으로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^1$ 이 수소,  $-R^{12}$ , 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 옥사졸릴, 푸라닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸릴, 옥사닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 디하이드로피라닐, 피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피리디닐, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^1$ 기가 1 내지 3개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^2$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^2$ 가 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^3$ 이 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^3$ 이 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^4$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)R^{13}$ , 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^5$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^6$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브

로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^6$ 가 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^7$ 이 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^8$ 이 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^9$ 가 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{10}$ 이 페닐이고;

$R^{11}$ 이 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^{12}$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{12}$ 가  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 가 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^x$  및  $R^y$ 가 이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤테로아릴 고리가 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리가 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^{13}$ 이 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{14}$ 가 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 티오페닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 이미다졸리디닐, 및 피리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 가 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^{15}$ 가 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;

$m$ 이 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

## 청구항 15

제 13항에 있어서,

Z가 결합 또는 메틸렌으로부터 선택되고;

$R^1$ 이 옥사졸릴, 옥사닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피롤리디닐, 모르풀리닐, 이미다졸리디닐, 및 푸라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^1$ 기가 1 내지 2개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^2$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 클로로, 브로모, 플루오로, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 이미다졸릴, 페닐, 및 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^2$ 가 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^3$ 이 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-C(O)R^{12}$ , 옥사닐, 옥솔라닐, 피리디닐, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^3$ 이 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^4$ 가 수소, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 니트릴,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)R^{13}$ , 클로로, 브로모, 및 플루오로로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^5$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^6$ 이 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 피페리디닐, 모르폴리닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^6$ 이 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^7$ 이 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^8$ 이 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^9$ 가 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{10}$ 이 페닐이고;

$R^{11}$ 이 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^9$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{12}$ 가  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 가 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^x$  및  $R^y$ 가 이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤테로아릴 고리가 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리가 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^{13}$ 이 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

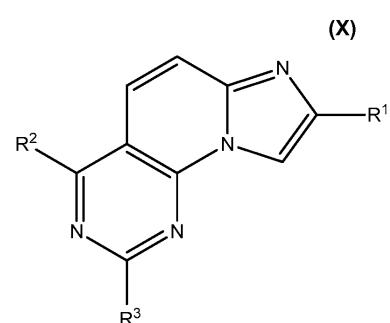
$R^{14}$ 가 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 가 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R^{15}$ 가 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;

m이 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

## 청구항 16

하기 화학식 (X)에 따른 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

$R^1$ 은 수소 및 ( $C_1-C_{11}$ )해테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^2$ 는 수소 및 ( $C_1-C_6$ )할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^3$ 은 수소 및 ( $C_1-C_6$ )할로알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

### 청구항 17

제 16항에 있어서,  $R^1$ 이 수소 및 옥사디아졸릴로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

### 청구항 18

제 16항에 있어서,

$R^1$ 이 수소 및 옥사디아졸릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^2$ 가 수소 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^3$ 이 수소 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

### 청구항 19

제 16항에 있어서,

$R^1$ 이 수소, 및 1,3,4-옥사디아졸-2-일로 구성된 군으로부터 선택되고;

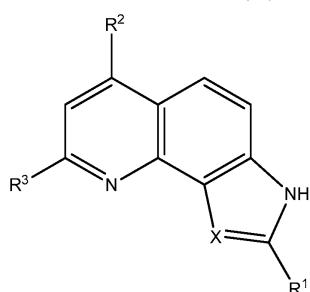
$R^2$ 가 수소, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^3$ 가 수소, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

### 청구항 20

하기 화학식 (XI)에 따른 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

(XI)



상기 식에서,

X는 N 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^1$ 은 수소, 및 ( $C_1-C_{11}$ )해테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^2$ 는 수소, 및 ( $C_1-C_6$ )할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^3$ 은 수소, 및 ( $C_1-C_6$ )할로알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

### 청구항 21

제 20항에 있어서, R<sup>1</sup>이 수소, 옥사디아졸릴, 및 옥사졸릴로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

### 청구항 22

제 20항에 있어서,

X가 N 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>1</sup>이 수소, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 및 1,3-옥사졸-5-일로 구성된 군으로부터 선택되고;

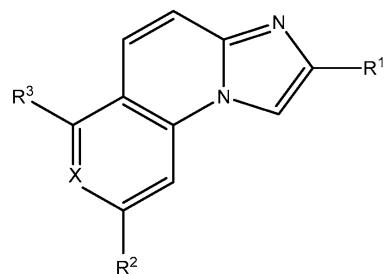
R<sup>2</sup>가 수소, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>3</sup>가 수소, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

### 청구항 23

하기 화학식 (XIII)에 따른 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

(XIII)



상기 식에서,

X는 N 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>1</sup>은 수소 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>)해테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>2</sup>는 수소 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>3</sup>는 수소, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

### 청구항 24

제 23항에 있어서, R<sup>1</sup>이 수소 및 옥사디아졸릴로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

### 청구항 25

제 23항에 있어서,

X가 질소 및 탄소로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>1</sup>이 수소 및 1,3,4-옥사디아졸-2-일로 구성된 군으로부터 선택되고;

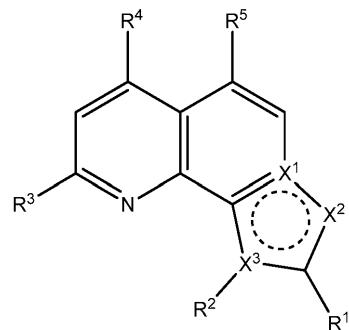
R<sup>2</sup>가 수소 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>3</sup>가 수소 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

### 청구항 26

하기 화학식 (XIV)에 따른 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

(XIV)



상기 식에서,

X<sup>1</sup>은 N 및 C로 구성된 군으로부터 선택되고;

X<sup>2</sup>는 S, C, 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되고;

X<sup>3</sup>은 N 및 O로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>1</sup>은 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>)헥테로아릴, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>)헥테로사이클로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>2</sup>는 수소, 벤질, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 아세틸, 및 사이클로알킬카르보닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>3</sup>는 수소, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>4</sup>는 수소, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>5</sup>는 수소이다.

### 청구항 27

제 26항에 있어서, R<sup>1</sup>이 옥사디아졸린인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

### 청구항 28

제 26항에 있어서,

X<sup>1</sup>이 N 및 C로 구성된 군으로부터 선택되고;

X<sup>2</sup>가 S, C, 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되고;

X<sup>3</sup>가 N 및 O로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>1</sup>이 수소, 3,4-옥사디아졸-2-일, 테트라하이드로페란-(3 또는 4)-일, 1-메틸페페리딘-(3 또는 4)-일, 3,6-디하이드로-2H-페란-4-일, 5,6-디하이드로-2H-페란-3-일, 및 1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로페리딘-(4 또는 5)-일로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>2</sup>가 수소, 벤질, 메틸, 아세틸, 및 사이클로부틸카르보닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

R<sup>3</sup>가 수소, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

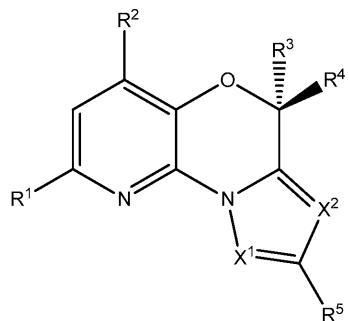
R<sup>4</sup>가 수소, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^5$ 가 수소인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

### 청구항 29

하기 화학식 (XV)에 따른 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

(XV)



상기 식에서,

$X^1$  및  $X^2$ 는 독립적으로 N 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^1$ 은 수소 및 ( $C_1-C_6$ )할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^2$ 는 수소 및 ( $C_1-C_6$ )할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^3$ 은 수소 및 ( $C_1-C_6$ )알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^4$ 는 수소 및 ( $C_1-C_6$ )알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^5$ 는 수소 및 ( $C_1-C_{11}$ )헵테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된다.

### 청구항 30

제 29항에 있어서,  $R^5$ 가 옥사디아졸릴인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

### 청구항 31

제 29항에 있어서,

$X^1$  및  $X^2$ 가 독립적으로 N 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^1$ 이 수소, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^2$ 가 수소, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^3$ 가 수소, 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

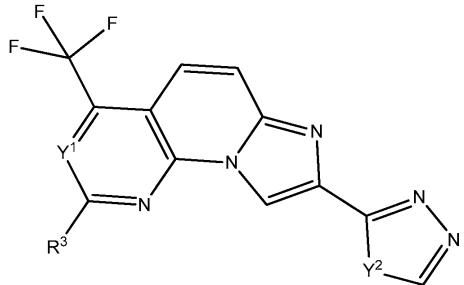
$R^4$ 가 수소, 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^5$ 가 수소, 및 1,3,4-옥사디아졸-2-일로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

## 청구항 32

하기 화학식 (XVI)에 따른 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

(XVI)



상기 식에서,

$Y^1$ 은 N 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되고;

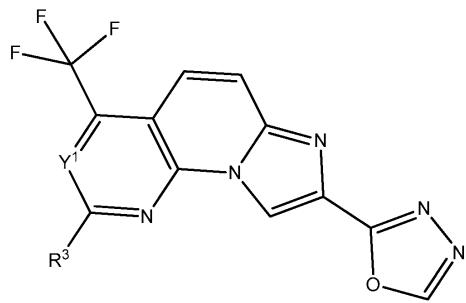
$Y^2$ 는 O 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^3$ 은 트리플루오로메틸 및 사이클로펜틸로 구성된 군으로부터 선택된다.

## 청구항 33

하기 화학식 (XVII)에 따른 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

(XVII)



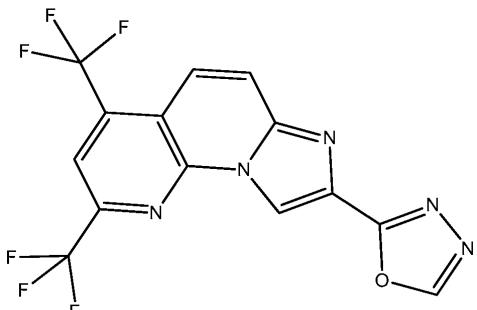
상기 식에서,

$Y^1$ 은 N 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^3$ 은 트리플루오로메틸 및 사이클로펜틸로 구성된 군으로부터 선택된다.

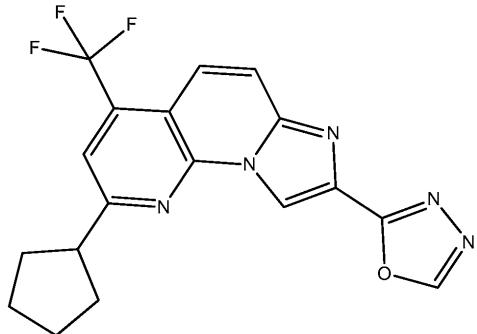
## 청구항 34

하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



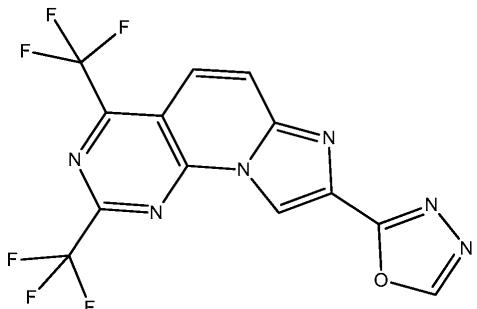
## 청구항 35

하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



## 청구항 36

하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



## 청구항 37

2-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-사이클로펜틸-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-(프로판-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 5-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸,  
 2-[2-사이클로프로필-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-(티오펜-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-메틸-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2,4-비스(트리플루오로메틸)-7H-페롤로[2,3-h]퀴놀린-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[9-메틸-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-에톡시-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-10,12-비스(트리플루오로메틸)-2,5,11,13-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0<sup>2,6</sup>]트리데카-1(9),3,5,7,10,12-헥사엔,  
 2-[2-(푸란-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-에틸-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[1-벤질-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸,

2-[1-메틸-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-페닐-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[9-클로로-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 3-[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-일]페리딘,  
 2-[2-(디플루오로메톡시)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[1-사이클로부탄카르보닐-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 1-[2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린-1-일]에탄-1-온,  
 2-[4-클로로-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[6,8-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 8-(푸란-2-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘,  
 2-{2,4-디메틸이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일}-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸,  
 5-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-h]퀴놀린-2-일]-1,3-옥사졸,  
 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2,4-비스(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[4-페닐-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-[1,3]옥사졸로[5,4-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[6,8-비스(트리플루오로메틸)푸로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[5,4-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 {[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]메틸}디메틸아민,  
 1-{[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]메틸}페롤리딘,  
 1-{[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]메틸}페롤리딘-3-올,  
 4-{[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]메틸}모르폴린,  
 1-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]페롤리딘-2-온,  
 3-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸리딘-2-온,  
 1-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]이미다졸리딘-2-온,  
 1-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]이미다졸리딘-2,4-디온,  
 2-(옥산-4-일)-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린,  
 2-(옥산-3-일)-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린,  
 4-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1-메틸페페리딘,  
 3-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1-메틸페페리딘,  
 2-(3,6-디하이드로-2H-페란-4-일)-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린,  
 2-(5,6-디하이드로-2H-페란-3-일)-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린,  
 4-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로페리딘,  
 5-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로페리딘,

4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-10,12-비스(트리플루오로메틸)-2,5,8,13-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>]트리데카-1(13),3,5,7,9,11-헥사엔,

4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-10,12-비스(트리플루오로메틸)-2,5,7,13-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>]트리데카-1(13),3,5,7,9,11-헥사엔,

2-[5-(파롤리딘-1-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,

8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-5-카르보니트릴,

8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-5-카르복사미드,

디메틸({[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-5-일]메틸})아민,

2-[6-(파롤리딘-1-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,

8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-6-카르보니트릴,

8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-6-카르복사미드,

디메틸({[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-6-일]메틸})아민,

2-[5-(파롤리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,

8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-5-카르보니트릴,

8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-5-카르복사미드,

디메틸({[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-5-일]메틸})아민,

2-[6-(파롤리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,

8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-6-카르보니트릴,

8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-6-카르복사미드,

디메틸({[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-6-일]메틸})아민,

2-[4-사이클로프로필-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,

2-[4-사이클로부틸-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,

2-[4-사이클로펜틸-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,

2-[4-사이클로헥실-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,

2-[4-(옥솔란-2-일)-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,

2-[4-(옥솔란-3-일)-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,

2-[4-(1H-이미다졸-5-일)-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,

2-[4-(1H-이미다졸-2-일)-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,

1-[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-4-일]파페리딘,

2-[2-(프로판-2-일)-4-(파롤리딘-1-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,

2-[2-(프로판-2-일)-4-(프로판-2-일옥시)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,

2-[4-에톡시-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,

8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-4-카르보니트릴,

8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-4-카르복사미드,

4-{[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-4-일]카르보닐}모르폴린,  
 2-[4-(2-메틸프로필)-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-(옥솔란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-(옥솔란-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-(옥산-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-(옥산-4-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-(1-메틸파롤리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-(1-메틸파롤리딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 1-메틸-3-[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-일]피페리딘,  
 1-메틸-4-[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-일]피페리딘,  
 8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-카르복사미드,  
 N,N-디메틸-8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-카르복사미드,  
 N-메틸-8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-카르복사미드,  
 4-{[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-일]카르보닐}모르폴린,  
 디메틸({[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-일]메틸})아민,  
 4-{[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-일]메틸}모르폴린,  
 2-[2-(2-메틸프로필)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-(사이클로펜틸메틸)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-(프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[3-(프로판-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,6-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 4-[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-3-일]모르폴린,  
 1-메틸-4-[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-3-일]피페리딘,  
 2-[3-(옥솔란-3-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2,3-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[3,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 5-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-4-메틸-1,3-옥사졸,  
 (5R)-5-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-4,4-디메틸-4,5-디하이드로-1,3-옥  
 사졸,  
 4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-10,12-비스(트리플루오로메틸)-8-옥사-2,3,13-트리아자트리사이클로[7.4.0.0<sup>2,6</sup>]트  
 리데카-1(13),3,5,9,11-펜타엔,  
 5-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-4-(프로판-2-일)-1,3-옥사졸,  
 5-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸-4-아민,  
 (7S)-7-메틸-4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-10,12-비스(트리플루오로메틸)-8-옥사-2,5,13-트리아자트리사이클로[7.  
 4.0.0<sup>2,6</sup>]트리데카-1(13),3,5,9,11-펜타엔,

5-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸-4-카르보니트릴,  
 5-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸-4-카르복사미드,  
 7,7-디메틸-4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-10,12-비스(트리플루오로메틸)-8-옥사-2,5,13-트리아자트리사이클로[7.  
 4.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>]트리테카-1(13),3,5,9,11-펜타엔으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는  
 염.

### 청구항 38

2-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-사이클로펜틸-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-(프로판-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 5-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸,  
 2-[2-사이클로프로필-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-(티오펜-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-메틸-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2,4-비스(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-h]퀴놀린-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[9-메틸-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-에톡시-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-10,12-비스(트리플루오로메틸)-2,5,11,13-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>]트리  
 테카-1(9),3,5,7,10,12-헥사엔,  
 2-[2-(푸란-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-에틸-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[1-벤질-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[1-메틸-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2-페닐-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[9-클로로-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 3-[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-일]페리딘,  
 2-[2-(디플루오로메톡시)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[1-사이클로부탄카르보닐-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 1-[2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-1-일]에탄-1-온,  
 2-[4-클로로-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[6,8-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-일]-1,3,4-옥사디아졸,  
 8-(푸란-2-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘,  
 2-{2,4-디메틸이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일}-1,3,4-옥사디아졸,  
 2-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸,  
 5-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-h]퀴놀린-2-일]-1,3-옥사졸,  
 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,

2-[2,4-비스(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸,

2-[4-페닐-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸로 구성된 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 39

약학적으로 허용되는 희석제 및 치료적 유효량의 제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 정의된 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

#### 청구항 40

인간에서 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 제 1항 내지 제 39항 중 어느 한 항에 정의된 화합물 또는 염의 용도.

#### 청구항 41

제 1항 내지 제 39항 중 어느 한 항의 화합물을 피검체에 투여하는 것을 포함하는 피검체에서의 보통 사마귀(common wart)를 치료하는 방법.

#### 청구항 42

제 1항 내지 제 39항 중 어느 한 항의 화합물과 피검체 상의 보통 사마귀를 접촉시키는 것을 포함하는 피검체 상의 보통 사마귀를 치료하는 방법.

#### 청구항 43

제 41항 또는 제 42항에 있어서, 화합물이 국소 제형으로 투여되는 방법.

#### 청구항 44

제 41항 또는 제 42항에 있어서, 보통 사마귀가 인간 유두종바이러스에 의해 야기되는 방법.

#### 청구항 45

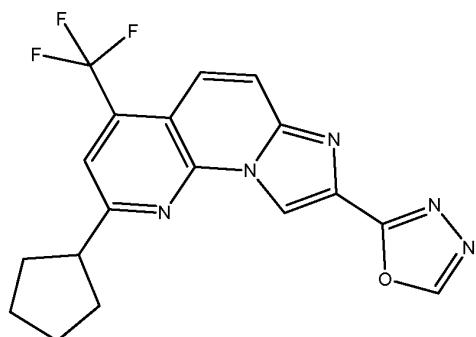
제 41항 또는 제 42항에 있어서, 화합물이 바이러스 감염으로부터 발생된 피부과 질환을 치료하고/하거나 예방하기 위한 국소 제형으로 제형화되는 방법.

#### 청구항 46

제 45항에 있어서, 화합물이 사마귀를 포함하는 피부과 질환을 예방하고/하거나 치료하기 위한 국소 제형으로 제형화되는 방법.

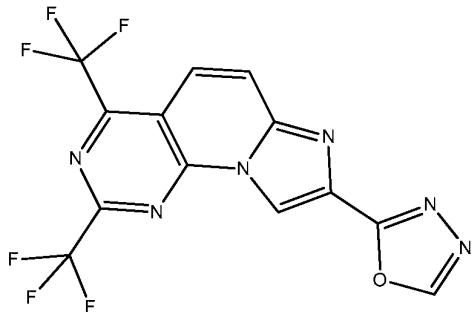
#### 청구항 47

하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 피검체의 피부 또는 점막 상의 사마귀에 접촉시키는 것을 포함하는 피검체의 피부 또는 점막 상의 사마귀를 치료하는 방법:



#### 청구항 48

하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 피검체의 피부 또는 점막 상의 사마귀에 접촉시키는 것을 포함하는 피검체의 피부 또는 점막 상의 사마귀를 치료하는 방법:



#### 청구항 49

제 1항 내지 제 39항 중 어느 한 항의 화합물을 바이러스 감염으로 진단되었거나 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 상기 바이러스 감염으로 진단되었거나 상기 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에서 바이러스 감염을 치료하는 방법.

#### 청구항 50

제 49항에 있어서, 상기 바이러스 감염이 유두종바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함하는 방법.

#### 청구항 51

제 50항에 있어서, 상기 바이러스 감염이 인간 유두종바이러스 바이러스를 포함하는 방법.

#### 청구항 52

제 1항 내지 제 39항 중 어느 한 항의 화합물을 바이러스 감염으로 진단되었거나 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 상기 바이러스 감염으로 진단되었거나 상기 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에서 면역 반응을 증강시키는 방법.

#### 청구항 53

제 1항 내지 제 39항 중 어느 한 항의 화합물을 면역순상되거나 면역순상된 면역계가 발생할 위험이 있는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 면역순상되거나 면역순상된 면역계가 발생할 위험이 있는 피검체에서 바이러스 감염에 대한 면역 반응을 증강시키는 방법.

#### 청구항 54

제 1항 내지 제 39항 중 어느 한 항의 화합물을 바이러스 감염으로 진단되었거나 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 상기 바이러스 감염으로 진단되었거나 상기 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에서 JAK/STAT 면역 경로를 상향조절하는 방법.

#### 청구항 55

제 1항 내지 제 39항 중 어느 한 항의 화합물을 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 피검체의 인간 유두종바이러스 관련 피부병을 치료하는 방법.

#### 청구항 56

제 55항에 있어서, 인간 유두종바이러스 관련 피부병이 보통 사마귀, 발바닥 사마귀(plantar wart), 서혜부 사마귀(inguinal wart), 성병 사마귀(venereal wart), 및 전암성 병변으로 구성된 군으로부터 선택된 질병을 포함하는 방법.

#### 청구항 57

제 1항 내지 제 39항 중 어느 한 항의 화합물을 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 피검체에서의 높은 위험의 인간 유두종바이러스 감염을 치료하는 방법.

#### 청구항 58

제 57항에 있어서, 피검체에서의 높은 위험의 인간 유두종바이러스 감염이 자궁경부, 음문, 질, 음경, 입인두, 및 항문으로 구성된 군으로부터 선택된 부위를 포함하는 방법.

#### 청구항 59

제 1항 내지 제 39항 중 어느 한 항의 화합물을 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 피검체의 피부 또는 점막의 인간 유두종바이러스 사마귀(wart)(사마귀(verrucae))를 국소적으로 치료하는 방법.

#### 청구항 60

제 1항 내지 제 39항 중 어느 한 항의 화합물을 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 피검체의 전암성 및 암성 피부 병변을 치료하는 방법.

#### 청구항 61

제 60항에 있어서, 피부 병변이 광선 각화증(actinic keratoses)을 포함하는 방법.

#### 청구항 62

제 1항 내지 제 39항 중 어느 한 항의 화합물을 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 피검체의 전염성 연속증(*molluscum contagiosum*)를 포함하는 바이러스 피부 감염을 치료하는 방법.

#### 청구항 63

피검체의 JAK/STAT 경로의 활성제를 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 피검체의 바이러스 감염을 치료하고/하거나 예방하는 방법.

#### 청구항 64

제 63항에 있어서, 활성제가 화학적 활성제인 방법.

#### 청구항 65

제 63항에 있어서, 활성제가 피검체에 국소적으로 투여되는 방법.

#### 청구항 66

제 64항에 있어서, 화학적 활성제가 제 1항에 따른 화합물인 방법.

#### 청구항 67

제 63항에 있어서, 바이러스 감염이 피검체의 피부 또는 점막의 바이러스 감염인 방법.

### 명세서

#### 기술분야

[0001]

관련 특허 및 특허 출원에 대한 전후-참조

[0002]

본 출원은 특허 협력 조약 출원이고, 이는 2011년 10월 21일에 출원된 미국 가출원 번호 61/549,784호 및 2012년 8월 23일에 출원된 미국 가출원 번호 61/692,431호의 이익을 주장하며, 상기 두 문헌은 전체내용이 참조로서 본원에 포함된다.

[0003]

발명의 분야

[0004]

바이러스 감염을 치료하고/하거나 예방하는데 있어서 화합물, 약학적 조성물, 이들의 제조 방법, 및 이들의 사용 방법, 특히 피검체 내에서 하나 이상의 선천 면역 반응을 증강시킬 수 있는 특정 화합물이 제공된다.

## 배경 기술

### [0005] 발명의 배경

[0006] 바이러스는 복제를 위해 살아있는 세포에 침입하는 작은 감염성 작용제이다. 바이러스는 일반적인 감기 및 인플루엔자로부터 더욱 증증의 질환, 예를 들어, HIV/AIDS 및 C형 간염에 이르는 많은 잘 알려진 감염성 질병을 야기시킨다. 바이러스-야기된 질환은 많은 사람을 감염시킨다. 예를 들어, 미국에서 매년 약 6200만 명의 일반적인 감기 환자가 존재하며, 약 5만 명의 사람이 HIV에 새로이 감염된다(National Center for Health Statistics, Health Data Interactive, [www.cdc.gov/nchs/hdi.htm](http://www.cdc.gov/nchs/hdi.htm). Accessed on Sept. 9, 2011).

[0007] 시장은 바이러스 감염에 대항하기 위해 새로운 약물을 요구한다. 항바이러스 약물은 바이러스의 병원성을 감소시키기 위해 바이러스와 상호작용하거나, 바이러스에 대한 숙주의 방어를 개선시키기 위해 숙주를 표적화함으로써 작용할 수 있다. 인플루엔자를 치료하기 위한 자나미비(zanamivir) 및 HIV를 치료하기 위한 지도부딘(zidovudine)과 같이 시판되는 대부분의 항바이러스 약물은 병원성을 감소시키기 위해 바이러스와 직접 상호작용한다. 그러나, 바이러스는 돌연변이될 수 있고, 이에 따라 상기 유형의 항바이러스 약물에 대한 내성이 발생할 수 있다. 결과로서, 바이러스를 직접 표적으로 하는 것을 목표로 하는 항바이러스 약물은 시간이 지남에 따라 효능이 감소되는 경향이 있다. 결과로서, 바이러스를 직접 표적으로 하는 것이 아니라 숙주를 표적으로 하는 항바이러스 약물에 대한 강한 충족되지 않은 필요가 존재한다.

[0008] 감염성 바이러스-관련 질병은 질병으로 인한 조기 사망 및 장애의 주요 원인으로 남아있다. 세계보건기구(WHO)는 호흡기 바이러스 감염 단독이 매년 400만 명을 초과하는 사망의 원인인 것으로 보고하고 있다. 유의하게는, AIDS(200만 명), HCV(54,000명), HBV(105,000명), 홍역(424,000명), 및 뎅기(18,000명)을 포함하는 다수의 다른 바이러스-관련 질병이 또한 사망에 대한 유의한 원인이 된다. 많은 인구의 보균자(HCV: 350,000,000명; HBV: 170,000,000명)가 인구 내에 존재하며, 이는 신규한 치료 패러다임의 개발 없이는 위험을 지속적으로 증식시킬 것이다(참조: J. Yewdell and J. Bennick. *The Immune Response to Infection*. (2011), p. 133-141).

[0009] 감염성 바이러스-관련 질병은 질병으로 인한 조기 사망 및 장애(DALY)의 주요 원인으로 남아있다. 세계보건기구(WHO)는 호흡기 바이러스 감염 단독이 매년 400만 명을 초과하는 사망(160만 명의 아동) 및 9700만 명의 DALY의 원인인 것으로 보고하고 있다. 유의하게는, AIDS(200만 명/5800만 명), HCV(54,000명/955,000명), HBV(105,000명/2,068,000명), 홍역(424,000명, 1480만 명), 및 뎅기(18,000명/681,000명)을 포함하는 다수의 다른 바이러스-관련 질병이 또한 사망 및 DALY에 대한 유의한 원인이 된다. 많은 인구의 보균자(HCV: 350,000,000명; HBV: 170,000,000명)가 인구 내에 존재하며, 이는 신규한 치료 패러다임의 개발 없이 위험을 지속적으로 증식시킬 것이다(참조: J. Yewdell and J. Bennick. *The Immune Response to Infection*. (2011), p. 133-141). 중요한 바이러스 효소/구조 단백질에 직접 작용하는 작용제의 개발은 HIV 및 HCV에 대한 후기-단계 발생에 대해 승인된 효능있는 치료 카테일을 이용한 진보된 분야가 되어가고 있다. 그러나, 모든 직접 작용 항바이러스 작용제는 치료 효능을 매우 제한할 수 있는 돌연변이 바이러스를 선택할 위험을 갖는다. 공지된 감염성 바이러스에 의해 제공되는 무수한 독특한 복제 전략과 커플링되는 상기 문제는 극히 도전적이고 대부분 성공하지 못한 다수의 바이러스-관련 질병의 치료에 적합한 작용제를 확인하게 만들었다. 바이러스 방어의 현존하는 숙주 면역 메커니즘, 특히 감염에 대한 숙주 선천 면역 반응을 강화하는 치료제는 단일 작용제를 이용한 다수의 감염의 치료에 대한 침해로서의 잠재성을 갖는다.

[0010] 선천 면역 시스템은 한 세트의 패턴 인지 수용체(PRR): toll-유사 수용체(TLR), 레티노산-유도성 유전자 I 유사 수용체(RLR) 및 누클레오티드 올리고머화 도메인 유사 수용체(NOD)를 통해 침입 바이러스의 신속한 인지가 가능하다(개관을 위해, O. Takeuchi and S. Akira, *Immunological Reviews*, (2009), p. 75-86 참조). 예를 들어, RLR 및 TLR에 의한 dsRNA 및 5'-트리포스페이트 캡핑된 RNA의 인지는 직접 다운스트림 신호전달이 타입-I 인터페론(IFN) 반응을 발생시켜, 감염된 숙주 세포로부터의 바이러스의 제거와 관련된 IFN-유도성 유전자의 발현을 상향조절하도록 한다. STAT은 상기 IFN의 필수적인 다운스트림 효과기이다. 상응하는 수용체에 대한 IFN의 결합(예를 들어, INFAR1/INFAR2에 대해 IFN $\alpha$ )은 항시적으로 결합된 JAK 패밀리 키나제(예를 들어, TYK2 및 JAK1)의 활성화, STAT 결합 부위(예를 들어, SH2 도메인을 통한 결합)를 제공하는 수용체의 이후의 인산화, 및 이후 STAT 이합체화를 촉진하는 STAT의 인산화(예를 들어, 티로신 701 상의 STAT1의 인산화), 핵으로의 전위, 및 숙주의 항바이러스 기구 및 반응에 중요한 단백질의 전사 개시를 발생시킨다(참조: K. Shuai and B. Liu, *Nature Reviews Immunology*, (2003), p. 900-911).

[0011] 유기체를 성공적으로 감염시키기 위해, 병원체(박테리아 및 기생충 병원체에 더하여 바이러스)는 STAT의 활성화

및 숙주 항바이러스 유전자의 계속되는 전사를 극복해야 한다. 또한, 대부분의 병원체는 숙주의 선천 면역 반응에서 하나 이상의 단계를 차단하는 일부 수단을 진화시켜 왔다(참조: I. Najjar and R. Fagard, Biochimie, (2010), p. 425-444). (1) 특정 바이러스 차단 메커니즘의 다운스트림 메커니즘을 통하거나, (2) 바이러스의 우회 수단을 극복하기에 충분히 강한 방식으로 JAK/STAT 경로를 통해 선천 면역 반응을 활성화시키는 치료제는 상기 바이러스 감염의 제거를 위한 치료제로서 잠재성을 가지며, 선택압이 없는 조건하에서 치료 표적 숙주 단백질로서 바이러스 내성 돌연변이가 발생되지 않아야 한다.

[0012] 그러나, 모든 직접 작용 항바이러스 작용제는 치료의 효능을 매우 제한할 수 있는 내성 바이러스의 선택 위험을 갖는다. 공지된 감염성 바이러스에 의해 제공되는 무수한 독특한 복제 전략과 커플링된 상기 문제는 극히 도전적이고 대부분 성공하지 못한 다수의 바이러스-관련 질병의 치료에 적합한 작용제를 확인하게 만들었다. 바이러스 방어의 현존하는 숙주 면역 메커니즘, 특히 감염에 대한 숙주 선천 면역 반응을 강화하는 치료제는 단일 작용제를 이용한 다수의 감염의 치료에 대한 침해로서의 잠재성을 갖는다.

[0013] 바이러스-감염된 세포는 숙주 내성을 부여하는 항바이러스 인자의 합성을 차례로 촉발시키는 광범위한 인터페론(IFN) 서브타입을 분비한다. IFN-알파, IFN-베타 및 기타 타입 I IFN은 일반적인 보편적으로 발현된 숙주 표면 수용체를 통해 신호전달한다(참조: Mordsten, et al., *PLoS Pathog.* 2008 Sep 12;4(9):e1000151. Interferon-lambda contributes to innate immunity of mice against influenza A virus).

[0014] 특히, 전세계적인 우려의 원인인 한 바이러스는 인간 유두종바이러스("HPV")이다. 인간 유두종바이러스는 이중-가닥 DNA 바이러스이고, 이는 사마귀의 외형의 원인이 된다. 바이러스 입자는 상피의 기저층에 존재하나, 이는 충분히-분화된 표면층에서만 복제한다. 계속되는 세포 증식은 사마귀의 특징적인 형태를 발생시킨다. 인간 유두종바이러스는 감염된 개체의 피부와의 접촉을 통하여나, 따뜻한 습기있는 환경에서 생존하는 바이러스의 전염에 의해 간접적으로 전염될 수 있다. 바이러스는 또한 스크래칭(scratching) 또는 비팅(biting)에 의해 자가 접종이 사마귀에 충격을 줄 시에 발생하는 경우 한 부위로부터 또 다른 부위로 전염될 수 있다. 인큐베이션 기간은 공지되어 있지 않으나, 수개월 또는 수년일 수 있다.

[0015] 사마귀는 통통 및 불편을 야기시키는 만연된 의학적 문제이며, 치료되지 않거나 부적절하게 치료되는 경우에 합병증을 발생시킬 수 있다. 사마귀는 표피와 관련된 바이러스에 의해 야기되는 피부의 양성 성장이다. 5개의 상이한 유형의 사마귀가 이들의 임상적 표현에 의해 분류된다. (1) 베루카에 불가레스(Verrucae vulgares)는 과다각화증을 나타내는 일반 사마귀이며, 생식기 및 점막 및 발바닥 표면(발의 발바닥)을 제외하고는 어디에서나 발생할 수 있다; (2) 베루카에 플라나에(Verrucae planae)는 안면, 몸통 및 사지에서 보통 발생하는 편평 사마귀이다; (3) 베루카에 플란타레스(Verrucae plantares)는 발의 발바닥에만 발생하는 사마귀이다; (4) 콘딜로마타 아쿠미나타(Condylomata acuminata)는 생식기 및 점막에서 발생하는 성병 사마귀이다; (5) 전암성 사마귀(에피더몰디스플라시아 베루시포르미스(Epidermoldysplasia verruciformis))는 보통 손 및 발에서 발생하며, 발생에 있어서 드물다.

[0016] 현재, 사마귀에 대한 완전히 성공적인 치료법은 없다. 현재의 사마귀의 치료는 감염된 세포의 물리적 파괴를 수반한다. 치료의 선택은 사마귀의 위치, 크기, 수, 유형, 환자의 연령 및 협력에 좌우된다. 어느 한 치료 양식도 균일하게 효과적이거나 직접 항바이러스성인 것은 없다.

[0017] 사마귀 치료는 감염된 피부를 파괴하거나 벗겨내는 액체 질소를 이용한 냉동요법, 부식제 및 산, 예를 들어, 살리실산, 락트산 및 트리클로로아세트산을 포함한다. 편평 사마귀를 치료하기 위해 레티노산이 국소적으로 사용되어 왔다. 칸타리딘(cantharidin)은 표피의 물집생성 및 국소 파괴를 발생시키는 녹색 블리스터 비틀(green blister beetle)의 추출물이다. 디니트로클로로벤젠(DNCB)을 이용한 알레르기 접촉 피부염의 유도는 상기 화학 물질이 적용되는 사마귀에 대해 국소 염증을 생성시킨다.

[0018] 상기를 기초로 하여, 숙주의 선천 면역 반응, 특히 숙주의 타입 I 인터페론 반응을 증강시키고, 이후 다수의 바이러스 감염의 복제를 억제하는 능력에 대해 합성 또는 생물학적 화합물을 확인할 필요성이 상당히 존재한다. 마찬가지로, 숙주의 선천 면역 반응, 특히 숙주의 타입 I 인터페론 반응을 증강시키고, 이후 다수의 바이러스 감염의 복제를 억제하는 능력에 대해 합성 또는 생물학적 화합물을 확인할 필요성이 상당히 존재한다. 상기 특성을 갖는 소분자의 매우 소수의 예가 보고되었다(TLR-7을 통해 작용하는 분자에 더함, 참조: Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 2011, p. 480-488).

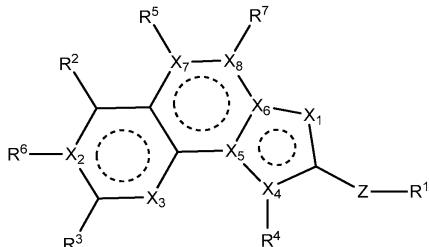
## 발명의 내용

## 발명의 개요

[0020] 본 발명은 숙주의 면역 반응의 증강자로 작용하는 화합물에 관한 것이다. 상기 화합물은 상기 단백질 중 하나 이상의 발현 및/또는 활성을 상향-조절함으로써 보다 나은 바이러스 방어 및/또는 치료를 발생시키는 것으로 생각된다.

[0021] 본 발명의 한 구체예에 따르면, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(I)



[0023] 상기 식에서,

[0024] X<sub>1</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>7</sub>, 및 X<sub>8</sub>은 독립적으로 N, NH, S, O, C, CH, 또는 CH<sub>2</sub>로부터 선택되고;

[0025] X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>5</sub>, 및 X<sub>6</sub>는 독립적으로 N, NH, C, CH, 또는 CH<sub>2</sub>로부터 선택되고;

[0026] Z는 결합, -C(O), 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬렌으로부터 선택되고;

[0027] R<sup>1</sup>은 수소, -R<sup>12</sup>, -R<sup>14</sup>, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, 및 할로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0028] R<sup>2</sup>는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, -R<sup>12</sup>, -R<sup>14</sup>, C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>13</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>13</sup>, -R<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드, (C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)아릴, 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 R<sup>2</sup>기는 1 내지 3개의 R<sup>11</sup> 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0029] R<sup>3</sup>은 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, -R<sup>12</sup>, -R<sup>14</sup>, C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>13</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>13</sup>, 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드, (C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)아릴, 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 R<sup>3</sup>기는 1 내지 3개의 R<sup>11</sup> 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0030] R<sup>4</sup>는 임의로 부재하거나, 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, 할로, 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0031] R<sup>5</sup>는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -R<sup>14</sup>, 할로, 및 니트릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0032] R<sup>6</sup>는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, -R<sup>12</sup>, -R<sup>14</sup>, C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>13</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>13</sup>, 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드, (C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)아릴, 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 R<sup>6</sup>기는 1 내지 3개의 R<sup>11</sup> 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0033] R<sup>7</sup>은 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, 할로, -C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, 니트릴, 및 -R<sup>14</sup>로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0034] R<sup>8</sup>은 독립적으로 수소 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0035]  $R^9$ 는 ( $C_1-C_6$ )알킬이고;

[0036]  $R^{10}$ 은 ( $C_4-C_{14}$ )아릴이고;

[0037]  $R^{11}$ 은 ( $C_1-C_6$ )알킬, 디메틸, 셀폰아미드,  $-OR^8$ ,  $-C(O)R^{12}$ , 옥소, 니트릴,  $-R^{12}$ , 할로,  $-R^9(R^{15})_m$ , 및  $-OR^9(R^{15})_m$ 으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0038]  $R^{12}$ 는  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 및 ( $C_1-C_6$ )알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤테로아릴 고리는 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리는 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0039]  $R^{13}$ 은 ( $C_3-C_{12}$ )사이클로알킬이고;

[0040]  $R^{14}$ 는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭으로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴은 각각 N, S, 또는 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있고, 상기 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭은 또한 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0041]  $R^{15}$ 는 할로이고;

[0042]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

[0043] 또한, 약학적으로 허용되는 희석제 및 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화학식에서 정의된 치료적 유효량의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0044] 또한, 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화학식의 화합물을 바이러스 감염으로 진단되었거나 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 상기 바이러스 감염으로 진단되었거나 상기 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에서 바이러스 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0045] 또한, 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화학식에 정의된 화합물을 바이러스 감염으로 진단되었거나 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 상기 바이러스 감염으로 진단되었거나 상기 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에서 면역 반응을 증강시키는 방법이 제공된다.

[0046] 또한, 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화학식에 정의된 화합물을 면역손상되거나 면역손상된 면역계가 발생할 위험이 있는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 면역손상되거나 면역손상된 면역계가 발생할 위험이 있는 피검체에서 바이러스 감염에 대한 면역 반응을 증강시키는 방법이 제공된다.

#### 도면의 간단한 설명

[0048] 도 1은 치료시에 분비된 알칼리성 포스파타제(SEAP)의 발현을 도시한다.

[0049] 도 2는 1시간, 6시간, 및 24시간 동안의 IFN $\alpha$  및 실시예 1의 화합물에 대한 STAT1 인산화를 도시한다.

[0050] 도 3은 실시예 1의 화합물, IFN $\alpha$  및 비활성의 유사한 화합물에 대한 시간-의존적 방식의 다양한 공지된 인터페론 자극 유전자(ISG)의 유도를 도시한다.

[0051] 도 4는 HCV 복제 및 Mx1 RNA의 유도에서 항바이러스 활성의 상관관계를 도시하며, 이는 실시예 1의 화합물의 용량 반응에서 phosphor-STAT1의 활성화를 나타낸다.

[0052] 도 5는 작은 간섭 RNA(siRNA)에 의한 실시예 1의 화합물의 항바이러스 활성을 도시한다.

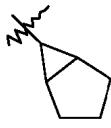
[0053] 도 6은 실시예 1의 화합물을 이용한 치료 후의 마우스 생체내에서의 인터페론 자극 유전자(ISG)의 유도를 도시한다.

- [0054] 도 7은 실시예 11의 화합물을 이용한 치료 후의 생체내에서의 인터페론 자극 유전자(ISG) 유도의 용량 반응을 도시한다.
- [0055] 도 8은 실시예 1의 화합물의 항바이러스 활성의 광범위한 스펙트럼이 다른 바이러스를 시험함으로써 평가된 것을 도시한다.
- [0056] 도 9는 실시예 1의 화합물 및 IFN  $\alpha$ 를 이용한 치료 후의 RSV 플라크의 수의 감소를 도시한다.
- [0057] 도 10은 pSTAT1 및 ISG 발현을 상향조절하기 위한 본 발명의 다양한 화합물 및 IFN  $\alpha$ 의 능력에 대한 단백질 웨스턴 블롯 및 Taqman 유전자 발현 분석을 도시한다.
- [0058] 도 11은 본 발명의 다양한 화합물 및 IFN  $\alpha$ 를 이용한 치료 후의 인간 각질형성세포에서의 pSTAT1 및 ISG 활성화의 단백질 웨스턴 블롯을 도시한다.
- [0059] 도 12는 본 발명의 다양한 화합물 및 IFN  $\alpha$ 를 이용한 재구성된 인간 표피("RHE")의 치료 후의 pSTAT1 및 ISG에 대한 Taqman 유전자 발현 분석 패턴을 도시한다. RHE 조직 배양에서, 상기 작용제는 pSTAT1의 생성 및 IFN-자극 유전자(ISG), MX1, OAS2 및 IL6의 유도를 자극한다.
- [0060] 도 13은 ISG(MX1) 발현의 유의한 상향조절을 갖는 JAK/Stat 활성제(예를 들어, 1, 2, 및 11)를 이용한 치료 8 및 72시간 후의 유전자 발현 분석을 나타내는 막대 그래프를 도시한다.
- [0061] 도 14는 ISG(OAS2) 발현의 유의한 상향조절을 갖는 JAK/Stat 활성제(예를 들어, 1, 2, 및 11)를 이용한 치료 8 및 72시간 후의 유전자 발현 분석을 나타내는 막대 그래프를 도시한다.
- [0062] 도 15는 ISG(IL-6) 발현의 유의한 상향조절을 갖는 JAK/Stat 활성제(예를 들어, 1, 2, 및 11)를 이용한 치료 8 및 72시간 후의 유전자 발현 분석을 나타내는 막대 그래프를 도시한다.
- [0063] **대표적 구체예의 상세한 설명**
- [0064] 본 출원 전체에 걸쳐, 화합물, 조성물, 및 방법과 관련된 다양한 구체예가 언급된다. 기재된 다양한 구체예는 다양한 예시적 예를 제공하는 것을 의미하며, 대안적 종의 기재로 해석되어선 안된다. 오히려, 본원에 제공된 다양한 구체예의 기재는 중복되는 범위일 수 있음이 인지되어야 한다. 본원에 논의된 구체예는 단지 예시이며, 본 발명의 범위를 제한하는 것을 의미하지 않는다.
- [0065] 본원에서 사용된 용어는 단지 특정 구체예를 기재하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아님에 이해되어야 한다. 본 명세서 및 후속되는 청구항에서, 하기 의미를 갖는 것으로 정의되는 다수의 용어가 언급될 것이다.
- [0066] "알킬"은 1 내지 14개의 탄소 원자, 및 일부 구체예에서 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 1가의 포화 지방족 하이드로카르빌기를 나타낸다. "( $C_x-C_y$ )알킬"은 x 내지 y의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 나타낸다. 상기 용어는, 예를 들어, 선형 및 분지형 하이드로카르빌기, 예를 들어, 메틸 ( $CH_3-$ ), 에틸 ( $CH_3CH_2-$ ), n-프로필 ( $CH_3CH_2CH_2-$ ), 이소프로필 ( $(CH_3)_2CH-$ ), n-부틸 ( $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ ), 이소부틸 ( $(CH_3)_2CHCH_2-$ ), 2차-부틸 ( $(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$ ), t-부틸 ( $(CH_3)_3C-$ ), n-펜틸 ( $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ), 및 네오펜틸 ( $(CH_3)_3CCH_2-$ )을 포함한다.
- [0067] "알킬리텐" 또는 "알킬렌"은 1 내지 10개의 탄소 원자, 및 일부 구체예에서 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 2가의 포화 지방족 하이드로카르빌기를 나타낸다. " $(C_{u-v})$ 알킬렌"은 u 내지 v개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌기를 나타낸다. 알킬리텐 및 알킬렌기는 분지쇄 및 직쇄 하이드로카르빌기를 포함한다. 예를 들어, " $(C_{1-6})$ 알킬렌"은 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 2-메틸프로필렌, 펜틸렌 등을 포함하는 것을 의미한다.
- [0068] "알케닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자, 및 일부 구체예에서 2 내지 6개의 탄소 원자 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖고, 적어도 1개 부위의 비닐 불포화( $>C=C<$ )를 갖는 선형 또는 분지형 하이드로카르빌기를 나타낸다. 예를 들어,  $(C_x-C_y)$ 알케닐은 x 내지 y개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기를 나타내고, 이는, 예를 들어, 에테닐, 프로페닐, 이소프로필렌, 1,3-부타디에닐 등을 포함하는 것을 의미한다.
- [0069] "알키닐"은 적어도 1개의 삼중결합을 함유하는 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 용어 "알키닐"은 또한 1개의 삼중결합 및 1개의 이중결합을 갖는 하이드로카르빌기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어,  $(C_2-C_6)$ 알키닐은 에티닐, 프로파닐 등을 포함하는 것을 의미한다.

- [0070] "알콕시"는 알킬이 본원에 정의된 기 -O-알킬을 나타낸다. 알콕시는, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, *n*-프로포록시, 이소프로포록시, *n*-부톡시, *t*-부톡시, 2차-부톡시, 및 *n*-펜톡시를 포함한다.
- [0071] "아실"은 기 H-C(O)-, 알킬-C(O)-, 알케닐-C(O)-, 알키닐-C(O)-, 사이클로알킬-C(O)-, 아릴-C(O)-, 헤테로아릴-C(O)-, 및 헤테로사이클릭-C(O)-을 나타낸다. 아실은 "아세틸"기 CH<sub>3</sub>C(O)-를 포함한다.
- [0072] "아실아미노"는 기 -NR<sup>20</sup>C(O)알킬, -NR<sup>20</sup>C(O)사이클로알킬, -NR<sup>20</sup>C(O)알케닐, -NR<sup>20</sup>C(O)알키닐, -NR<sup>20</sup>C(O)아릴, -NR<sup>20</sup>C(O)헤테로아릴, 및 -NR<sup>20</sup>C(O)헤테로사이클릭을 나타내고, 여기서 R<sup>20</sup>은 수소 또는 알킬이다.
- [0073] "아실옥시"는 기 알킬-C(O)O-, 알케닐-C(O)O-, 알키닐-C(O)O-, 아릴-C(O)O-, 사이클로알킬-C(O)O-, 헤테로아릴-C(O)O-, 및 헤테로사이클릭-C(O)O-를 나타낸다.
- [0074] "아미노"는 기 -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>를 나타내고, 여기서 R<sup>21</sup> 및 R<sup>22</sup>는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, -SO<sub>2</sub>-알킬, -SO<sub>2</sub>-알케닐, -SO<sub>2</sub>-사이클로알킬, -SO<sub>2</sub>-아릴, -SO<sub>2</sub>-헤테로아릴, 및 -SO<sub>2</sub>-헤테로사이클릭으로부터 선택되고, R<sup>21</sup> 및 R<sup>22</sup>는 이에 결합된 질소와 함께 임의로 연결되어 헤테로사이클릭기를 형성한다. R<sup>21</sup>이 수소이고, R<sup>22</sup>가 알킬인 경우, 아미노기는 종종 알킬아미노로 본원에서 언급된다. R<sup>21</sup> 및 R<sup>22</sup>가 알킬인 경우, 아미노기는 종종 디알킬아미노로 본원에서 언급된다. 일치환된 아미노로 언급되는 경우, 이는 R<sup>21</sup> 또는 R<sup>22</sup>가 수소이나, 둘 모두가 수소는 아닌 것을 의미한다. 이치환된 아미노로 언급되는 경우, 이는 R<sup>21</sup> 및 R<sup>22</sup>는 둘 모두는 수소가 아닌 것을 의미한다.
- [0075] "하이드록시아미노"는 기 -NHOH를 나타낸다.
- [0076] "알콕시아미노"는 알킬이 본원에 정의된 기 -NHO-알킬을 나타낸다.
- [0077] "아미노카르보닐"은 기 -C(O)NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>을 나타내고, 여기서 R<sup>26</sup> 및 R<sup>27</sup>은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 및 아실아미노로부터 선택되고, R<sup>26</sup> 및 R<sup>27</sup>은 이들에 결합된 질소와 함께 임의로 연결되어 헤테로사이클릭기를 형성한다.
- [0078] "아릴"은 고리 헤테로원자를 갖지 않고, 단일 고리(예를 들어, 폐닐) 또는 다수의 축합된(융합된) 고리(예를 들어, 나프틸 또는 안트릴)를 갖는 6 내지 14개의 탄소 원자의 방향족기를 나타낸다. 고리 헤테로원자를 갖지 않는 방향족 및 비-방향족 고리를 갖는 융합된 고리 시스템, 브릿징된 고리 시스템, 및 스피로 고리 시스템을 포함하는 다수의 고리 시스템에 대해, 용어 "아릴" 또는 "Ar"은 부착 지점이 방향족 탄소 원자인 경우에 적용된다(예를 들어, 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일은 이의 부착 지점이 방향족 폐닐 고리의 2-위치임에 따른 아릴기이다).
- [0079] "시아노" 또는 "니트릴"은 기 -CN을 나타낸다.
- [0080] "사이클로알킬"은 고리 헤테로원자를 갖지 않고, 융합된 고리 시스템, 브릿징된 고리 시스템, 및 스피로 고리 시스템을 포함하는 단일 고리 또는 다수의 고리를 갖는, 3 내지 14개의 탄소 원자의 포화되거나 부분적으로 포화된 사이클릭기를 나타낸다. 고리 헤테로원자를 갖지 않는 방향족 및 비-방향족 고리를 갖는 다수의 고리 시스템에 대해, 용어 "사이클로알킬"은 부착 지점이 비-방향족 탄소 원자(예를 들어, 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-5-일)인 경우에 적용된다. 용어 "사이클로알킬"은 사이클로알케닐기, 예를 들어, 사이클로헥세닐을 포함한다. 사이클로알킬기의 예는, 예를 들어, 아다만틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 사이클로옥틸, 사이클로펜테닐, 및 사이클로헥세닐을 포함한다. 다수의 바이사이클로알킬 고리 시스템을 포함하는 사이클로알킬기의 예는 바이사이클로헥실, 바이사이클로펜틸, 바이사이클로옥틸 등이다. 2개의 상기 바이사이클로알킬의 다수의 고리 구조는 하기에 예시되며, 명명된다:



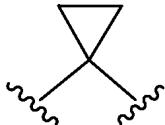
[0081] 바이사이클로헥실, 및



바이사이클로헥실.

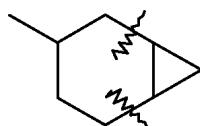
[0082] "(C<sub>u</sub>-C<sub>v</sub>)사이클로알킬"은 u 내지 v 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬기를 나타낸다.

[0083] "스피로 사이클로알킬"은 하기 구조에 의해 예시되는 바와 같이 사이클릭 고리 구조 또는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌기 내의 통상적인 탄소 원자에서 2개의 수소 원자의 대체에 의해 형성되는 3 내지 10원 사이클릭 치환기를 나타내며, 여기서 물결선으로 표시된 결합에 부착된 본원에 제시된 기는 스피로 사이클로알킬기로 치환된다:



[0084]

[0085] "융합된 사이클로알킬"은 하기 구조에 의해 예시되는 바와 같이 사이클로알킬 고리 구조 내의 다양한 탄소 원자에서 2개의 수소 원자의 대체에 의해 형성되는 3 내지 10원 사이클릭 치환기를 나타내며, 여기서 본원에 제시된 사이클로알킬기는 융합된 사이클로알킬기로 치환되는 탄소 원자에 결합되는 물결선으로 표시된 결합을 함유한다:



[0086]

[0087] "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도를 나타낸다.

[0088] "할로알콕시"는 1 내지 5개(예를 들어, 알콕시기가 적어도 2개의 탄소 원자를 갖는 경우) 또는 일부 구체예에서 1 내지 3개의 할로기(예를 들어, 트리플루오로메톡시)를 갖는 알콕시기의 치환을 나타낸다.

[0089]

"하이드록시" 또는 "하이드록실"은 기 -OH를 나타낸다.

[0090] "헤테로아릴"은 1 내지 14개의 탄소 원자 및 산소, 질소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자의 방향족기를 나타내고, 이는 단일 고리(예를 들어, 이미다졸릴) 및 다수의 고리 시스템(예를 들어, 벤즈이미다졸-2-일 및 벤즈이미다졸-6-일)을 포함한다. 방향족 및 비-방향족 고리를 갖는 융합된 고리 시스템, 브릿징된 고리 시스템, 및 스피로 고리 시스템을 포함하는 다수의 고리 시스템에 대해, 용어 "헤테로아릴"은 적어도 하나의 고리 헤�테로원자가 존재하고, 부착 지점이 방향족 고리의 원자인 경우(예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일 및 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-일)에 적용된다. 일부 구체예에서, 헤테로아릴기의 질소 및/또는 황 고리 원자(들)은 임의로 산화되어 N-옥사이드(N→O), 설피닐, 또는 설포닐 모이어티를 제공한다. 더욱 특히, 용어 헤테로아릴은 피리딜, 푸라닐, 티에닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이속사졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 푸리닐, 프탈라질, 나프틸피리딜, 벤조푸라닐, 테트라하이드로벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 디하이드로인돌릴, 인다졸릴, 인돌리닐, 벤즈옥사졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴놀리질, 퀴아나졸릴, 퀴녹살릴, 테트라하이드로퀴놀리닐, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리노닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티에닐, 벤조피리다지닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 폐난트리디닐, 아크리디닐, 폐난트롤리닐, 폐나지닐, 폐녹사지닐, 폐노티아지닐, 및 프탈이미딜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

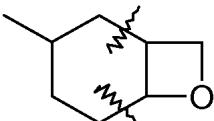
[0091]

"헤테로사이클릭" 또는 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로사이클릴"은 1 내지 14개의 탄소 원자 및 질소, 황, 인 또는 산소로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 갖는 포화되거나 부분적으로 포화된 사이클릭기를 나타내고, 이는 융합된 고리 시스템, 브릿징된 고리 시스템, 및 스피로 고리 시스템을 포함하는 단일 고리 및 다수의 고리 시스템을 포함한다. 방향족 및/또는 비-방향족 고리를 갖는 다수의 고리 시스템에 대해, 용어 "헤테로사이클릭", "헤테로사이클", "溷合 사이클로알킬" 또는 "溷合 사이클릴"은 적어도 하나의 고리 헤�테로원자가 존재하고, 부착 지점이 비-방향족 고리의 원자인 경우(예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-일, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-6-일, 및 테카하이드로퀴놀린-6-일)에 적용된다. 한 구체예에서, 헤�테로사이클릭기의 질소, 인 및/또는 황 원자(들)은 임의로 산화되어 N-옥사이드, 포스피난 옥사이드, 설피닐, 설포닐 모이어티를 제공한다. 더욱 특히, 헤�테로사이클릴은 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 3-피롤리디닐, 2-피롤리돈-1-일, 모르폴리닐, 및 피롤리디닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 탄소 원자의 수를 나타내는 접두사(예를 들어, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)는 헤테로원자의 수를 제외한 헤테로사이클릴기의 부분 내

의 탄소 원자의 전체 수를 나타낸다.

[0092] 헤테로사이클 및 헤테로아릴기의 예는 아제티딘, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피리돈, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 디하이드로인돌, 인다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카르바졸, 카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 이속사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 프탈이미드, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜, 티아졸, 티아졸리딘, 티오펜, 벤조[b]티오펜, 모르폴린, 티오모르폴린(티아모르폴린으로도 언급됨), 피페리딘, 피롤리딘, 및 테트라하이드로푸라닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0093] "융합된 헤테로사이클릭"은 하기 구조에 의해 예시되는 바와 같은 사이클로알킬 고리 구조 내의 다양한 탄소 원자에서 2개의 수소 원자의 대체에 의해 형성되는 3 내지 10원 사이클릭 치환기를 나타내며, 여기서 본원에 제시된 사이클로알킬기는 융합된 헤테로사이클릭기로 치환되는 탄소 원자에 결합되는 물결선으로 표시된 결합을 함유한다:



[0094]

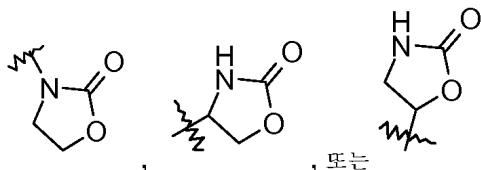
[0095] 본원에서 사용되는 바와 같은 "화합물", "화합물들", "화학적 존재물" 및 "화학적 존재물들"은 본원에 개시된 일반 화학식, 상기 일반 화학식의 임의의 아속에 의해 포함되는 화합물, 및 일반 및 아속 화학식 내의 화합물의 임의의 형태, 예를 들어, 화합물 또는 화합물들의 라세미체, 입체이성질체, 및 토토머를 나타낸다.

[0096]

"옥소"는 (=O) 기를 나타낸다.

[0097]

"옥사졸리디논"은 헤테로원자로서 1개의 질소 및 1개의 산소를 함유하는 5원 헤테로사이클릭 고리를 나타내고, 이는 또한 2개의 탄소를 함유하고, 하기 구조 중 임의의 구조에 의해 예시되는 바와 같은 카르보닐기에 의해 2개의 탄소 중 하나에서 치환되며, 여기서 본원에 제시된 옥사졸리디논기는 모(parent) 분자에 결합되고, 이는 모 분자에 대한 결합에서 물결선으로 표시된다:



[0098]

[0099] "라세미체"는 거울상 이성질체의 혼합물을 나타낸다. 본 발명의 한 구체예에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하나의 거울상 이성질체로 거울상 이성질체적으로 농축되며, 여기서 언급되는 키랄 탄소 모두는 하나의 형태이다. 일반적으로, 거울상 이성질체적으로 농축된 화합물 또는 염에 대한 언급은 특정 거울상 이성질체가 화합물 또는 염의 모든 거울상 이성질체의 전체 중량의 50 중량% 초과로 포함될 것을 나타내는 것을 의미한다.

[0100]

화합물의 "용매화물" 또는 "용매화물들"은 화학량론 또는 비-화학량론적 양의 용매에 결합된 상기 정의된 화합물들을 나타낸다. 화합물의 용매화물은 화합물의 모든 형태의 용매화물을 포함한다. 특정 구체예에서, 용매는 휘발성이고/하거나, 비독성이고/하거나, 미량에서 인간으로의 투여에 허용된다. 적합한 용매화물은 물을 포함한다.

[0101]

"입체이성질체" 또는 "입체이성질체들"은 하나 이상의 입체중심의 키랄성에서 상이한 화합물을 나타낸다. 입체 이성질체는 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체를 포함한다.

[0102]

"토토머"는 양성자의 위치에 있어서 상이한 화합물의 대안적 형태, 예를 들어, 에놀-케토 및 이민-엔아민 토토머, 또는 고리 -NH- 모이어티 및 고리 =N- 모이어티 둘 모두에 부착된 고리 원자를 함유하는 헤테로아릴기, 예를 들어, 피라졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 트리아졸, 및 테트라아졸의 토토머 형태를 나타낸다.

[0103]

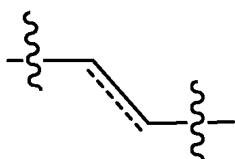
"약학적으로 허용되는 염"은 당 분야에 널리 공지된 다양한 유기 및 무기 반대이온으로부터 유래된 약학적으로 허용되는 염을 나타내며, 이는 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 및 테트라알킬암모늄, 및 분자가 염기성

작용기를 함유하는 경우, 유기산 및 무기산의 염, 예를 들어, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레이에이트, 및 옥살레이트를 포함하나, 이는 단지 예시이다. 적합한 염은 문헌[P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002]에 기재된 것을 포함한다.

[0104] "피검체"는 포유동물을 나타내며, 인간 및 비-인간 포유동물을 포함한다. 일부 구체예에서, 피검체는 인간이다. 다른 구체예에서, 피검체는 동물, 예를 들어, 개, 고양이, 말, 소, 및 가축 동물이다.

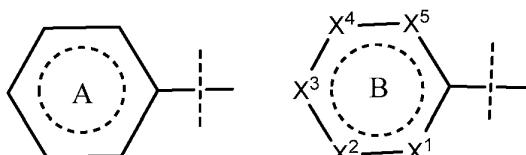
[0105] 환자에서의 질병을 "치료하는" 또는 질병의 "치료"는, 1) 질병에 걸리기 쉽거나, 질병의 증상을 아직 나타내지 않은 환자에서의 발생으로부터 질병을 예방하거나; 2) 질병을 억제하거나 질병의 발생을 억제하거나; 3) 질병을 개선시키거나 질병의 희귀를 야기시키는 것을 나타낸다.

[0106] 점선이 실선에 의해 표시된 단일 결합에 얼마나 인접하여 발생하던지 간에, 점선은 상기 위치에서의 임의의 이중 결합을 나타낸다. 마찬가지로, 점선 원이 실선 또는 실선 원에 의해 표시된 고리 구조 내에 어디에서 보이건 간에, 점선 원은 당업자에 의해 인지되는 바와 같이 고리가 고리 주변에 어떤 임의의 치환기를 갖는지의 여부를 고려하여 적절한 원자가에 따라 배열된 1 내지 3개의 임의의 이중 결합을 나타낸다. 예를 들어, 하기 구조 내의 점선은 상기 위치에서 이중 결합을 나타내거나 상기 위치에서 단일 결합을 나타낼 수 있다:



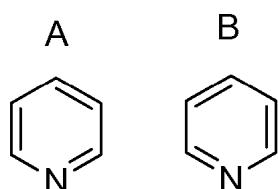
[0107]

[0108] 유사하게, 하기 고리 A는 임의의 이중 결합이 없는 사이클로헥실 고리일 수 있거나, 이는 또한 폐닐 고리에 대해 적절한 원자가를 여전히 나타내는 임의의 위치에 배열된 3개의 이중 결합을 갖는 폐닐 고리일 수 있다. 마찬가지로, 하기 고리 B에서,  $X^1-X^5$  중 임의의 것은 C, CH, 또는  $CH_2$ , N, 또는 NH로부터 선택될 수 있고, 점선 원은 고리 B가 사이클로헥실 또는 폐닐 고리 또는 이중 결합이 없는 N-함유 헤테로사이클 또는 적절한 원자가를 여전히 표시하는 임의의 위치 내에 배열된 1 내지 3개의 이중 결합을 갖는 N-함유 헤테로아릴 고리일 수 있음을 의미한다:



[0109]

[0110] 방향족 고리, 예를 들어, 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 갖는 특정 화합물 또는 일반 화학식이 기재되는 경우, 임의의 이중 결합의 특정 방향족 위치는 이들이 화합물에서 화합물로 또는 화학식에서 화학식으로 다양한 위치에 기재되더라도 동등한 위치의 블랜드임이 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 하기 2개의 피리딘 고리(A 및 B)에서, 이중 결합은 다양한 위치에서 기재되나, 이들은 동일 구조 및 화합물인 것으로 공지되어 있다:



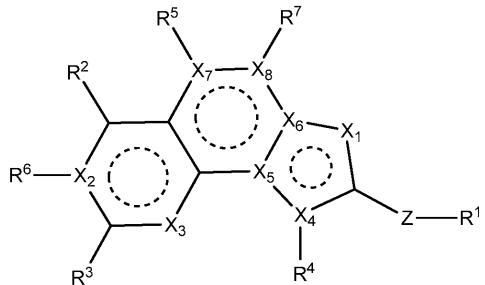
[0111]

[0112] 달리 표시하지 않는 한, 본원에 명백히 정의되지 않은 치환기의 명명법은 작용기의 말단 부분에 이어지는 부착지점을 향해 인접한 작용기를 명명함으로써 이루어진다. 예를 들어, 치환기 "아릴알킬옥시카르보닐"은 기(아릴)-(알킬)-0-C(O)-를 나타낸다. " $C(R^x)_2$ "와 같은 용어에서, 2개의  $R^x$ 기는 동일할 수 있거나,  $R^x$ 가 1개 이상의 가능한 정체를 갖는 것으로 정의되는 경우 상이할 수 있음이 이해되어야 한다. 또한, 특정 치환기는  $-R^xR^y$ 로 기재되며, 여기서 "-"는 모 분자에 인접한 결합을 나타내고,  $R^y$ 는 작용기의 말단 부분이다. 유사하게, 상기 정의

는 허용되지 않는 치환 패턴(예를 들어, 5개의 플루오로기로 치환된 메틸)을 포함하는 것이 아님이 이해된다. 이러한 허용되지 않는 치환 패턴은 당업자에게 널리 공지되어 있다.

[0113] 본 발명의 한 구체예에 따르면, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(I)



[0114]

상기 식에서,

[0116] X<sub>1</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>7</sub>, 및 X<sub>8</sub>은 독립적으로 N, NH, S, O, C, CH, 또는 CH<sub>2</sub>로부터 선택되고;[0117] X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>5</sub>, 및 X<sub>6</sub>는 독립적으로 N, NH, C, CH, 또는 CH<sub>2</sub>로부터 선택되고;[0118] Z는 결합, -C(O), 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬렌으로부터 선택되고;[0119] R<sup>1</sup>은 수소, -R<sup>12</sup>, -R<sup>14</sup>, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, 및 할로로 구성된 군으로부터 선택되고;[0120] R<sup>2</sup>는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, -R<sup>12</sup>, -R<sup>14</sup>, C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -RR<sup>13</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>13</sup>, -R<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, 할로, 니트릴, 살포아미드, 살포, 살포시드, (C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)아릴, 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 R<sup>2</sup>기는 1 내지 3개의 R<sup>11</sup> 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;[0121] R<sup>3</sup>은 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, -R<sup>12</sup>, -R<sup>14</sup>, C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -RR<sup>13</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>13</sup>, 할로, 니트릴, 살포아미드, 살포, 살포시드, (C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)아릴, 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 R<sup>3</sup>기는 1 내지 3개의 R<sup>11</sup> 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;[0122] R<sup>4</sup>는 임의로 부재하거나, 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, 할로, 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;[0123] R<sup>5</sup>는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -R<sup>14</sup>, 할로, 및 니트릴로 구성된 군으로부터 선택되고;[0124] R<sup>6</sup>는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, -R<sup>12</sup>, -R<sup>14</sup>, C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -RR<sup>13</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>13</sup>, 할로, 니트릴, 살포아미드, 살포, 살포시드, (C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)아릴, 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 R<sup>6</sup>기는 1 내지 3개의 R<sup>11</sup> 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;[0125] R<sup>7</sup>은 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -R<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, -OR<sup>9</sup>(R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, 할로, -C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, 니트릴, 및 -R<sup>14</sup>로 구성된 군으로부터 선택되고;[0126] R<sup>8</sup>은 독립적으로 수소 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0127]  $R^9$ 은  $(C_1-C_6)$ 알킬이고;

[0128]  $R^{10}$ 은  $(C_4-C_{14})$ 아릴이고;

[0129]  $R^{11}$ 은  $(C_1-C_6)$ 알킬, 디메틸, 셀폰아미드,  $-OR^8$ ,  $-C(O)R^{12}$ , 옥소, 니트릴,  $-R^{12}$ , 할로,  $-R^9(R^{15})_m$ , 및  $-OR^9(R^{15})_m$ 으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0130]  $R^{12}$ 은  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 및  $(C_1-C_6)$ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어  $(C_1-C_{11})$ 헤테로사이클릭 고리 또는  $(C_1-C_{11})$ 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤테로아릴 고리는 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리는 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0131]  $R^{13}$ 은  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬이고;

[0132]  $R^{14}$ 는  $(C_1-C_{11})$ 헤테로아릴 또는  $(C_1-C_{11})$ 헤테로사이클릭으로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $(C_1-C_{11})$ 헤테로사이클릭 또는  $(C_1-C_{11})$ 헤테로아릴은 각각 N, S, 또는 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있고, 상기  $(C_1-C_{11})$ 헤테로아릴 또는  $(C_1-C_{11})$ 헤테로사이클릭은 또한 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

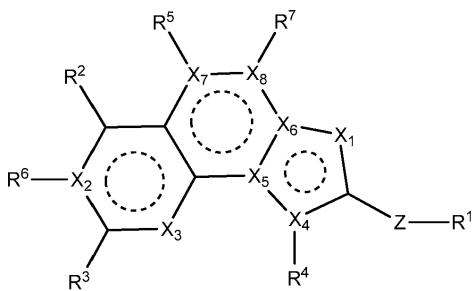
[0133]  $R^{15}$ 는 할로이고;

[0134]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

[0135] 특정 구체예에서, 본원 및 본원 전체에 기재된 화학식과 관련하여,  $m$ 은 2 내지 3의 범위의 정수이다. 다른 구체예에서,  $m$ 은 2이다. 또 다른 구체예에서,  $m$ 은 3이다.

[0136] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(I)



[0137]

[0138] 상기 식에서,

[0139]  $X_1$ ,  $X_4$ ,  $X_7$ , 및  $X_8$ 은 독립적으로 N, NH, S, O, C, CH, 또는  $CH_2$ 로부터 선택되고;

[0140]  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_5$ , 및  $X_6$ 은 독립적으로 N, NH, C, CH, 또는  $CH_2$ 로부터 선택되고;

[0141] Z는 결합,  $-C(O)$ , 또는 메틸렌으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0142]  $R^1$ 은 수소,  $-R^{12}$ , 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 옥사졸릴, 푸라닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸릴, 옥사닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 디하이드로피라닐, 피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피리디닐, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^1$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

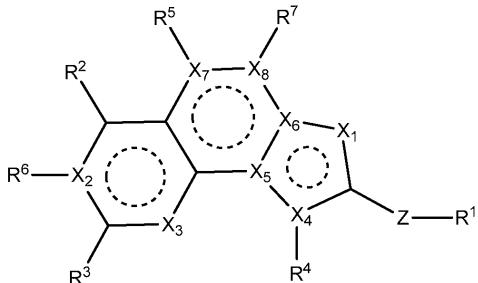
- [0143]  $R^2$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)R^{12}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^2$ 는 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0144]  $R^3$ 은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^3$ 은 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0145]  $R^4$ 는 임의로 부재하거나, 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^9$ ,  $-(CO)R^{13}$ , 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0146]  $R^5$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0147]  $R^6$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^6$ 는 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0148]  $R^7$ 은 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0149]  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 웬틸로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0150]  $R^9$ 는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 웬틸로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0151]  $R^{10}$ 은 페닐이고;
- [0152]  $R^{11}$ 은 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^{12}$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0153]  $R^{12}$ 는  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤테로아릴 고리는 각각 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리는 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0154]  $R^{13}$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0155]  $R^{14}$ 은 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 티오페닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 이미다졸리디닐, 및 피리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 은 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0156]  $R^{15}$ 은 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0157]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

[0158] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(I)



[0159]

상기 식에서,

[0161]  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7$ , 및  $X_8$ 은 독립적으로 N, C, 또는 CH로부터 선택되고;

[0162] Z는 결합 또는 메틸렌으로부터 선택되고;

[0163]  $R^1$ 은 옥사졸릴, 옥사닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로파리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 및 푸라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^1$ 기는 1 내지 2개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0164]  $R^2$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 클로로, 브로모, 플루오로, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 이미다졸릴, 폐닐, 및 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^2$ 는 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0165]  $R^3$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-C(O)R^{12}$ , 옥사닐, 옥솔라닐, 피리디닐, 폐닐, 티오페닐, 피페리디닐, 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^3$ 는 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0166]  $R^4$ 는 임의로 부재하거나, 수소, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 니트릴,  $-C(O)R^9$ ,  $-(CO)R^{13}$ , 클로로, 브로모, 및 플루오로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0167]  $R^5$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

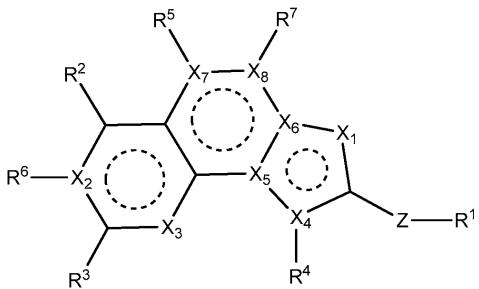
[0168]  $R^6$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 피페리디닐, 모르풀리닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^6$ 는 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0169]  $R^7$ 은 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0170]  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 웬틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

- [0171]  $R^9$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0172]  $R^{10}$ 은 페닐이고;
- [0173]  $R^{11}$ 은 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^{12}$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0174]  $R^{12}$ 는  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤테로아릴 고리는 각각 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리는 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0175]  $R^{13}$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0176]  $R^{14}$ 은 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 은 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0177]  $R^{15}$ 은 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0178]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.
- [0179] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(I)



- [0180]
- [0181] 상기 식에서,
- [0182]  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$ , 및  $X_8$ 은 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택되고;
- [0183] Z는 결합 또는 메틸렌으로부터 선택되고;
- [0184]  $R^1$ 은 옥사졸릴, 옥사닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 및 푸라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^1$ 기는 1 내지 2개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0185]  $R^2$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 클로로, 브로모, 플루오로, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 이미다졸릴, 페닐, 및 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^2$ 는 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0186]  $R^3$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-C(O)R^{12}$ , 옥사닐, 옥솔라닐, 피리디닐, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 피롤리디닐로 구

성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^3$ 은 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0187]  $R^4$ 는 임의로 부재하거나, 수소, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 니트릴,  $-C(O)R^9$ ,  $-(CO)R^{13}$ , 클로로, 브로모, 및 플루오로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0188]  $R^5$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0189]  $R^6$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 피페리디닐, 모르폴리닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^6$ 은 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0190]  $R^7$ 은 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0191]  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 웨틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0192]  $R^9$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 웨틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0193]  $R^{10}$ 은 페닐이고;

[0194]  $R^{11}$ 은 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^{12}$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0195]  $R^{12}$ 은  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고;

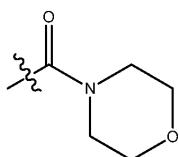
[0196]  $R^{13}$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0197]  $R^{14}$ 은 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 은 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0198]  $R^{15}$ 은 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0199]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

[0200] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,  $R^1$ 이 티오페닐, 푸라닐, 피리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로



피라닐, 메틸피롤리디닐, 메틸피페리디닐, 및 메틸-모르폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0201] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,  $R^2$ 가 모르폴리닐, 메틸피페리디닐, 및 테트라하이드로푸라닐로 구성된 군으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0202] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,  $R^3$ 가 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 1H-이미다졸릴, 프로판일옥시, 및 카르보닐-모르폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0203] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,  $R^4$ 가 피롤리디닐인 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

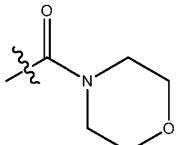
[0204] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,  $R^5$ 가 피롤리디닐인 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0205] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, R<sup>6</sup>가 옥사디아졸릴, 푸라닐, 옥사졸릴, 메틸-피롤리딜, 메틸-피롤리돌, 메틸-모르폴리닐, 옥사졸리디논), 피롤리디논, 이미다졸리디논, 이미다졸리딘디온, 및 메틸-옥사졸로 구성된 군으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0206] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,

[0207] X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>, 및 X<sub>8</sub>이 N 및 CH로부터 선택되고;

[0208] R<sup>1</sup>이 수소, 사이클로펜틸, 사이클로프로필, 프로판-2-일, 메틸, 에틸, 2-메틸프로필, 티오펜-3-일, 푸란-3-일, 피리딘-3-일, 에톡시, 폐닐, 디플루오로메톡시, 클로라이드, 테트라하이드로푸란-(2 또는 3)-일, 테트라하이드로피란-(3 또는 4)-일, 1-메틸피롤리딘-(2 또는 3)-일, 1-메틸-(3 또는 4)-피페리디닐, 카르복사미드,



, N,N-디메틸-카르복사미드, N-메틸-카르복사미드, 메틸-디메틸아민, 4-메틸-모르폴리닐, 4-카르보닐-모르폴리닐, 사이클로펜틸-메틸, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0209] R<sup>2</sup>가 수소, 트리플루오로메틸, 프로판-2-일, 모르폴린-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 및 테트라하이드로푸란-3-일로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0210] R<sup>3</sup>이 수소, 트리플루오로메틸, 클로라이드, 메틸, 프로판-2-일, 2-메틸프로필, 폐닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸란-(2 또는 3)-일, 및 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 1H-이미다졸-(2 또는 5)-일, 프로판-2-일혹시, 에톡시, 시아노, 카르복사미드, 및 카르보닐-모르폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0211] R<sup>4</sup>가 임의로 부재하거나, 수소, 피롤리딘-1-일, 시아노, 카르복사미드, 및 디메틸-메틸아민으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0212] R<sup>5</sup>가 수소, 피롤리딘-1-일, 시아노, 카르복사미드, 및 디메틸-메틸아민으로 구성된 군으로부터 선택되고;

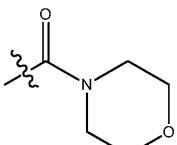
[0213] R<sup>6</sup>가 수소, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 푸란-2-일, 1,3-옥사졸-2-일, 메틸-디메틸아민, 1-메틸-피롤리딜, 1-메틸-피롤리딘-3-올, 4-메틸-모르폴리닐, 3-(1,3-옥사졸리딘-2-온), 1-피롤리딘-2-온, 1-이미다졸리딘-2-온, 1-이미다졸리딘-2,4-디온, 4-메틸-1,3-옥사졸-5-일, 4-(프로판-2-일)-1,3-옥사졸-5-일, 5-(4,4-디메틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-5-일), 5-(1,3-옥사졸-4-아민), 5-(1,3-옥사졸-4-카르보니트릴), 5-(1,3-옥사졸-4-카르복사미드)로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0214] R<sup>7</sup>이 수소 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되는, 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0215] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,

[0216] X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>, 및 X<sub>8</sub>이 N 또는 CH로부터 선택되고;

[0217] R<sup>1</sup>이 수소, 사이클로펜틸, 사이클로프로필, 프로판-2-일, 메틸, 에틸, 2-메틸프로필, 티오펜-3-일, 푸란-3-일, 피리딘-3-일, 에톡시, 폐닐, 디플루오로메톡시, 클로라이드, 테트라하이드로푸란-(2 또는 3)-일, 테트라하이드로피란-(3 또는 4)-일, 1-메틸피롤리딘-(2 또는 3)-일, 1-메틸-(3 또는 4)-피페리디닐, 카르복사미드,



, N,N-디메틸-카르복사미드, N-메틸-카르복사미드, 메틸-디메틸아민, 4-메틸-모르폴리닐, 4-카르보닐-모르폴리닐, 사이클로펜틸-메틸, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0218] R<sup>2</sup>가 수소, 트리플루오로메틸, 프로판-2-일, 모르폴린-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 및 테트라하이드로푸란-3-일

로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0219]  $R^3$ 이 수소, 트리플루오로메틸, 클로라이드, 메틸, 프로판-2-일, 2-메틸프로필, 페닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸란-(2 또는 3)-일, 및 퍼페리딘-1-일, 퍼롤리딘-1-일, 1H-이미다졸-(2 또는 5)-일, 프로판-2-일옥시, 에톡시, 시아노, 카르복사미드, 및 카르보닐-모르폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0220]  $R^4$ 가 임의로 부재하거나, 수소, 퍼롤리딘-1-일, 시아노, 카르복사미드, 및 디메틸-메틸아민으로 구성된 군으로부터 선택되고;

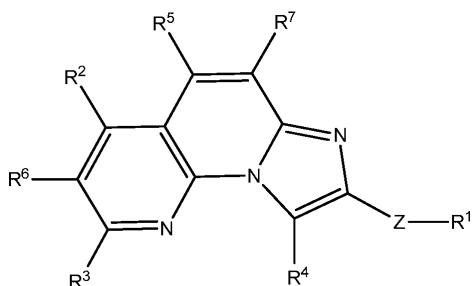
[0221]  $R^5$ 가 수소, 퍼롤리딘-1-일, 시아노, 카르복사미드, 및 디메틸-메틸아민으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0222]  $R^6$ 가 수소, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 푸란-2-일, 1,3-옥사졸-2-일, 메틸-디메틸아민, 1-메틸-퍼롤리딜, 1-메틸-퍼롤리딘-3-올, 4-메틸-모르폴리닐, 3-(1,3-옥사졸리딘-2-온), 1-퍼롤리딘-2-온, 1-이미다졸리딘-2-온, 1-이미다졸리딘-2,4-디온, 4-메틸-1,3-옥사졸-5-일, 4-(프로판-2-일)-1,3-옥사졸-5-일, 5-(4,4-디메틸-4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-5-일), 5-(1,3-옥사졸-4-아민), 5-(1,3-옥사졸-4-카르보니트릴), 5-(1,3-옥사졸-4-카르복사미드)로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0223]  $R^7$ 이 수소 및 클로라이드로 구성된 군으로부터 선택되는, 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0224] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(III)



[0225]

상기 식에서,

[0226]  $Z$ 는 결합,  $-C(O)$ , 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬렌으로부터 선택되고;

[0227]  $R^1$ 은 수소,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ , 및 할로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0228]  $R^2$ 는 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-R^{12}S(O)_2$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ , 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드,  $(C_4-C_{14})$ 아릴, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^2$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

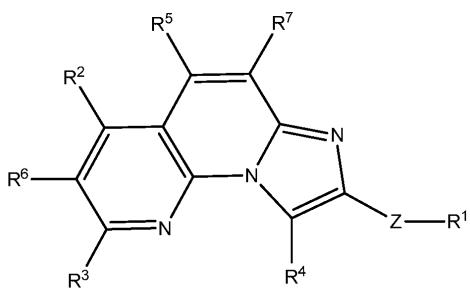
[0229]  $R^3$ 은 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^{13}$ , 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드,  $(C_4-C_{14})$ 아릴, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^3$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0230]  $R^4$ 는 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)R^{13}$ , 할로, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0231]  $R^5$ 는 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)R^{13}$ , 할로, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

- [0232]  $R^5$ 는 수소, ( $C_1-C_6$ )알킬,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-R^{14}$ , 할로, 및 니트릴로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0233]  $R^6$ 는 수소, ( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^{13}$ , 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살포시드, ( $C_4-C_{14}$ )아릴, 및 ( $C_3-C_{12}$ )사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^6$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0234]  $R^7$ 은 수소, ( $C_1-C_6$ )알킬,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ , 할로,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 및  $-R^{14}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0235]  $R^8$ 은 독립적으로 수소 및 ( $C_1-C_6$ )알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0236]  $R^9$ 는 ( $C_1-C_6$ )알킬이고;
- [0237]  $R^{10}$ 은 ( $C_4-C_{14}$ )아릴이고;
- [0238]  $R^{11}$ 은 ( $C_1-C_6$ )알킬, 디메틸, 살폰아미드,  $-OR^8$ ,  $-C(O)R^{12}$ , 옥소, 니트릴,  $-R^{12}$ , 할로,  $-R^9(R^{15})_m$ , 및  $-OR^9(R^{15})_m$ 으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0239]  $R^{12}$ 는  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 및 ( $C_1-C_6$ )알킬로 구성된 군으로부터 선택되고,  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤테로아릴 고리는 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리는 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0240]  $R^{13}$ 은 ( $C_3-C_{12}$ )사이클로알킬이고;
- [0241]  $R^{14}$ 는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭으로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴은 각각 N, S, 또는 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있고, 상기 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭은 또한 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0242]  $R^{15}$ 는 할로이고;
- [0243]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.
- [0244] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(II)



[0245]

상기 식에서,

[0246]

Z는 결합, -C(O), 및 메틸렌으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0247]

R<sup>1</sup>은 수소, -R<sup>12</sup>, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 옥사졸릴, 푸라닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸릴, 옥사닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 디하이드로피라닐, 피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피리디닐, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 R<sup>1</sup>기는 1 내지 3개의 R<sup>11</sup>기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0248]

R<sup>2</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>13</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>14</sup>, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, -OR<sup>13</sup>, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sup>2</sup>는 1 내지 3개의 독립적인 R<sup>11</sup>기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0249]

R<sup>3</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>13</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>14</sup>, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, -OR<sup>13</sup>, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sup>3</sup>은 1 내지 3개의 독립적인 R<sup>11</sup>기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0250]

R<sup>4</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, -C(O)R<sup>9</sup>, -(CO)R<sup>13</sup>, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0251]

R<sup>5</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, -C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0252]

R<sup>6</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, -C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sup>6</sup>는 1 내지 3개의 독립적인 R<sup>11</sup>기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0253]

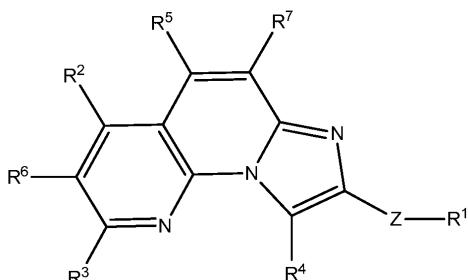
R<sup>7</sup>은 수소, -C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0254]

R<sup>8</sup>은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

- [0256]  $R^9$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0257]  $R^{10}$ 은 페닐이고;
- [0258]  $R^{11}$ 은 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^{12}$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0259]  $R^{12}$ 는  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤테로아릴 고리는 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리는 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0260]  $R^{13}$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0261]  $R^{14}$ 은 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 티오페닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르풀리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 이미다졸리디닐, 및 피리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 은 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0262]  $R^{15}$ 은 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0263]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.
- [0264] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(II)



- [0265]
- [0266] 상기 식에서,
- [0267]  $Z$ 는 결합 또는 메틸렌으로부터 선택되고;
- [0268]  $R^1$ 은 옥사졸릴, 옥사닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피롤리디닐, 모르풀리닐, 이미다졸리디닐, 및 푸라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^1$ 기는 1 내지 2개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0269]  $R^2$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 클로로, 브로모, 플루오로, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 이미다졸릴, 페닐, 및 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^2$ 는 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0270]  $R^3$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-C(O)R^{12}$ , 옥사닐, 옥솔라닐, 피리디닐, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 피롤리디닐로 구

성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^3$ 은 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0271]  $R^4$ 는 수소, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 니트릴,  $-C(O)R^9$ ,  $-(CO)R^{13}$ , 클로로, 브로모, 및 플루오로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0272]  $R^5$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0273]  $R^6$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 피페리디닐, 모르폴리닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^6$ 은 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0274]  $R^7$ 은 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0275]  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 웬틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0276]  $R^9$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 웬틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0277]  $R^{10}$ 은 페닐이고;

[0278]  $R^{11}$ 은 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^{12}$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0279]  $R^{12}$ 는  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤테로아릴 고리는 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리는 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0280]  $R^{13}$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

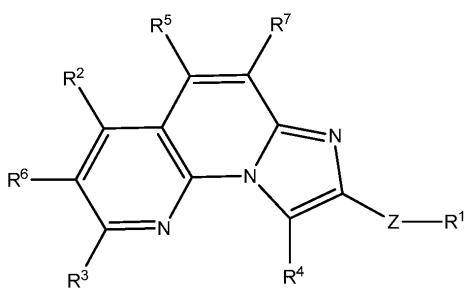
[0281]  $R^{14}$ 은 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 은 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0282]  $R^{15}$ 은 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0283]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

[0284] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

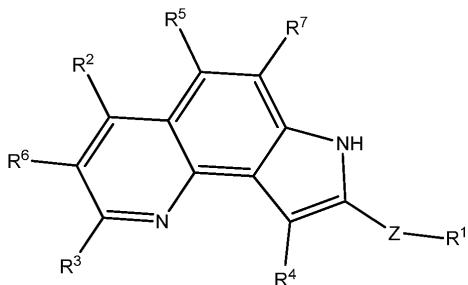
(III)



[0285]

- [0286] 상기 식에서,
- [0287] Z는 결합 또는 메틸렌으로부터 선택되고;
- [0288] R<sup>1</sup>은 옥사졸릴, 옥사닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 및 푸라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 R<sup>1</sup>기는 1 내지 2개의 R<sup>11</sup>기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0289] R<sup>2</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 클로로, 브로모, 플루오로, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 이미다졸릴, 폐닐, 및 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sup>2</sup>는 1 내지 2개의 독립적인 R<sup>11</sup>기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0290] R<sup>3</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, -C(O)R<sup>12</sup>, 옥사닐, 옥솔라닐, 피리디닐, 폐닐, 티오페닐, 피페리디닐, 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sup>3</sup>는 1 내지 2개의 독립적인 R<sup>11</sup>기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0291] R<sup>4</sup>는 수소, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 니트릴, -C(O)R<sup>9</sup>, -(CO)R<sup>13</sup>, 클로로, 브로모, 및 플루오로로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0292] R<sup>5</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, -C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, 니트릴, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 피페리디닐, 모르풀리닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sup>5</sup>는 1 내지 2개의 독립적인 R<sup>11</sup>기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0294] R<sup>7</sup>은 수소, -C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0295] R<sup>8</sup>은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 웬틸로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0296] R<sup>9</sup>은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 웬틸로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0297] R<sup>10</sup>은 폐닐이고;
- [0298] R<sup>11</sup>은 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴, -C(O)R<sup>12</sup>, 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0299] R<sup>12</sup>는 -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>이고, 여기서 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 독립적으로 수소 또는 메틸로부터 선택되고;
- [0300] R<sup>13</sup>은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0301] R<sup>14</sup>은 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르풀리닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sup>14</sup>은 1 내지 3개의 독립적인 R<sup>11</sup>기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0302] R<sup>15</sup>은 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0303] m은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.
- [0304] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

## (III)



[0305]

상기 식에서,

[0306]

Z는 결합,  $-C(O)$ , 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬렌으로부터 선택되고;

[0307]

 $R^1$ 은 수소,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ , 및 할로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0308]

 $R^2$ 은 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-R^{12}S(O)_2$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ , 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드,  $(C_4-C_{14})$ 아릴, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^2$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0309]

 $R^3$ 은 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^{13}$ , 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드,  $(C_4-C_{14})$ 아릴, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^3$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0310]

 $R^4$ 는 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)R^{13}$ , 할로, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0311]

 $R^5$ 는 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-R^{14}$ , 할로, 및 니트릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0312]

 $R^6$ 은 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^{13}$ , 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드,  $(C_4-C_{14})$ 아릴, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^6$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0313]

 $R^7$ 은 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ , 할로,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 및  $-R^{14}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0314]

 $R^8$ 은 독립적으로 수소 및  $(C_1-C_6)$ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0315]

 $R^9$ 은  $(C_1-C_6)$ 알킬이고;

[0316]

 $R^{10}$ 은  $(C_4-C_{14})$ 아릴이고;

[0317]

 $R^{11}$ 은  $(C_1-C_6)$ 알킬, 디메틸, 살폰아미드,  $-OR^8$ ,  $-C(O)R^{12}$ , 옥소, 니트릴,  $-R^{12}$ , 할로,  $-R^9(R^{15})_m$ , 및  $-OR^9(R^{15})_m$ 으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0318]

 $R^{12}$ 은  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 및  $(C_1-C_6)$ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고,  $R^x$  및  $R^y$ 는

이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤테로아릴 고리는 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리는 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0320]  $R^{13}$ 은 ( $C_3-C_{12}$ )사이클로알킬이고;

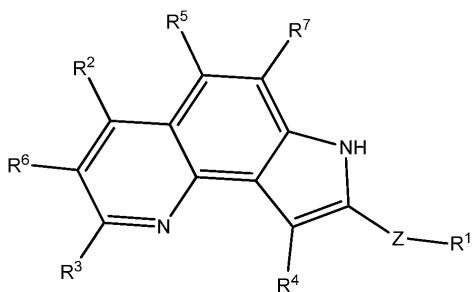
[0321]  $R^{14}$ 는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭으로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴은 각각 N, S, 또는 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있고, 상기 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭은 또한 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0322]  $R^{15}$ 는 할로이고;

[0323]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

[0324] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(III)



[0325]

[0326] 상기 식에서,

[0327] Z는 결합,  $-C(O)$ , 및 메틸렌으로 구성된 군으로부터 선택되고;

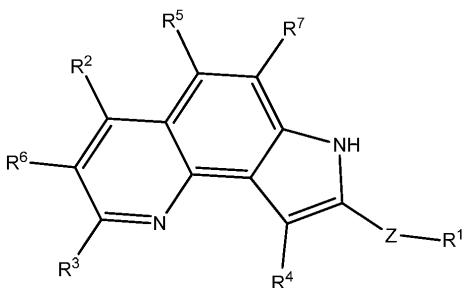
[0328]  $R^1$ 은 수소,  $-R^{12}$ , 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 옥사졸릴, 푸라닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸릴, 옥사닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 디하이드로피라닐, 피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피리디닐, 및 파롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^1$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0329]  $R^2$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^2$ 는 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0330]  $R^3$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^3$ 는 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

- [0331]  $R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^9$ ,  $-(CO)R^{13}$ , 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0332]  $R^5$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0333]  $R^6$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^6$ 는 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0334]  $R^7$ 은 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0335]  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0336]  $R^9$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0337]  $R^{10}$ 은 페닐이고;
- [0338]  $R^{11}$ 은 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^9$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0339]  $R^{12}$ 는  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤테로아릴 고리는 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리는 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0340]  $R^{13}$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0341]  $R^{14}$ 은 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 티오페닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 이미다졸리디닐, 및 피리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 은 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;
- [0342]  $R^{15}$ 은 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0343]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.
- [0344] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

## (III)



[0345]

상기 식에서,

[0346]

Z는 결합 또는 메틸렌으로부터 선택되고;

[0347]

$R^1$ 은 옥사졸릴, 옥사닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 및 푸라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^1$ 기는 1 내지 2개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0348]

$R^2$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 클로로, 브로모, 플루오로, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 이미다졸릴, 페닐, 및 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^2$ 는 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0349]

$R^3$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-C(O)R^{12}$ , 옥사닐, 옥솔라닐, 피리디닐, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^3$ 는 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0350]

$R^4$ 는 수소, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 니트릴,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)R^{13}$ , 클로로, 브로모, 및 플루오로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0351]

$R^5$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0352]

$R^6$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 피페리디닐, 모르폴리닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^6$ 는 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0353]

$R^7$ 은 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0354]

$R^8$ 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0355]

$R^9$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0356]

$R^{10}$ 은 페닐이고;

[0357]

$R^{11}$ 은 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^{12}$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0358]

$R^{12}$ 는  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이

연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ ) 헤테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ ) 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤�테로아릴 고리는 각각 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤�테로사이클릭 고리 또는 헤�테로아릴 고리는 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0360]  $R^{13}$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

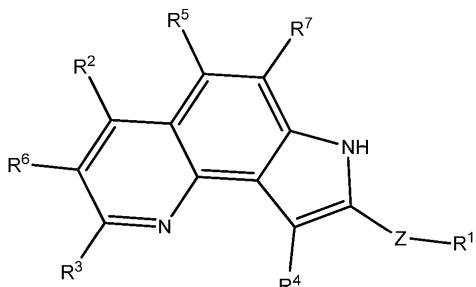
[0361]  $R^{14}$ 은 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 은 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0362]  $R^{15}$ 은 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0363]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

[0364] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(III)



[0365]

[0366] 상기 식에서,

[0367] Z는 결합 또는 메틸렌으로부터 선택되고;

[0368]  $R^1$ 은 옥사졸릴, 옥사닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 및 푸라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^1$ 기는 1 내지 2개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0369]  $R^2$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 클로로, 브로모, 플루오로, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 이미다졸릴, 폐닐, 및 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^2$ 는 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0370]  $R^3$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-C(O)R^{12}$ , 옥사닐, 옥솔라닐, 피리디닐, 폐닐, 티오페닐, 피페리디닐, 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^3$ 는 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0371]  $R^4$ 는 수소, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 니트릴,  $-C(O)R^9$ ,  $-(CO)R^{13}$ , 클로로, 브로모, 및 플루오로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0372]  $R^5$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0373]  $R^6$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브

로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 피페리디닐, 모르폴리닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^6$ 은 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0374]  $R^7$ 은 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0375]  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0376]  $R^9$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0377]  $R^{10}$ 은 페닐이고;

[0378]  $R^{11}$ 은 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^{12}$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0379]  $R^{12}$ 는  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸로부터 선택되고;

[0380]  $R^{13}$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

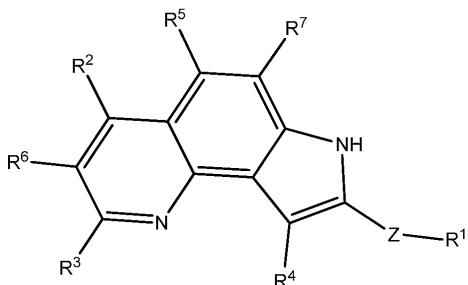
[0381]  $R^{14}$ 은 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 은 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0382]  $R^{15}$ 은 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0383]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

[0384] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(III)



[0385]

[0386] 상기 식에서,

[0387] Z는 결합 또는 메틸렌으로부터 선택되고;

[0388]  $R^1$ 은 옥사디아졸릴 또는 옥사졸릴로부터 선택되고;

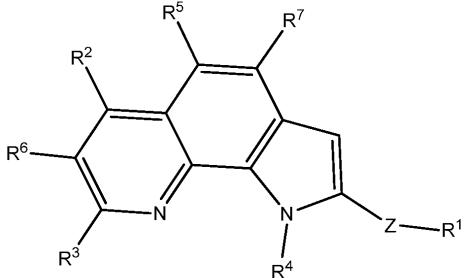
[0389]  $R^2$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 클로로, 브로모, 플루오로, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 및 트리플루오로메톡시로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0390]  $R^3$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0391]  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , 및  $R^7$ 은 수소이다.

[0392] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(IV)



[0393]

[0394]

상기 식에서,

[0395]

Z는 결합,  $-C(O)$ , 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬렌으로부터 선택되고;

[0396]

 $R^1$ 은 수소,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ , 및 할로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0397]

 $R^2$ 는 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-R^{12}S(O)_2$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ , 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드,  $(C_4-C_{14})$ 아릴, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^2$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0398]

 $R^3$ 은 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^{13}$ , 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드,  $(C_4-C_{14})$ 아릴, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^3$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0399]

 $R^4$ 는 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)R^{13}$ , 할로, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0400]

 $R^5$ 는 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-R^{14}$ , 할로, 및 니트릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0401]

 $R^6$ 는 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^{13}$ , 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드,  $(C_4-C_{14})$ 아릴, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^6$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0402]

 $R^7$ 은 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ , 할로,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 및  $-R^{14}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0403]

 $R^8$ 은 독립적으로 수소 및  $(C_1-C_6)$ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0404]

 $R^9$ 은  $(C_1-C_6)$ 알킬이고;

[0405]

 $R^{10}$ 은  $(C_4-C_{14})$ 아릴이고;

[0406]

 $R^{11}$ 은  $(C_1-C_6)$ 알킬, 디메틸, 살폰아미드,  $-OR^8$ ,  $-C(O)R^{12}$ , 옥소, 니트릴,  $-R^{12}$ , 할로,  $-R^9(R^{15})_m$ , 및  $-OR^9(R^{15})_m$ 으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0407]  $R^{12}$ 는  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소, ( $C_1-C_6$ )알킬로 구성된 군으로부터 선택되고,  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤테로아릴 고리는 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리는 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0408]  $R^{13}$ 은 ( $C_3-C_{12}$ )사이클로알킬이고;

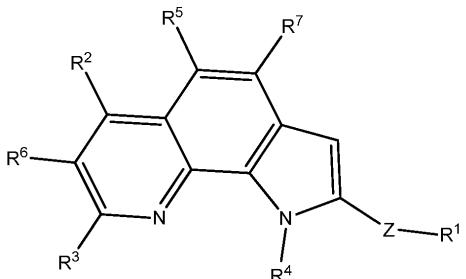
[0409]  $R^{14}$ 는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭으로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴은 각각 N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있고, 상기 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭은 또한 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0410]  $R^{15}$ 는 할로이이고;

[0411]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

[0412] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(IV)



[0413]

[0414] 상기 식에서,

[0415] Z는 결합,  $-C(O)$ , 및 메틸렌으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0416]  $R^1$ 은 수소,  $-R^{12}$ , 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 옥사졸릴, 푸라닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸릴, 옥사닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 디하이드로피라닐, 피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피리디닐, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^1$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0417]  $R^2$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^2$ 는 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0418]  $R^3$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군

으로부터 선택되고, 여기서  $R^3$ 은 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0419]  $R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)R^{13}$ , 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0420]  $R^5$ 는 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0421]  $R^6$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^6$ 은 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0422]  $R^7$ 은 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0423]  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0424]  $R^9$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0425]  $R^{10}$ 은 페닐이고;

[0426]  $R^{11}$ 은 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^{12}$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0427]  $R^{12}$ 는  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소, 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤테로아릴 고리는 각각 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리는 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0428]  $R^{13}$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

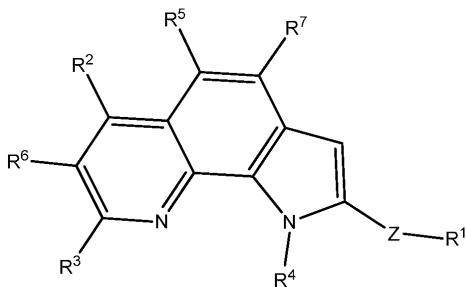
[0429]  $R^{14}$ 은 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 티오페닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 이미다졸리디닐, 및 피리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 은 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0430]  $R^{15}$ 은 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0431]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

[0432] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

## (IV)



[0433]

상기 식에서,

[0434]

Z는 결합 또는 메틸렌으로부터 선택되고;

[0435]

 $R^1$ 은 옥사졸릴, 옥사닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 및 푸라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^1$ 기는 1 내지 2개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0436]

 $R^2$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 클로로, 브로모, 플루오로, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 이미다졸릴, 폐닐, 및 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^2$ 는 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0437]

 $R^3$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 니트릴, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-C(O)R^{12}$ , 옥사닐, 옥솔라닐, 피리디닐, 폐닐, 티오페닐, 피페리디닐, 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^3$ 는 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0438]

 $R^4$ 는 수소, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 니트릴,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)R^{13}$ , 클로로, 브로모, 및 플루오로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0439]

 $R^5$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0440]

 $R^6$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 피페리디닐, 모르풀리닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^6$ 는 1 내지 2개의 독립적인  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0441]

 $R^7$ 은 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0442]

 $R^8$ 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 웬틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0443]

 $R^9$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 웬틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0444]

 $R^{10}$ 은 폐닐이고;

[0445]

 $R^{11}$ 은 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^{12}$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0447]  $R^{12}$ 는  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸로부터 선택되고;

[0448]  $R^{13}$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

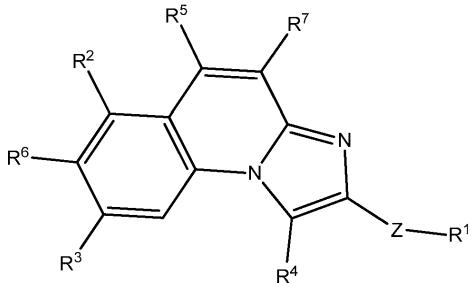
[0449]  $R^{14}$ 은 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 은 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0450]  $R^{15}$ 은 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0451]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

[0452] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(V)



[0453]

[0454] 상기 식에서,

[0455]  $Z$ 는 결합,  $-C(O)$ , 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬렌으로부터 선택되고;

[0456]  $R^1$ 은 수소,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ , 및 할로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0457]  $R^2$ 는 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-R^{12}S(O)_2$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ , 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드,  $(C_4-C_{14})$ 아릴, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^2$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0458]  $R^3$ 은 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^{13}$ , 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드,  $(C_4-C_{14})$ 아릴, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^3$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0459]  $R^4$ 는 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)R^{13}$ , 할로, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0460]  $R^5$ 는 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-R^{14}$ , 할로, 및 니트릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0461]  $R^6$ 는 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^{13}$ , 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드,  $(C_4-C_{14})$ 아릴, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^6$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0462]  $R^7$ 은 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ , 할로,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 및  $-R^{14}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

택되고;

[0463]  $R^8$ 은 독립적으로 수소 및 ( $C_1-C_6$ )알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0464]  $R^9$ 는 ( $C_1-C_6$ )알킬이고;

[0465]  $R^{10}$ 은 ( $C_4-C_{14}$ )아릴이고;

[0466]  $R^{11}$ 은 ( $C_1-C_6$ )알킬, 디메틸, 셀폰아미드,  $-OR^8$ ,  $-C(O)R^{12}$ , 옥소, 니트릴,  $-R^{12}$ , 할로,  $-R^9(R^{15})_m$ , 및  $-OR^9(R^{15})_m$ 으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0467]  $R^{12}$ 은  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소, ( $C_1-C_6$ )알킬로 구성된 군으로부터 선택되고,  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ )혜테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ )혜테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 혜테로사이클릭 고리 또는 상기 혜테로아릴 고리는 각각 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 혜테로원자를 갖고, 상기 혜테로사이클릭 고리 또는 혜테로아릴 고리는 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0468]  $R^{13}$ 은 ( $C_3-C_{12}$ )사이클로알킬이고;

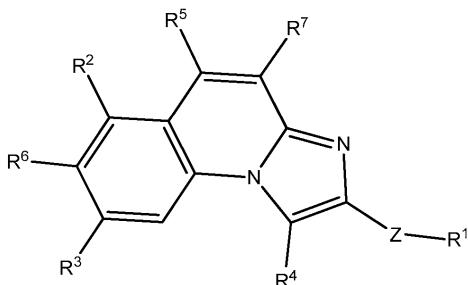
[0469]  $R^{14}$ 는 ( $C_1-C_{11}$ )혜테로아릴 또는 ( $C_1-C_{11}$ )혜테로사이클릭으로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 ( $C_1-C_{11}$ )혜테로사이클릭 또는 ( $C_1-C_{11}$ )혜테로아릴은 각각 N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 혜테로원자를 가질 수 있고, 상기 ( $C_1-C_{11}$ )혜테로아릴 또는 ( $C_1-C_{11}$ )혜테로사이클릭은 또한 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0470]  $R^{15}$ 는 할로이고;

[0471]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

[0472] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(V)



[0473]

[0474] 상기 식에서,

[0475] Z는 결합,  $-C(O)$ , 및 메틸렌으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0476]  $R^1$ 은 수소,  $-R^{12}$ , 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 옥사졸릴, 푸라닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸릴, 옥사닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 디하이드로피라닐, 피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피리디닐, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^1$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0477]  $R^2$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브

로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^2$ 는 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0478]  $R^3$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^3$ 는 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0479]  $R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)R^{13}$ , 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0480]  $R^5$ 는 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0481]  $R^6$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^6$ 는 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0482]  $R^7$ 은 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0483]  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0484]  $R^9$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0485]  $R^{10}$ 은 페닐이고;

[0486]  $R^{11}$ 은 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^9$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0487]  $R^{12}$ 는  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소, 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 상기 헤테로아릴 고리는 각각 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리는 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0488]  $R^{13}$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

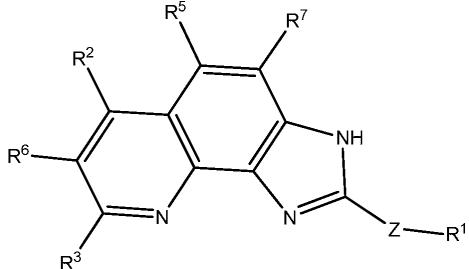
[0489]  $R^{14}$ 은 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 티오페닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 이미다졸리디닐, 및 피리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 은 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0490]  $R^{15}$ 은 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0491]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

[0492] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (VI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(VI)



[0493]

[0494] 상기 식에서,

[0495] Z는 결합,  $-C(O)$ , 또는  $(C_1-C_6)$ 알킬렌으로부터 선택되고;

[0496]  $R^1$ 은 수소,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ , 및 할로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0497]  $R^2$ 는 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-RR^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-R^{12}S(O)_2$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ , 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드,  $(C_4-C_{14})$ 아릴, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^2$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0498]  $R^3$ 은 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-RR^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^{13}$ , 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드,  $(C_4-C_{14})$ 아릴, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^3$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0499]  $R^5$ 는 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-R^{14}$ , 할로, 및 니트릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0500]  $R^6$ 는 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-R^{12}$ ,  $-R^{14}$ ,  $C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ ,  $-RR^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^{13}$ , 할로, 니트릴, 살폰아미드, 살폰, 살폭시드,  $(C_4-C_{14})$ 아릴, 및  $(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^6$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$ 기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0501]  $R^7$ 은 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $-R^9(R^{15})_m$ ,  $-OR^9(R^{15})_m$ , 할로,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 및  $-R^{14}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0502]  $R^8$ 은 독립적으로 수소 및  $(C_1-C_6)$ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0503]  $R^9$ 은  $(C_1-C_6)$ 알킬이고;

[0504]  $R^{10}$ 은  $(C_4-C_{14})$ 아릴이고;

[0505]  $R^{11}$ 은  $(C_1-C_6)$ 알킬, 디메틸, 살폰아미드,  $-OR^8$ ,  $-C(O)R^{12}$ , 옥소, 니트릴,  $-R^{12}$ , 할로,  $-R^9(R^{15})_m$ , 및  $-OR^9(R^{15})_m$ 으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0506]  $R^{12}$ 은  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^x$  및  $R^y$ 는

이들이 연결되는 질소와 함께 임의로 연결되어 ( $C_1-C_{11}$ ) 헤테로사이클릭 고리 또는 ( $C_1-C_{11}$ ) 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤�테로사이클릭 고리 또는 상기 헤�테로아릴 고리는 각각 독립적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1 내지 4개의 헤�테로원자를 갖고, 상기 헤�테로사이클릭 고리 또는 헤�테로아릴 고리는 또한 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0507]  $R^{13}$ 은 ( $C_3-C_{12}$ ) 사이클로알킬이고;

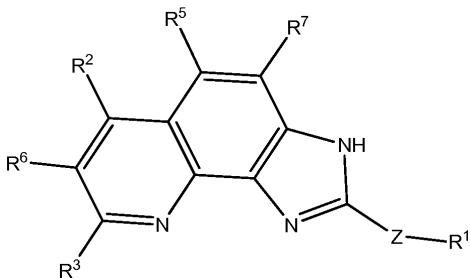
[0508]  $R^{14}$ 는 ( $C_1-C_{11}$ ) 헤�테로아릴 또는 ( $C_1-C_{11}$ ) 헤�테로사이클릭으로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 ( $C_1-C_{11}$ ) 헤�테로사이클릭 또는 ( $C_1-C_{11}$ ) 헤�테로아릴은 각각 N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤�테로원자를 가질 수 있고, 상기 ( $C_1-C_{11}$ ) 헤�테로아릴 또는 ( $C_1-C_{11}$ ) 헤�테로사이클릭은 또한 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0509]  $R^{15}$ 는 할로이고;

[0510]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

[0511] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (VI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(VI)



[0512]

[0513] 상기 식에서,

[0514]  $Z$ 는 결합,  $-C(O)$ , 및 메틸렌으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0515]  $R^1$ 은 수소,  $-R^{12}$ , 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 옥사졸릴, 푸라닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸릴, 옥사닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 디하이드로피라닐, 피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피리디닐, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^1$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0516]  $R^2$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^{9,12}$ ,  $-R^{9,13}$ ,  $-R^{9,14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^2$ 는 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0517]  $R^3$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^{9,12}$ ,  $-R^{9,13}$ ,  $-R^{9,14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^3$ 는 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0518]  $R^5$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0519]  $R^6$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^6$ 는 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0520]  $R^7$ 은 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0521]  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0522]  $R^9$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0523]  $R^{10}$ 은 페닐이고;

[0524]  $R^{11}$ 은 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^1$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0525]  $R^{12}$ 는  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0526]  $R^{13}$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

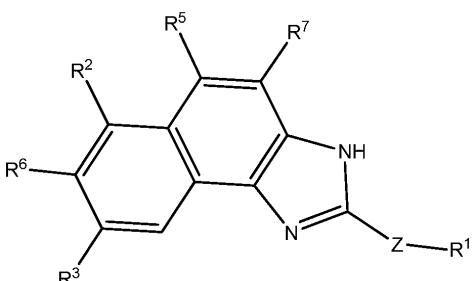
[0527]  $R^{14}$ 은 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 티오페닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 이미다졸리디닐, 및 피리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 은 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0528]  $R^{15}$ 은 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0529]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

[0530] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (VII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

### (VII)



[0531] 상기 식에서,

[0532]  $Z$ 는 결합,  $-C(O)$ , 및 메틸렌으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0534]  $R^1$ 은 수소,  $-R^{12}$ , 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 옥사졸릴, 푸라닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸릴, 옥사닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 디하이드로피라닐, 피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피리디닐, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

군으로부터 선택되고, 상기  $R^1$  기는 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0535]  $R^2$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^2$ 는 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0536]  $R^3$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^3$ 는 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0537]  $R^5$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0538]  $R^6$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^6$ 는 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0539]  $R^7$ 은 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0540]  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 웬틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0541]  $R^9$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 웬틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0542]  $R^{10}$ 은 페닐이고;

[0543]  $R^{11}$ 은 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^{12}$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0544]  $R^{12}$ 는  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0545]  $R^{13}$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

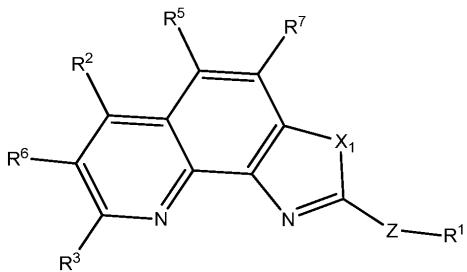
[0546]  $R^{14}$ 은 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 티오페닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 이미다졸리디닐, 및 피리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 은 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0547]  $R^{15}$ 은 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0548]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

[0549] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (VIII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

## (VIII)



[0550]

상기 식에서,

[0551]

X&lt;sub&gt;1&lt;/sub&gt;은 O 또는 S로부터 선택되고;

[0552]

Z는 결합, -C(O), 및 메틸렌으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0553]

R<sup>1</sup>은 수소, -R<sup>12</sup>, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 옥사졸릴, 푸라닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸릴, 옥사닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 디하이드로피라닐, 피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 피리디닐, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 R<sup>1</sup>기는 1 내지 3개의 R<sup>11</sup>기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0554]

R<sup>2</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>13</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>14</sup>, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, -OR<sup>13</sup>, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sup>2</sup>는 1 내지 3개의 독립적인 R<sup>11</sup>기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0555]

R<sup>3</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>13</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>14</sup>, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, -OR<sup>13</sup>, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sup>3</sup>는 1 내지 3개의 독립적인 R<sup>11</sup>기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0556]

R<sup>5</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, -C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>13</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>14</sup>, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, -OR<sup>13</sup>, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sup>5</sup>는 1 내지 3개의 독립적인 R<sup>11</sup>기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0557]

R<sup>6</sup>은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, -C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0558]

R<sup>6</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>13</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>14</sup>, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, -OR<sup>13</sup>, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sup>6</sup>는 1 내지 3개의 독립적인 R<sup>11</sup>기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0559]

R<sup>7</sup>은 수소, -C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0560]

R<sup>8</sup>은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0561]

R<sup>9</sup>은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0562]

R<sup>10</sup>은 페닐이고;

[0563]  $R^{11}$ 은 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^{12}$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0564]  $R^{12}$ 는  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0565]  $R^{13}$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

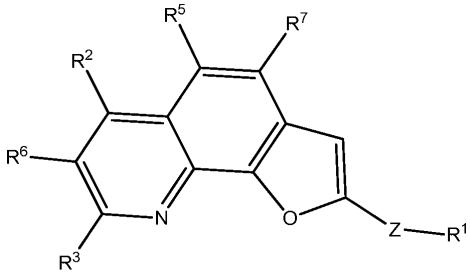
[0566]  $R^{14}$ 은 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 티오페닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르풀리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 디하이드로페라닐, 테트라하이드로페리디닐, 이미다졸리디닐, 및 피리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 은 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0567]  $R^{15}$ 은 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0568]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

[0569] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (VIV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(VIV)



[0570]

[0571] 상기 식에서,

[0572]  $Z$ 는 결합,  $-C(O)$ , 및 메틸렌으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0573]  $R^1$ 은 수소,  $-R^{12}$ , 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 옥사졸릴, 푸라닐, 옥솔라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸릴, 옥사닐, 피페리디닐, 모르풀리닐, 디하이드로페라닐, 퍼라닐, 테트라하이드로페리디닐, 퍼리디닐, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기  $R^1$ 기는 1 내지 3개의  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0574]  $R^2$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^{9,12}$ ,  $-R^{9,13}$ ,  $-R^{9,14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르풀리닐, 퍼리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^2$ 는 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0575]  $R^3$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^{9,12}$ ,  $-R^{9,13}$ ,  $-R^{9,14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르풀리닐, 퍼리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^3$ 는 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0576]  $R^5$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{9,12}$ , 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0577]  $R^6$ 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 니트릴, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸,  $-R^9R^{12}$ ,  $-R^9R^{13}$ ,  $-R^9R^{14}$ ,  $-C(O)R^12$ ,  $-C(O)R^{14}$ , 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-OR^{13}$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐메틸, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 피페리디닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 옥솔라닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^6$ 는 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기호로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0578]  $R^7$ 은 수소,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-R^9R^{12}$ , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트릴, 및 피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0579]  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0580]  $R^9$ 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 펜틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0581]  $R^{10}$ 은 페닐이고;

[0582]  $R^{11}$ 은 메틸, 디메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 하이드록실, 옥소, 니트릴,  $-C(O)R^{12}$ , 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0583]  $R^{12}$ 는  $-NR^xR^y$ 이고, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0584]  $R^{13}$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되고;

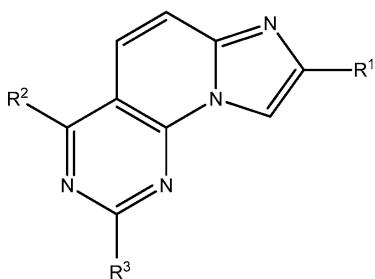
[0585]  $R^{14}$ 은 피페리디닐, 옥솔라닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 티오페닐, 옥사닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 이미다졸리디닐, 및 피리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{14}$ 은 1 내지 3개의 독립적인  $R^{11}$  기호로 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0586]  $R^{15}$ 은 플루오로, 브로모, 및 클로로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0587]  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

[0588] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(X)



[0589]

상기 식에서,

[0590]  $R^1$ 은 수소 및 ( $C_1-C_{11}$ )해테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

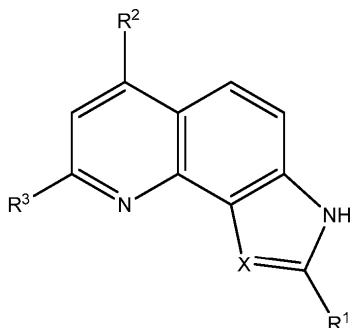
[0591]  $R^2$ 는 수소 및 ( $C_1-C_6$ )할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0592]  $R^3$ 은 수소 및 ( $C_1-C_6$ )할로알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0594] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,  $R^1$ 이 수소 및 옥사디아졸릴로 구성된 군으로부터 선택되는 화학식 (X)의 화합물이 제공된다.

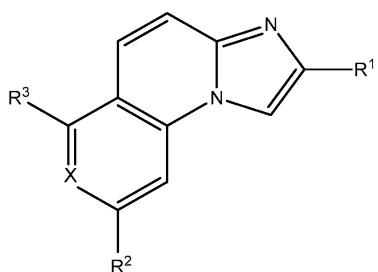
- [0595] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,
- [0596]  $R^1$ 이 수소 및 옥사디아졸릴로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0597]  $R^2$ 가 수소 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0598]  $R^3$ 이 수소 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되는, 화학식 (X)의 화합물이 제공된다.
- [0599] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,
- [0600]  $R^1$ 이 수소, 및 1,3,4-옥사디아졸-2-일로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0601]  $R^2$ 가 수소, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0602]  $R^3$ 가 수소, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되는, 화학식 (X)의 화합물이 제공된다.
- [0603] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (XI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(XI)



- [0604]
- [0605] 상기 식에서,
- [0606] X는 N 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0607]  $R^1$ 은 수소, 및 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0608]  $R^2$ 는 수소, 및 ( $C_1-C_6$ )할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0609]  $R^3$ 는 수소, 및 ( $C_1-C_6$ )할로알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0610] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,  $R^1$ 이 수소, 옥사디아졸릴, 및 옥사졸릴로 구성된 군으로부터 선택되는 화학식 (XI)의 화합물이 제공된다.
- [0611] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,
- [0612] X가 질소 및 탄소로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0613]  $R^1$ 이 수소, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 및 1,3-옥사졸-5-일로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0614]  $R^2$ 가 수소, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0615]  $R^3$ 가 수소, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되는, 화학식 (XI)의 화합물이 제공된다.
- [0616] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (XIII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(XIII)



[0617]

[0618] 상기 식에서,

[0619] X는 N 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0620] R¹은 수소, 및 (C₁-C₁₁)하테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0621] R²는 수소, 및 (C₁-C₆)할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0622] R³는 수소, 및 (C₁-C₆)할로알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0623] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, R¹이 수소, 및 옥사디아졸릴로 구성된 군으로부터 선택되는 화학식 (XII I)의 화합물이 제공된다.

[0624] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,

[0625] X가 질소 및 탄소로 구성된 군으로부터 선택되고;

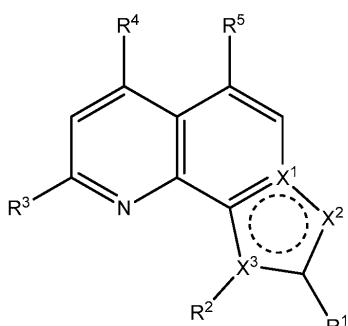
[0626] R¹이 수소, 및 1,3,4-옥사디아졸-2-일로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0627] R²가 수소, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0628] R³가 수소, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되는, 화학식 (XIII)의 화합물이 제공된다.

[0629] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (XIV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(XIV)



[0630]

[0631] 상기 식에서,

[0632] X¹은 N 및 C로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0633] X²는 S, C, 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0634] X³은 N 및 O로 구성된 군으로부터 선택되고;

- [0635]  $R^1$ 은 수소, ( $C_1-C_{11}$ )헵테로아릴, 및 ( $C_1-C_{11}$ )헵테로사이클로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0636]  $R^2$ 는 수소, 벤질, ( $C_1-C_6$ )알킬, 아세틸, 및 사이클로알킬카르보닐로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0637]  $R^3$ 은 수소, 및 ( $C_1-C_6$ )할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0638]  $R^4$ 는 수소, 및 ( $C_1-C_6$ )할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0639]  $R^5$ 는 수소이다.

[0640] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,  $R^1$ 이 옥사디아졸릴인 화학식 (XIV)의 화합물이 제공된다.

[0641] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,

[0642]  $X^1$ 이 N 및 C로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0643]  $X^2$ 가 S, C, 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0644]  $X^3$ 가 N 및 O로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0645]  $R^1$ 이 수소, 3,4-옥사디아졸-2-일, 테트라하이드로페란-(3 또는 4)-일, 1-메틸페페리딘-(3 또는 4)-일, 3,6-디하이드로-2H-페란-4-일, 5,6-디하이드로-2H-페란-3-일, 및 1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로페리딘-(4 또는 5)-일로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0646]  $R^2$ 가 수소, 벤질, 메틸, 아세틸, 및 사이클로부틸카르보닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

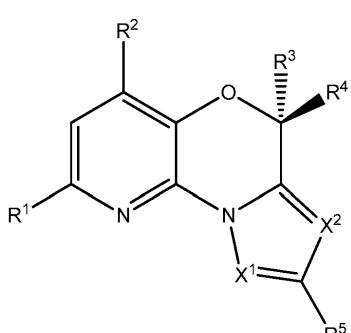
[0647]  $R^3$ 가 수소, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0648]  $R^4$ 가 수소, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0649]  $R^5$ 가 수소인, 화학식 (XIV)의 화합물이 제공된다.

[0650] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (XV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(XV)



- [0651]
- [0652] 상기 식에서,
- [0653]  $X^1$  및  $X^2$ 는 독립적으로 N 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0654]  $R^1$ 은 수소 및 ( $C_1-C_6$ )할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0655]  $R^2$ 는 수소 및 ( $C_1-C_6$ )할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0656]  $R^3$ 는 수소 및 ( $C_1-C_6$ )알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0657]  $R^4$ 는 수소 및 ( $C_1-C_6$ )알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0658]  $R^5$ 는 수소 및 ( $C_1-C_{11}$ )헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0659] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,  $R^5$ 가 옥사디아졸릴인 화학식 (XV)의 화합물이 제공된다.

[0660] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,

[0661]  $X^1$ 이 N 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0662]  $X^2$ 가 N 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0663]  $R^1$ 이 수소, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0664]  $R^2$ 가 수소, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

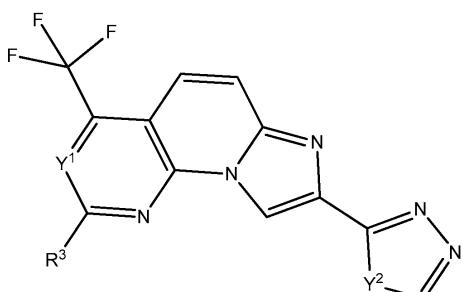
[0665]  $R^3$ 가 수소, 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0666]  $R^4$ 가 수소, 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0667]  $R^5$ 가 수소, 및 1,3,4-옥사디아졸-2-일로 구성된 군으로부터 선택되는, 화학식 (XV)의 화합물이 제공된다.

[0668] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (XVI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(XVI)



[0669]

[0670] 상기 식에서,

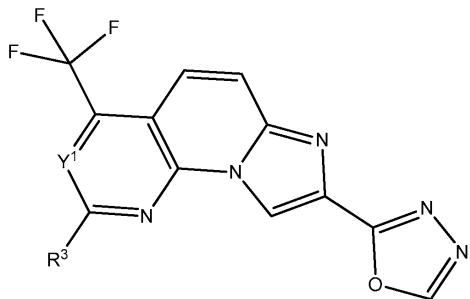
[0671]  $Y^1$ 은 N 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0672]  $Y^2$ 는 O 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0673]  $R^3$ 는 트리플루오로메틸 및 사이클로펜틸로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0674] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 화학식 (XVII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

(XVII)



[0675]

상기 식에서,

[0677]

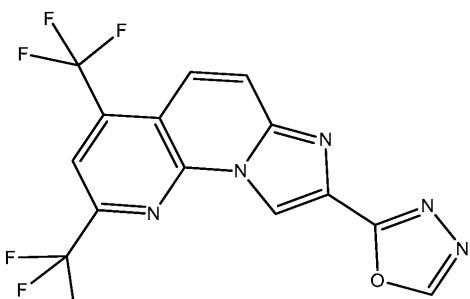
Y<sup>1</sup>은 N 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0678]

R<sup>3</sup>은 트리플루오로메틸 및 사이클로펜틸로 구성된 군으로부터 선택된다.

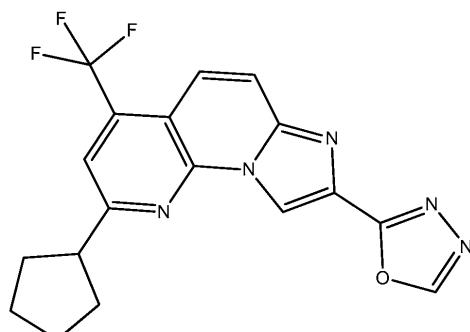
[0679]

본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



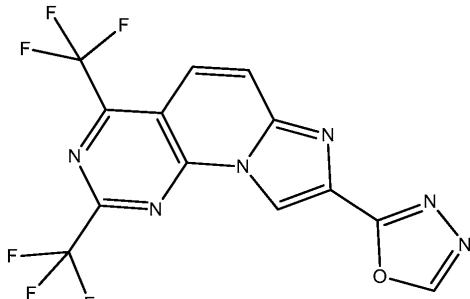
[0680]

본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0682]

본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0684]

본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 표 1 및 2의 화합물로 구성되는 군으로부터 선택된 화합물이 제공된다.

[0686]

본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 표 1의 화합물로 구성된 군으로부터 선택된 화합물이 제공된다.

- [0687] 본 발명의 화합물은 용매화되지 않은 형태 및 용매화된 형태 둘 모두로 존재할 수 있다. 용어 '용매화물'은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 용매 분자, 예를 들어, 에탄올을 포함하는 분자 복합체를 기재하기 위해 본원에서 사용된다. 용어 '수화물'은 상기 용매가 물인 경우에 사용된다. 약학적으로 허용되는 용매화물은 수화물 및 다른 용매화물을 포함하며, 여기서 결정화의 용매는 동위원소적으로 치환될 수 있고, 예를 들어, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-아세톤, d<sub>6</sub>-DMSO로 치환될 수 있다.
- [0688] 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유하는 화학식 (I)의 화합물은 2개 이상의 입체이성질체로 존재할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물이 알케닐 또는 알케닐렌기 또는 사이클로알킬기를 함유하는 경우, 기하학적 시스/트랜스 (또는 Z/E) 이성질체가 가능하다. 화합물이, 예를 들어, 케토 또는 옥심기 또는 방향족 모이어티를 함유하는 경우, 토토며 이성질현상('토토머현상')이 발생할 수 있다. 단일 화합물이 하나 이상의 유형의 이성질현상을 나타낼 수 있는 것이 추정된다.
- [0689] 하나 이상의 유형의 이성질현상을 나타내는 화합물을 포함하는 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 모든 입체이성질체, 기하학적 이성질체 및 토토며 형태, 및 이들의 하나 이상의 혼합물이 본 발명에서 청구된 화합물의 범위 내에 포함된다. 반대이온이 광학적으로 활성인 산부가염 또는 염기부가염, 예를 들어, D-락테이트 또는 L-리신, 또는 라세미체, 예를 들어, DL-타르트레이트 또는 DL-아르기닌이 또한 포함된다.
- [0690] 시스/트랜스 이성질체는 당업자에게 널리 공지된 통상적인 기술, 예를 들어, 크로마토그래피 및 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다.
- [0691] 개별적 거울상 이성질체의 제조/분리를 위한 통상적인 기술은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는, 예를 들어, 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분리를 포함한다.
- [0692] 대안적으로, 라세미체(또는 라세미 전구체)가 적합한 광학적으로 활성인 화합물, 예를 들어, 알코올, 또는 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화학식의 화합물이 산성 또는 염기성 모이어티를 함유하는 경우 산 또는 염기, 예를 들어, 타르타르산 또는 1-페닐에틸아민과 반응될 수 있다. 생성된 부분입체 이성질체 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화 및 당업자에게 널리 공지된 수단에 의한 부분입체 이성질체 중 하나 또는 둘 모두의 상응하는 순수한 거울상 이성질체(들)로의 전환에 의해 분리될 수 있다.
- [0693] 본 발명의 키랄 화합물(및 이의 키랄 전구체)는 비대칭 정지상 및 0 내지 50%의 이소프로판올, 통상적으로 2 내지 20%, 및 0 내지 5%의 알킬아민, 통상적으로 0.1% 디에틸아민을 함유하는 탄화수소, 통상적으로 헵탄 또는 헥산으로 구성된 이동상을 갖는 수지 상에서의 크로마토그래피, 통상적으로 HPLC를 이용하여 거울상 이성질체적으로 농축된 형태로 수득될 수 있다. 용리액의 농축은 농축된 혼합물을 생성시킨다.
- [0694] 입체이성질체의 혼합물은 당업자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 분리될 수 있다[예를 들어, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994) 참조].
- [0695] 본 발명은 하나 이상의 원자가 동일한 원자수를 갖지만, 자연에서 보통 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된, 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화학식의 모든 약학적으로 허용되는 동위원소적으로 표지된 화합물을 포함한다.
- [0696] 본 발명의 화합물에 포함되기에 적합한 동위원소의 예는 수소의 동위원소, 예를 들어, <sup>2</sup>H 및 <sup>3</sup>H, 탄소의 동위원소, 예를 들어, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C 및 <sup>14</sup>C, 염소의 동위원소, 예를 들어, <sup>36</sup>Cl, 플루오르의 동위원소, 예를 들어, <sup>18</sup>F, 요오드의 동위원소, 예를 들어, <sup>123</sup>I 및 <sup>125</sup>I, 질소의 동위원소, 예를 들어, <sup>13</sup>N 및 <sup>15</sup>N, 산소의 동위원소, 예를 들어, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O 및 <sup>18</sup>O, 인의 동위원소, 예를 들어, <sup>32</sup>P, 및 황의 동위원소, 예를 들어, <sup>35</sup>S를 포함한다.
- [0697] 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화학식의 특정한 동위원소적으로 표지된 화합물, 예를 들어, 방사성 동위원소를 포함하는 것이 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에서 유용하다. 방사성 동위원소 트리튬, 즉, <sup>3</sup>H, 및 탄소-14, 즉, <sup>14</sup>C가 이들의 통합의 용이성 및 검출의 준비 수단의 관점에서 상기 목적에 특히 유용하다.
- [0698] 보다 무거운 동위원소, 예를 들어, 중수소, 즉, <sup>2</sup>H를 이용한 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 발생하는 특정한 치료 이점, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요구조건을 발생시킬 수 있고, 그러므로 일부 상황에서 바람직 할 수 있다.

- [0699] 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화학식의 동위원소적으로 표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상적인 기술 또는 이전에 사용된 표지되지 않은 시약 대신 적절한 동위원소적으로 표지된 시약을 이용하는 수반하는 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0700] 본 발명의 화합물은 프로드러그로서 투여될 수 있다. 따라서, 자체가 약리학적 활성이 거의 없거나 약리학적 활성이 없을 수 있는 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화학식의 화합물의 특정 유도체는 신체내 또는 신체 상에 투여되는 경우, 예를 들어, 가수분해적 분해에 의해 요망되는 활성을 갖는 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 유도체는 '프로드러그'로 언급된다.
- [0701] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 인간에서 바이러스 감염의 치료에서 사용하기 위한 약물의 제조에 있어서 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화학식에서 정의된 화합물 또는 염의 용도가 제공된다.
- [0702] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 약학적으로 허용되는 희석제 및 치료적 유효량의 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화학식에 정의된 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0703] 주로 JAK1/STAT 경로의 활성화를 통한 인터페론-알파(IFN α) 경로 활성화를 통한 항바이러스 반응은 인간 유두종바이러스 단백질 E6 및 E7에 의해 억제되는 것으로 최근에 기재되었으며(참조: Stanley, M., *Clinical Microbiology Revs.* 25:2 215-222 (2012)), 이는 JAK1/STAT 경로 활성화의 복원/상향조절이 잠재적으로 인간 유두종바이러스 감염을 치료하기 위한 효과적인 항바이러스 접근법이고, 발생된 증상, 예를 들어, 사마귀를 개선시키는 것을 암시한다. 따라서, 임의의 특정 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 피부 각질형성세포와 같은 상기 생리학적 조직에서 JAK1/STAT 경로의 활성화는 인간 유두종바이러스에 의해 야기된 사마귀를 치료하기 위한 효과적인 요법을 발생시키는 것으로 예상된다. JAK1/STAT 경로 및 이에 의한 피검체에서의 사마귀의 부위 내 및/또는 근처의 IFN α 경로를 활성화시킴으로써, 이는 시간 경과에 따른 사마귀의 수축 및 중국에는 피검체의 피부로부터의 사마귀의 완전한 균절을 발생시킬 수 있는 것으로 생각된다.
- [0704] 따라서, 본 발명의 한 구체예에 따르면, 본원에 기재된 화학식(들) 중 임의의 화학식 또는 표 1 또는 2로부터의 화합물 중 임의의 화합물을 상기 바이러스 감염으로 진단되었거나 상기 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 상기 바이러스 감염으로 진단되었거나 상기 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에서 면역 반응을 증강시키는 방법이 제공된다.
- [0705] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화학식에 정의된 화합물을 바이러스 감염으로 진단되었거나 상기 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 바이러스 감염으로 진단되었거나 상기 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에서 면역 반응을 증강시키는 방법이 제공된다.
- [0706] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화학식에 정의된 화합물을 면역순상되거나 면역순상된 면역계가 발생할 위험이 있는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 면역순상되거나 면역순상된 면역계가 발생할 위험이 있는 피검체에서 바이러스 감염에 대한 면역 반응을 증강시키는 방법이 제공된다.
- [0707] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화학식에 정의된 화합물을 면역순상되거나 면역순상된 면역계가 발생할 위험이 있는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 면역순상되거나 면역순상된 면역계가 발생할 위험이 있는 피검체에서 바이러스 감염에 대한 면역 반응을 증강시키는 방법이 제공되며, 상기 면역순상된 피검체는 HIV 감염을 갖는 것으로 진단된 피검체이다.
- [0708] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화학식에 정의된 화합물을 면역순상되거나 면역순상된 면역계가 발생할 위험이 있는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 면역순상되거나 면역순상된 면역계가 발생할 위험이 있는 피검체에서 바이러스 감염에 대한 면역 반응을 증강시키는 방법이 제공되며, 상기 면역순상된 피검체는 조산아이다.
- [0709] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화학식에 정의된 화합물을 면역순상되거나 면역순상된 면역계가 발생할 위험이 있는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 면역순상되거나 면역순상된 면역계가 발생할 위험이 있는 피검체에서 바이러스 감염에 대한 면역 반응을 증강시키는 방법이 제공되며, 상기 면역순상된 피검체는 기관 이식을 받은 적이 있거나, 기관 이식을 가질 위험이 있는 피검체이다.
- [0710] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 피검체의 JAK/STAT 경로의 활성제를 피검체에 투여하는 것을 포함하는 피검체에서 바이러스 감염을 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 활성제는 화학적 활성제이다. 일부 구체예에서, 화학적 활성제는 피검체의 피부 및/또는 점막으로 국소적으로 투여된다.

- [0711] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 본원에 기재된 화학식 중 임의의 화학식에 정의된 화합물을 바이러스 감염으로 진단되었거나 상기 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 바이러스 감염으로 진단되었거나 상기 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에서 JAK/STAT 면역 경로를 상향조절하는 방법이 제공된다.
- [0712] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 여기서 바이러스 감염은 피코르나바이러스, 토가바이러스, 플라비바이러스, 필로바이러스, 파라믹소바이러스, 분야바이러스, 폴리오마바이러스, 아데노바이러스, 헤르페스 바이러스, 및 폭스바이러스로 구성된 군으로부터 선택된 바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0713] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 피코르나바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0714] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 리노바이러스, 폴리오바이러스, 콕사키 바이러스, 엔테로바이러스, 족구병 바이러스, A형 간염 바이러스, 및 노로바이러스로 구성된 군으로부터 선택된 피코르나바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0715] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 토가바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0716] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 동부 말 뇌염 바이러스, 서부 말 뇌염 바이러스, 베네주엘라 말 뇌염 바이러스, 치쿤구니야 바이러스, 로스강 바이러스, 셈리키 쪼 바이러스, 및 신드비스 바이러스로 구성된 군으로부터 선택된 토가바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0717] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 플라비바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0718] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 뎅기 바이러스, 황열병 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 세이트 루이스 뇌염 바이러스, 서부 나일강 바이러스, 진드기 매개 뇌염 바이러스, 및 C형 바이러스 바이러스로 구성된 군으로부터 선택된 플라비바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0719] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 필로바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0720] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 마르부르그 바이러스 및 에볼라 바이러스로 구성된 군으로부터 선택된 필로바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0721] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 파라믹소바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0722] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 멤프스 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 뉴캐슬병 바이러스, 홍역 바이러스, 니파 바이러스, 호흡기세포 융합 바이러스, 메타뉴모바이러스, 및 인플루엔자 바이러스로 구성된 군으로부터 선택된 음성 가닥 RNA 바이러스로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0723] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 분야 바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0724] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 오르토분야 바이러스, 플레보바이러스, 한타 바이러스, 및 로타바이러스로 구성된 군으로부터 선택된 분야 바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0725] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 폴리오바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.

- [0726] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 JC 바이러스 및 BK 바이러스로 구성된 군으로부터 선택된 폴리오바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0727] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 아데노바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0728] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 헤르페스 바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0729] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 HHV-1(HSV-1), HHV-2(HSV-2), HHV-3(VZV), HHV-4(EBV), HHV-5(CMV), HHV-8(KSV), 및 B 바이러스로 구성된 군으로부터 선택된 헤르페스 바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0730] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공된다.
- [0731] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 폭스바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0732] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 원숭이폭스 및 천연두 바이러스(마마)로 구성되는 군으로부터 선택된 폭스바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다.
- [0733] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 바이러스 감염을 치료하고 예방하기 위한 화합물 및 방법이 제공되며, 상기 바이러스 감염은 유두종바이러스 패밀리로부터의 하나 이상의 바이러스를 포함한다. 인간 유두종바이러스(HPV)는 인간을 감염시킬 수 있는 유두종바이러스 패밀리로부터의 바이러스이다. 모든 유두종바이러스와 마찬가지로, HPV는 피부 또는 점막의 각질형성세포에서 생산 감염을 확립시킨다. 공지된 유형의 HPV의 대부분은 대부분의 사람에서 증상을 야기시키지 않는 반면, 일부 유형은 사마귀(wart)(사마귀(verrucae))를 야기시킬 수 있고, 나머지는 자궁경부, 음문, 질, 음경, 입인두 및 항문의 암을 야기시킬 수 있다. 또한, HPV 16 및 18 감염은 입인두(인후)암 발생의 증가된 교차비와 강하게 관련된다. 이들 두 유형은 자궁경부암의 70%, 질암 및 항문암의 90% 및 음문암 및 음경암의 40%에 가깝게 원인이 된다. 30 내지 40개를 초과하는 유형의 HPV는 통상적으로 성적 접촉을 통해 전염되고, 항문생식기 영역을 감염시킨다. 일부 성적으로 전염되는 HPV 유형은 생식기 사마귀를 야기시킬 수 있다. 피부 사마귀를 야기시키는 것과 상이한 "고-위험" HPV 유형으로 인한 지속적 감염은 전암성 병변 및 침습성 암으로 진행될 수 있다. HPV 감염은 거의 모든 유형의 자궁경부암의 원인이다.
- [0734] 일부 "피부" HPV 유형은 일반 피부 사마귀를 야기시킨다. 일반 사마귀는 종종 손 및 발에서 발견되나, 또한 다른 부위, 예를 들어, 팔꿈치 또는 무릎에서 발생할 수 있다. 일반 사마귀는 특징적인 양배추꽃-유사 표면을 가지며, 주위 피부 위로 통상적으로 약간 상승된다. 발바닥 사마귀는 발의 발바닥 상에서 발견된다. 발바닥 사마귀는 내부로 성장하고, 일반적으로 보행시 동통을 야기시킨다. 손발톱밑 또는 손발톱주위 사마귀는 손톱(손발톱밑) 아래, 손톱 주위, 또는 각피 상(손발톱주위)에서 형성된다. 편평 사마귀는 팔, 안면 또는 이마 상에서 가장 통상적으로 발견된다. 일반 사마귀와 마찬가지로, 편평 사마귀는 아동 및成年에서 가장 빈번히 발생한다.
- [0735] 120개를 초과하는 HPV 유형이 확인되었고, 숫자에 의해 언급된다. 타입 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 및 82는 발암성의 "고-위험"의 성적으로 전염되는 HPV이며, 자궁경부 상피내 신생물, 음문상피내 신생물, 음경 상피내 신생물, 및/또는 항문 상피내 신생물의 발생을 야기시킬 수 있다. 예를 들어, 하기에 제공되는 도표는 HPV, 특히 HPV 유형과 관련된, 본원에 기재된 예방 및/또는 치료의 방법에 의해 포함되는 여러 질병의 목록이다.

<u>질병</u>	<u>HPV 유형</u>
일반 사마귀	2, 7
발바닥 사마귀	1, 2, 4, 63
편평 사마귀	3, 10, 8
항문성기 사마귀	6, 11, 42, 44
항문 병변	6, 16, 18, 31, 53, 58
생식기암	가장 위험: 16, 18, 31, 45 다른 고-위험: 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59 대개 고-위험: 26, 53, 66, 68, 73, 82
사마귀표피형성이상	15개 초과의 유형
국소 상피 과다형성(구강)	13, 32
구강 유두종	6, 7, 11, 16, 32
입인두암	16
사마귀모양 낭	60
후두 유두종증	6, 11

[0736]

[0737] 따라서, 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 일반 사마귀, 편평 사마귀, 발바닥 사마귀, 서해부 사마귀 및 성병 사마귀 및 전암성 병변을 포함하는 인간 유두종 바이러스 관련 피부병을 치료하는 화합물 및 방법이 제공된다.

[0738]

본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 자궁경부, 음문, 질, 음경, 입인두 및 항문의 고위험 인간 유두종바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 제공된다.

[0739]

본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 인간 피부 또는 점막 내 및 상의 인간 유두종 바이러스 사마귀(wart)(사마귀(verrucae))를 국소적으로 치료하는 화합물 및 방법이 제공된다.

[0740]

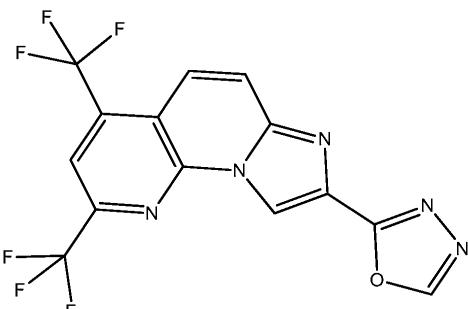
본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 본원에 기재된 화학식(들) 중 임의의 화학식 또는 표 1 또는 2로부터의 화합물 중 어느 한 화합물을 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 피검체의 일반 사마귀(들)을 예방하고/하거나 치료하는 화합물 및 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 인간 유두종바이러스로부터 발생하는 피부과 질환을 치료하고/하거나 예방하기 위한 국소 제형으로 제형화될 수 있다. 한 상기 질환은 피부 또는 점막 상에서 출현할 수 있는 일반 사마귀이다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물(들)은 제형, 예를 들어, 사마귀 부위 상에 얇은 필름을 형성시키고, 이에 따라 화합물을 연장된 기간 동안 사마귀와 접촉시키기 위해 위해 덮여지고 건조되고, 또한 임의로 이후에 밀봉 붕대로 덮여질 수 있는 필름-형성 액체 또는 겔에 첨가될 수 있다. 따라서, 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물(들)은 밀봉 붕대 또는 접착제 및 또한 사마귀의 표면을 코팅하기 위한 도포기를 갖는 키트와 함께 국소 제형에 포함될 수 있다.

[0741]

본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 본원에 기재된 화학식(들) 중 임의의 화학식 또는 표 1 또는 2로부터의 화합물 중 어느 하나를 피검체의 일반 사마귀에 접촉시키는 것을 포함하는, 피검체의 일반 사마귀(들)을 예방하고/하거나 치료하는 화합물 및 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 인간 유두종바이러스로부터 발생하는 피부과 질환을 치료하고/하거나 예방하기 위한 국소 제형으로 제형화될 수 있다. 한 상기 질환은 피부 또는 점막 상에서 출현할 수 있는 일반 사마귀이다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물(들)은 제형, 예를 들어, 사마귀 부위 상에 얇은 필름을 형성시키고, 이에 따라 화합물을 연장된 기간 동안 사마귀와 접촉시키기 위해 위해 덮여지고 건조되고, 또한 임의로 이후에 밀봉 붕대로 덮여질 수 있는 필름-형성 액체 또는 겔에 첨가될 수 있다. 따라서, 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물(들)은 밀봉 붕대 또는 접착제 및 또한 사마귀의 표면을 코팅하기 위한 도포기를 갖는 키트와 함께 국소 제형에 포함될 수 있다.

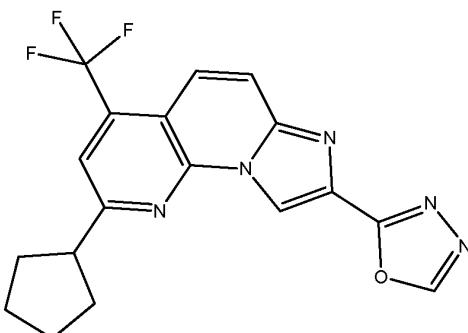
[0742]

본 발명의 한 구체예에 따르면, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 피검체의 피부 또는 점막 상의 사마귀와 접촉시키는 것을 포함하는 피검체의 피부 또는 점막 상의 사마귀를 치료하는 방법이 제공된다:



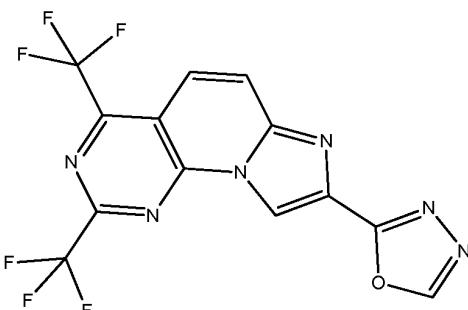
[0743]

본 발명의 한 구체예에 따르면, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 피검체의 피부 또는 점막 상의 사마귀와 접촉시키는 것을 포함하는 피검체의 피부 또는 점막 상의 사마귀를 치료하는 방법이 제공된다:



[0745]

본 발명의 한 구체예에 따르면, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 피검체의 피부 또는 점막 상의 사마귀와 접촉시키는 것을 포함하는 피검체의 피부 또는 점막 상의 사마귀를 치료하는 방법이 제공된다:



[0747]

본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 본원에 기재된 화학식(들) 중 임의의 화학식 또는 표 1 또는 2로부터의 화합물 중 임의의 화합물을 상기 바이러스 감염으로 진단되었거나 상기 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 상기 바이러스 감염으로 진단되었거나 상기 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에서 바이러스 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0749]

본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 본원에 기재된 화학식(들) 중 임의의 화학식 또는 표 1 또는 2로부터의 화합물 중 임의의 화합물을 바이러스 감염으로 진단되었거나 상기 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 바이러스 감염으로 진단되었거나 상기 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에서 면역 반응을 증강시키는 방법이 제공된다.

[0750]

본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 본원에 기재된 화학식(들) 중 임의의 화학식 또는 표 1 또는 2로부터의 화합물 중 임의의 화합물을 면역손상되거나 면역손상된 면역계가 발생할 위험이 있는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 면역손상되거나 면역손상된 면역계가 발생할 위험이 있는 피검체에서 바이러스 감염에 대한 면역 반응을 증강시키는 방법이 제공된다.

[0751]

본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 본원에 기재된 화학식(들) 중 임의의 화학식 또는 표 1 또는 2로부터의 화

합물 중 임의의 화합물을 바이러스 감염으로 진단되었거나 상기 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 바이러스 감염으로 진단되었거나 상기 바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 피검체에서 JAK/STAT 면역 경로를 상향조절하는 방법이 제공된다.

- [0752] 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 본원에 기재된 화학식(들) 중 임의의 화학식 또는 표 1 또는 2로부터의 화합물 중 임의의 화합물을 피검체에 투여하는 것을 포함하는 피검체의 일반 사마귀를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0753] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 본원에 기재된 화학식(들) 중 임의의 화학식 또는 표 1 또는 2로부터의 화합물 중 어느 한 화합물을 접촉시키는 것을 포함하는 피검체의 일반 사마귀를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0754] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 광선 각화증, 기저 세포 암종, 및 편평 세포 암종을 포함하는 전암성 및 암성 피부 병변을 치료하는 화합물 및 방법이 제공된다.
- [0755] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 전염성 연속증(*Molluscum contagiosum*)을 포함하는 바이러스 피부 감염을 치료하는 화합물 및 방법이 제공된다. 전염성 연속증(*Molluscum contagiosum*)(MC)은 때때로 물사마귀로 언급되는 피부 또는 때때로 점막의 바이러스 감염이다. 이는 전염성 연속증 바이러스(MCV)로 언급되는 DNA 폭스바이러스에 의해 야기된다. MCV-1 내지 MCV-4의 4개 유형의 MCV가 존재하며; MCV-1이 가장 유행하고, MCV-2는 성인에서 보통 관찰되고, 종종 성적으로 전염된다. 이러한 일반적인 바이러스 질병은 아동, 성적으로 활동적인 성인, 및 면역결핍된 사람에서 더 높은 발생률을 가지며, 감염은 1 내지 10세 연령의 아동에서 가장 흔하다. MC는 피부의 어떠한 부위도 감염시킬 수 있으나, 신체의 몸통, 팔, 및 발에서 가장 흔하다.
- [0756] 추가 구체예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 표 1에 기재된 화합물로부터 선택된다.

[0757]

표 1

화합물 번호 및 실시예 번호	구조	화학명
1		2-[2,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4- 옥사디아졸
2		2-[2-사이클로펜틸-4- (트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8- 나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
3		2-[2-(프로판-2-일)-4- (트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8- 나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

[0758]

4		5-[2,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸
5		2-[2-사이클로프로필-4- (트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8- 나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
6		2-[2-(티오펜-3-일)-4- (트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8- 나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

[0759]

7		2-[2-메틸-4- (트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8- 나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
8		2-[2,4-비스(트리플루오로메틸)-7H- 피라졸로[2,3-h]퀴놀린-8-일]-1,3,4- 옥사디아졸
9		2-[9-메틸-2,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4- 옥사디아졸

[0760]

10		2-[2-(4-( 트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8- 나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸]
11		4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-10,12- 비스(트리플루오로메틸)-2,5,11,13- 테트라아자트리사이클로[7.4.0.0 <sup>2,5</sup> ]트 리데카-1(9),3,5,7,10,12-헥사엔
12		2-[2-(푸란-3-일)-4-( 트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8- 나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

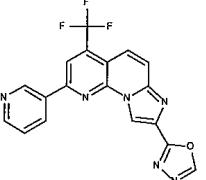
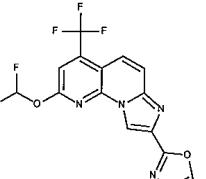
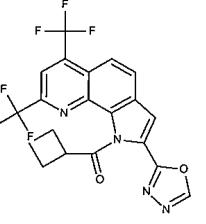
[0761]

13		2-[2-에틸-4- (트리플루오로메틸)이미다조[1,2- $\alpha$ ]1,8- 나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
14		2-[1-벤질-6,8-비스(트리플루오로메틸)- 1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4- 옥사디아졸
15		2-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H- 피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4- 옥사디아졸

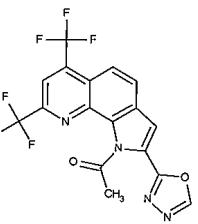
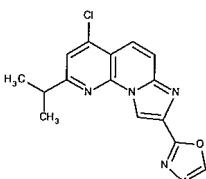
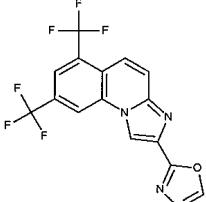
[0762]

16		2-[1-메틸-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸
17		2-[2-(페닐-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일)-1,3,4-옥사디아졸
18		2-[9-클로로-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

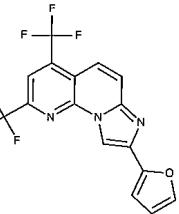
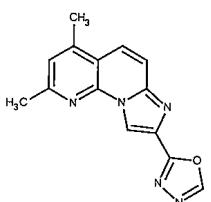
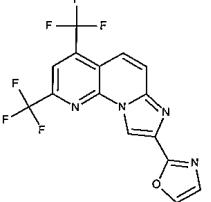
[0763]

19		3-[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-일]피리딘
20		2-[2-(디플루오로메톡시)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
21		2-[1-사이클로부탄카르보닐-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸

[0764]

22		1-[2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-1-일]에탄-1-온
23		2-[4-클로로-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
24		2-[6,8-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸

[0765]

25		8-(프란-2-일)-2,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘
26		2-{2,4-디메틸이미다조[1,2-a]1,8- 나프티리딘-8-일}-1,3,4-옥사디아졸
27		2-[2,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸

[0766]

28		5-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-h]퀴놀린-2-일]-1,3-옥사졸
29		2-[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
30		2-[2,4-비스(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

[0767]

31		2-[4-페닐-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
----	--	--

[0768]

[0769] 또 다른 추가 구체예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 표 2에 기재된 화합물로부터 선택된다.

[0770]

표 2

화합물 번호	구조	화학명
32		2-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-[1,3]옥사졸로[5,4-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸

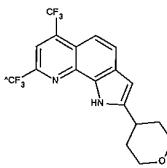
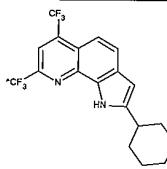
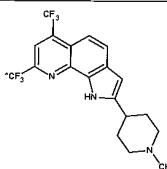
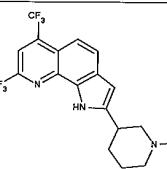
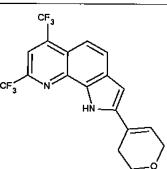
[0771]

33		2-[6,8-비스(트리플루오로메틸)푸로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸
34		2-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[5,4-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸
35		{[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프타리딘-8-일]메틸}디메틸아민
36		1-{[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프타리딘-8-일]메틸}피롤리딘
37		1-{[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프타리딘-8-일]메틸}피롤리딘-3-올

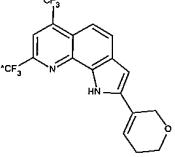
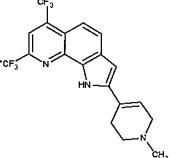
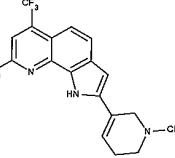
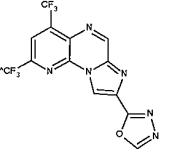
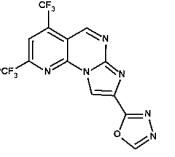
[0772]

38		4-[2,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8-일]메틸}모르풀린
39		1-[2,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8-일]파를리딘-2-온
40		3-[2,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3- 옥사졸리딘-2-온
41		1-[2,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8-일]이미다졸리딘- 2-온
42		1-[2,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8- 일]이미다졸리딘-2,4-디온

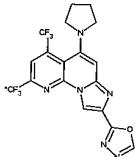
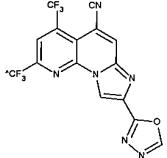
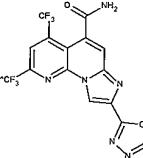
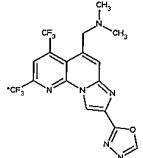
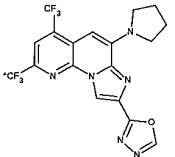
[0773]

43		2-(옥산-4-일)-6,8- 비스(트리플루오로메틸)-1H- 피롤로[3,2-h]퀴놀린
44		2-(옥산-3-일)-6,8- 비스(트리플루오로메틸)-1H- 피롤로[3,2-h]퀴놀린
45		4-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H- 피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1- 메틸피페리딘
46		3-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H- 피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1- 메틸피페리딘
47		2-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-6,8- 비스(트리플루오로메틸)-1H- 피롤로[3,2-h]퀴놀린

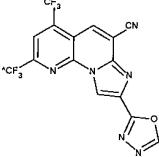
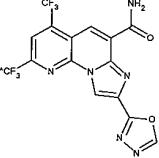
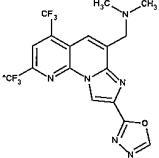
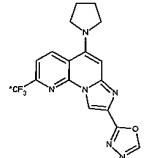
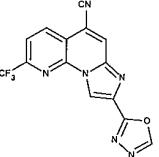
[0774]

48		2-(5,6-디하이드로-2H-피란-3-일)-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린
49		4-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘
50		5-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘
51		4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-10,12-비스(트리플루오로메틸)-2,5,8,13-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]트리데카-1(13),3,5,7,9,11-헥사엔
52		4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-10,12-비스(트리플루오로메틸)-2,5,7,13-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]트리데카-1(13),3,5,7,9,11-헥사엔

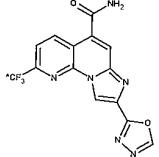
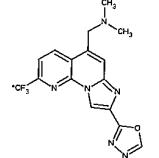
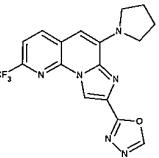
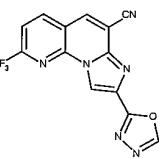
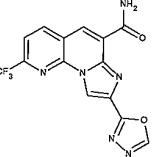
[0775]

53		2-[5-(피플리딘-1-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
54		8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-5-카르보니트릴
55		8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-5-카르복사미드
56		디메틸({[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-5-일]메틸})아민
57		2-[6-(피플리딘-1-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

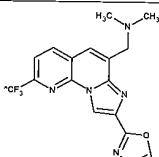
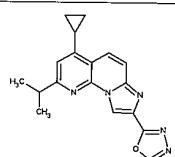
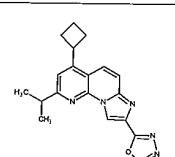
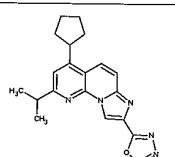
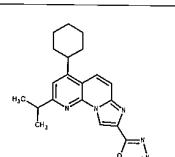
[0776]

58		8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-6-카르보니트릴
59		8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-6-카르복사미드
60		디메틸({[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-6-일]메틸})아민
61		2-[5-(피롤리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
62		8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-5-카르보니트릴

[0777]

63		8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-5-카르복사미드
64		디메틸({[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-5-일]메틸})아민
65		2-[6-(피롤리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
66		8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-6-카르보니트릴
67		8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-6-카르복사미드

[0778]

68		디메틸({{8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-6-일]메틸})아민
69		2-[4-사이클로프로필-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
70		2-[4-사이클로부틸-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
71		2-[4-사이클로펜틸-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
72		2-[4-사이클로헥실-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

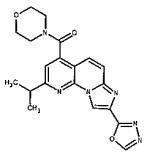
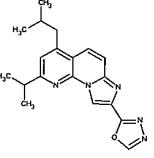
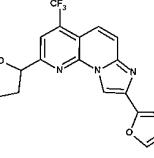
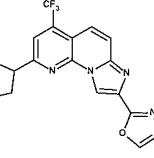
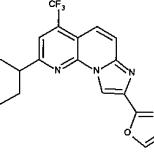
[0779]

73		2-[4-(옥솔란-2-일)-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-아]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
74		2-[4-(옥솔란-3-일)-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-아]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
75		2-[4-(1H-이미다조[1,2-아]1,8-나프티리딘-8-일)-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-아]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
76		2-[4-(1H-이미다조[1,2-아]1,8-나프티리딘-8-일)-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-아]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
77		1-[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-아]1,8-나프티리딘-8-일]파페리딘

[0780]

78		2-[2-(프로판-2-일)-4-(피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-아]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
79		2-[2-(프로판-2-일)-4-(프로판-2-일옥시)이미다조[1,2-아]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
80		2-[4-에톡시-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-아]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
51		8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-아]1,8-나프티리딘-4-카르보니트릴
52		8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-아]1,8-나프티리딘-4-카르복사미드

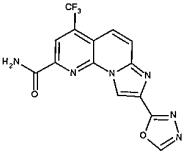
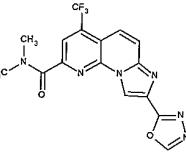
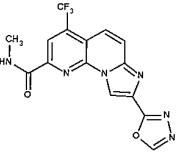
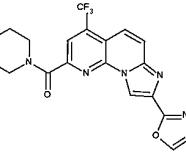
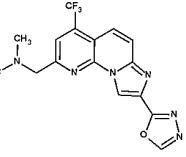
[0781]

53		4-[{8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-4-일}카르보닐]모르풀린
54		2-[4-(2-메틸프로필)-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
55		2-[2-(옥솔란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
56		2-[2-(옥솔란-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
57		2-[2-(옥산-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

[0782]

58		2-[2-(옥산-4-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
59		2-[2-(1-메틸파롤리딘-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
60		2-[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
61		1-메틸-3-[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-일]피페리딘
62		1-메틸-4-[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-일]피페리딘

[0783]

63		8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-카르복사미드
64		N,N-디메틸-8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-카르복사미드
65		N-메틸-8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-카르복사미드
66		4-[{8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-일}카르보닐]모르풀린
67		디메틸({[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-일]메틸})아민

[0784]

68		4-[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-일]메틸}모르풀린
69		2-[2-(2-메틸프로필)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
70		2-[2-(사이클로펜틸메틸)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
71		2-[2-(프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸
72		2-[3-(프로판-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

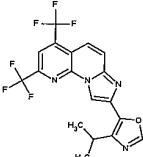
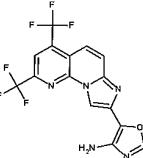
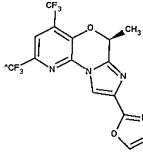
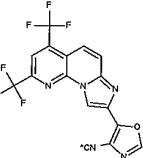
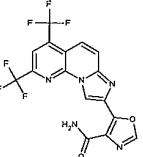
[0785]

73		2-[2,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,6-나프티리딘-8-일]-1,3,4- 옥사디아졸
74		2-[3-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4- 옥사디아졸
75		4-[8-(1,3,4-옥사디아졸-2- 일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-3- 일]모르폴린
76		1-메틸-4-[8-(1,3,4-옥사디아졸-2- 일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-3- 일]피페라진
77		2-[3-(옥솔란-3-일)이미다조[1,2-a]1,8- 나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

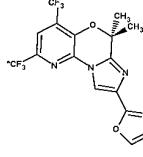
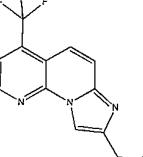
[0786]

78		2-[2,3- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4- 옥사디아졸
79		2-[3,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4- 옥사디아졸
80		5-[2,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8-일]-4-메틸-1,3- 옥사졸
81		(5R)-5-[2,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8-일]-4,4-디메틸- 4,5-디하이드로-1,3-옥사졸
82		4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-10,12- 비스(트리플루오로메틸)-8-옥사- 2,3,13- 트리아자트리사이클로[7.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]트리 데카-1(13),3,5,9,11-펜타엔

[0787]

83		5-[2,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8-일]-4-(프로판-2- 일)-1,3-옥사졸
84		5-[2,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸-4- 아민
85		(7S)-7-메틸-4-(1,3,4-옥사디아졸-2- 일)-10,12-비스(트리플루오로메틸)-8- 옥사-2,5,13- 트리아자트리사이클로[7.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]트리 데카-1(13),3,5,9,11-펜타엔
86		5-[2,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸-4- 카르보니트릴
87		5-[2,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸-4- 카르복사미드

[0788]

88		7,7-디메틸-4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)- 10,12-비스(트리플루오로메틸)-8- 옥사-2,5,13- 트리아자트리사이클로[7.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]트리 데카-1(13),3,5,9,11-펜타엔
89		2-(2,4- 비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2- a]1,8-나프티리딘-8-일)-1,3,4- 티아디아졸

[0789]

[0790] 표 1의 화합물을 하기 기재되는 합성 방법, 일반 반응식, 및 실시예에 따라 합성되었다. 표 2의 화합물은 하기 기재되는 합성 방법, 일반 반응식, 및 실시예에 따라 당업자에 의해 합성될 수 있다.

[0791] 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물(들) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 표 1 및 2에 기재된 화합물로부터 선택된다. 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 표 1에 기재된 화합물로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 표 2에 기재된 화합물로부터 선택된다.

#### 합성 방법

[0793] 제공된 화학적 존재물을 위한 합성 방법은 하기 일반적 방법 및 절차를 이용하여 용이하게 이용가능한 시작 물질을 이용한다. 통상적 또는 바람직한 반응 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 제공

되는 경우, 달리 언급되지 않는 경우 다른 방법 조건이 또한 이용될 수 있음이 인지될 것이다. 최적 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 다양할 수 있으나, 상기 조건은 통상적인 최적화 절차에 의해 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0794] 추가로, 본 발명의 방법은 특정 작용기가 요망되지 않는 반응을 겪는 것을 방지하는 보호기를 이용할 수 있다. 다양한 작용기에 대한 적합한 보호기 뿐만 아니라 특정 작용기를 보호하고 탈보호하기 위한 적합한 조건은 당분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 다수의 보호기가 문헌[T. W. Greene and G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999], 및 이에 인용된 참고문헌에 기재되어 있다.

[0795] 또한, 제공된 화학적 존재물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있고, 이러한 화합물은 순수한 입체이성질체, 즉, 개별적 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 입체이성질체 농축된 혼합물로 제조되거나 분리될 수 있다. 모든 상기 입체이성질체(및 농축된 혼합물)는 달리 표시되지 않는 한 본 명세서의 범위 내에 포함된다. 순수한 입체이성질체(또는 농축된 혼합물)는, 예를 들어, 당 분야에 널리 공지된 광학적으로 활성인 시작 물질 또는 입체선택적 시약을 이용하여 제조될 수 있다. 대안적으로, 상기 화합물의 라세미 혼합물은, 예를 들어, 키랄 컬럼 크로마토그래피, 키랄 분리 작용제 등을 이용하여 분리될 수 있다.

[0796] 하기 반응을 위한 시작 물질은 일반적으로 공지된 화합물이거나, 공지된 절차 또는 이의 명백한 변형에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 많은 시작 물질은 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wisconsin, USA), Bachem(Torrance, California, USA), Ernka-Chemce 또는 Sigma(St. Louis, Missouri, USA)와 같은 상업적 공급업체로부터 이용가능하다. 다른 물질은 문헌[Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplements (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition), 및 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)]과 같은 표준 참고 교과서에 기재된 절차 또는 이의 명백한 변형에 의해 제조될 수 있다.

[0797] 반대로 특정되지 않는 한, 본원에 기재된 반응은 일반적으로 -78°C 내지 200°C 범위의 온도 내에서 대기압에서 수행된다. 추가로, 실시예에서 이용되거나 달리 특정되는 것을 제외하고는, 예를 들어, 반응 시간 및 조건은 약 1 내지 약 24시간의 기간에 걸쳐 약 -78°C 내지 약 110°C의 온도 범위 내에서 대략 대기압에서 수행되고; 반응이 평균 약 16시간의 기간 동안 밤새 진행되도록 방지되는 것에 가까운 것으로 의도된다.

[0798] 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 테트라하이드로푸라닐("THF"), 디메틸포름아미드("DMF"), 클로로포름, 메틸렌 클로라이드(또는 디클로로메탄), 디에틸 에테르, 메탄올, N-메틸피롤리돈("NMP"), 피리딘 등을 포함하는 용어 "용매", "유기 용매" 및 "비활성 용매"는 각각 이와 관련하여 기재되는 반응의 조건하에서 비활성인 용매를 의미한다.

[0799] 본원에 기재된 화학적 존재물 및 중간체의 분리 및 정제는, 요망시 임의의 적합한 분리 또는 정제 절차, 예를 들어, 여과, 추출, 결정화, 컬럼 크로마토그래피, 얇은 층 크로마토그래피 또는 두꺼운 층 크로마토그래피, 또는 이들 절차의 조합에 의해 실시될 수 있다. 적합한 분리 및 단리 절차의 특정 예시는 하기 본원의 실시예가 참조될 수 있다. 그러나, 다른 동등한 분리 또는 단리 절차가 또한 사용될 수 있다.

[0800] 요망시, (R)-이성질체 및 (S)-이성질체는, 예를 들어, 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분입체 이성질체 염 또는 복합체의 형성; 예를 들어, 결정화, 가스-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있는 부분입체 이성질체 유도체의 형성; 거울상 이성질체-특이적 시약, 예를 들어, 효소적 산화 또는 환원을 이용한 한 거울상 이성질체의 선택적 반응 후, 변형된 거울상 이성질체 및 변형되지 않은 거울상 이성질체의 분리; 또는 키랄 환경, 예를 들어, 키랄 지지체, 예를 들어, 결합된 키랄 리간드를 갖는 실리카 또는 키랄 용매의 존재하에서의 가스-액체 또는 액체 크로마토그래피와 같은 당업자에게 공지된 방법에 의해 분리될 수 있다. 대안적으로, 특정 거울상 이성질체는 광학적으로 활성인 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 이용한 비대칭 합성에 의하거나, 비대칭 전환에 의해 한 거울상 이성질체를 다른 거울상 이성질체로 전환시킴으로써 합성될 수 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### 실시예

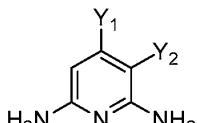
[0802] 하기 실시예는 상기-기재된 발명을 제조하고 이용하는 방식을 더욱 충분히 기재하기 위해 제공한다. 이들 실시

예는 결코 본 발명의 진정한 범위를 제한하기 위해 제공하는 것이 아니라, 오히려 예시적 목적을 위해 제공되는 것이 이해된다. 하기 실시예 및 상기 합성 반응식에서, 하기 약어는 하기 의미를 갖는다. 약어가 정의되지 않는 경우, 이는 이의 일반적으로 허용되는 의미를 갖는다.

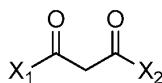
[0803]	aq.	=	수성
[0804]	$\mu\text{L}$	=	마이크로리터
[0805]	$\mu\text{M}$	=	마이크로몰(micromolar)
[0806]	NMR	=	핵 자기 공명
[0807]	boc	=	3차-부톡시카르보닐
[0808]	br	=	브로드(broad)
[0809]	Cbz	=	벤질옥시카르보닐
[0810]	d	=	더블렛(doublet)
[0811]	$\delta$	=	화학 변위
[0812]	$^{\circ}\text{C}$	=	섭씨
[0813]	DCM	=	디클로로메탄
[0814]	dd	=	더블렛의 더블렛
[0815]	DMEM	=	돌베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)
[0816]	DMF	=	N,N-디메틸포름아미드
[0817]	DMSO	=	디메틸설폭시드
[0818]	EtOAc	=	에틸 아세테이트
[0819]	g	=	그램
[0820]	h 또는 hr	=	시간
[0821]	HCV	=	C형 간염 바이러스
[0822]	HPLC	=	고성능 액체 크로마토그래피
[0823]	Hz	=	헤르츠
[0824]	IU	=	국제 단위
[0825]	IC <sub>50</sub>	=	50% 억제에서의 억제 농도
[0826]	J	=	커플링 상수(달리 표시되지 않는 한 Hz로 제공됨)
[0827]	m	=	멀티플렛(multiplet)
[0828]	M	=	몰(molar)
[0829]	M+H <sup>+</sup>	=	모(parent) 질량 스펙트럼 피크 + H <sup>+</sup>
[0830]	mg	=	밀리그램
[0831]	mL	=	밀리리터
[0832]	mM	=	밀리몰(millimolar)
[0833]	mmol	=	밀리몰(millimole)
[0834]	MS	=	질량 스펙트럼
[0835]	nm	=	나노몰(nanomolar)

[0836]	ppm	=	백만분율
[0837]	q.s.	=	충분한 양
[0838]	s	=	싱글렛(singlet)
[0839]	sat.	=	포화된
[0840]	t	=	트리플렛(triplet)
[0841]	TFA	=	트리플루오로아세트산

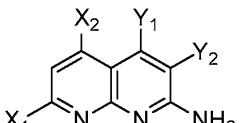
#### 일반 합성 반응식



I



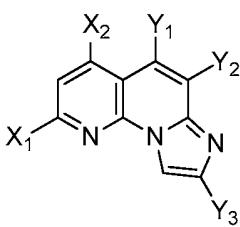
II



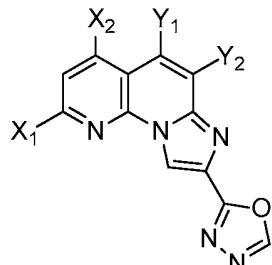
III

[0843]

[0844] 일반 유형(III)의 1,8-나프티리딘은 일반 화학식(I)의 상응하는 1,6-비스아미노 피리딘 및 일반 화학식(II)의 상응하는 디케톤으로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, 당업자는 적합한 용매(예를 들어, 아세트산) 및 열(예를 들어, 80°C)의 존재하에서 화합물(II)(X<sub>1</sub> = X<sub>2</sub> = CF<sub>3</sub>)을 이용한 화합물(I)(Y<sub>1</sub> = Y<sub>2</sub> = H)의 처리가 상응하는 나프티리딘(III)(Y<sub>1</sub> = Y<sub>2</sub> = H; X<sub>1</sub> = X<sub>2</sub> = CF<sub>3</sub>)을 제공할 것을 인지할 것이다. 유사하게, 용매(디페닐 에테르) 및 열(예를 들어, 5시간 동안 130°C 후, 16시간 동안 210°C)의 존재하에서 화합물(II)(X<sub>1</sub> = OEt, X<sub>2</sub> = CF<sub>3</sub>)을 이용한 화합물(I)(Y<sub>1</sub> = Y<sub>2</sub> = H)의 처리는 화합물(III)(X<sub>1</sub> = OH, X<sub>2</sub> = CF<sub>3</sub>, Y<sub>1</sub> = Y<sub>2</sub> = H)를 생성시킨다. 당업자는 상기가 많은 상이한 치환기의 일반 화학식(III)의 분자의 제조를 위한 일반적 접근법을 구성하는 것을 인지할 것이다.



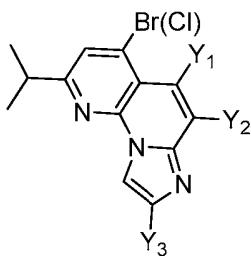
IV



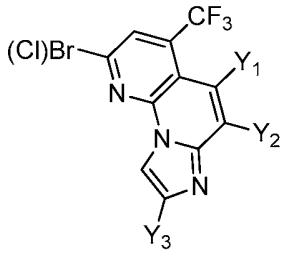
V

[0845]

[0846] 일반 화학식(III)의 상응하는 1,8-나프티리딘은 일반 화학식(IV)(여기서, Y<sub>3</sub> = CO<sub>2</sub>Et, 에틸브로모파루베이트가 알킬화제로 사용되는 경우)의 트리사이클릭 구조를 생성시키기 위해 열(예를 들어, 80°C)과 함께 용매(예를 들어, DMF) 중의 알킬화제(예를 들어, 브로모파루베이트)로 처리될 수 있다. 당업자는 대안적 알킬화제(바람직하게는, 예를 들어, 브로모아세토페논 또는 2-브로모-1-(푸란-2-일)에타논을 포함하는 할로 케톤)가 화학식(IV)(여기서, Y<sub>3</sub>는 각각 페닐 또는 푸릴임)의 화합물을 생성시키기 위해 상기 전환에서 이용될 수 있음을 인지할 것이다. 추가로, 당업자는 일반 화학식(IV)(Y<sub>3</sub> = CO<sub>2</sub>Et)의 분자를 생성시키기 위해 알킬화제가 사용되는 경우, 에스테르 작용기가 다수의 다른 구조(예를 들어, 옥사졸 또는 옥사디아졸을 포함함) 중 임의의 구조로 전환될 수 있음을 인지할 것이다. 예를 들어, 열(예를 들어, 80°C)과 함께 용매(예를 들어, 에탄올) 중의 하이드라진을 이용한 처리 후, 산(예를 들어, p-톨루엔설폰산)과 함께 포르메이트 에스테르(예를 들어, 트리메틸오르토포르메이트)에 대한 이후의 노출은 일반 화학식(V)의 분자를 제공한다. 대안적으로, 일반 화학식(IV)(Y<sub>3</sub> = CO<sub>2</sub>Et)의 분자는 감소된 온도(예를 들어, -78°C)와 함께 용매(예를 들어, 톨루엔) 중의 환원제(예를 들어, DIBALH)를 이용한 처리에 의해 상응하는 알데하이드로 용이하게 전환될 수 있다. 상응하는 옥사졸로의 이후의 전환(예를 들어, TOSMIC 시약을 이용한 처리에 의함)은 당업자에게 널리 공지된 프로토콜을 이용하여 용이하게 달성될 수 있다. 당업자는 에스테르 작용기가 표준 조건을 이용하여 다수의 다른 헤테로사이클릭 고리로 전환될 수 있음을 인지할 것이다.



VI

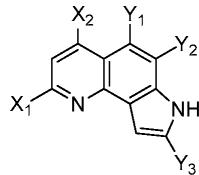


VII

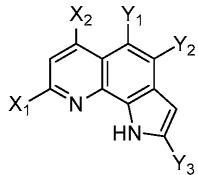
[0847]

[0848]

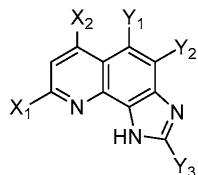
당업자는 일반 화학식(IV 또는 V)(여기서, X<sub>1</sub> 또는 X<sub>2</sub> 또는 둘 모두 = OH)의 분자가, 예를 들어, 일반 화학식(VI 또는 VII)의 분자를 제공하기 위해 열(예를 들어, 80°C)과 함께 용매(예를 들어, 아세토니트릴) 중의 할로겐화 시약(예를 들어, POCl<sub>3</sub> 또는 POBr<sub>3</sub>)을 이용한 처리를 통해 상응하는 할라이드(예를 들어, X<sub>1</sub> 또는 X<sub>2</sub> 또는 둘 모두 = Cl 또는 Br)로 전환될 수 있음을 인지할 것이다. 아릴 할라이드(VI 및 VII)는 일반 화학식(IV 또는 V)(여기서, X<sub>1</sub> 또는 X<sub>2</sub> 또는 둘 모두는 알킬, 아릴, 아미노, 하이드록실, 또는 헤테로아릴 작용기로 치환될 수 있음)의 분자를 생성시키기 위해 널리 공지된 화학작용(예를 들어, 스즈키(Suzuki), 슈틸레(Stille), 네기시(Negishi), 또는 SNAR 치환 화학작용)을 이용하여 전환될 수 있다. 예를 들어, 용매(예를 들어, 디옥산) 중의 비닐 보론산(예를 들어, 사이클로펜테닐 보론산), 염기(예를 들어, 포타슘 카르보네이트) 및 촉매(예를 들어, PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)를 포함하는 스즈키 조건을 이용한 일반 화학식(VI)의 분자의 처리 후, 수소 대기 하에서 용매(예를 들어, THF) 중의 촉매(예를 들어, 탄소상 팔라듐)를 이용한 상응하는 올레핀의 환원은 일반 화학식(IV 또는 V)(여기서, X<sub>2</sub> = 사이클로펜탈)의 분자를 생성시킬 수 있다.



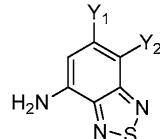
VIII



IX



X

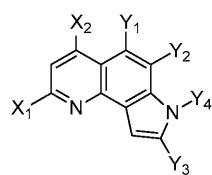


XI

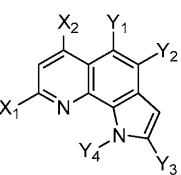
[0849]

[0850]

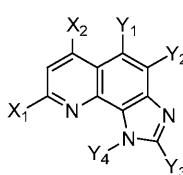
당업자는 다수의 관련된 코어 구조(예를 들어, 일반 구조 VIII, IX, 및 X를 포함함)가 일반 화학식(IV)의 구조의 일반적 제조에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 제조될 수 있음을 인지할 것이다. 예를 들어, 용매(예를 들어, 아세트산) 중의 일반 화학식(II)의 디케톤(예를 들어, 1,1,1,5,5,5-헥사플루오로펜탄-2,4-디온)을 이용한 적절한 인돌의 처리는 일반 화학식(VIII 및 XI)의 분자를 생성시킨다. 당업자는 일반 화학식(XI)의 분자가 당업자에게 널리 공지된 전환을 이용하여 일반 화학식(II)의 디케톤(예를 들어, 1,1,1,5,5,5-헥사플루오로펜탄-2,4-디온)을 이용하여 처리되는 경우에 일반 화학식(X)의 분자로 전환될 수 있는 더욱 친핵성의 마스킹(masking)된 아미노 벤즈이미다졸로 작용하는 것을 인지할 것이다.



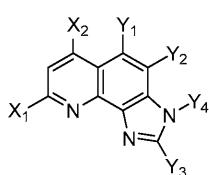
XII



XIII



XIV



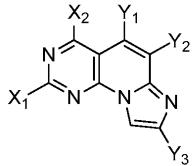
XV

[0851]

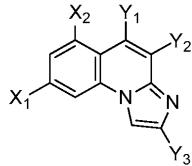
[0852]

다양한 아실화제 또는 알킬화제를 이용한 일반 화학식(VIII, IX, 또는 X)을 갖는 분자의 추가 치환은 당업자에게 공지된 표준 조건을 이용하여 가능하다. 예를 들어, 일반 화학식(XII 또는 XIII)(여기서, Y<sub>4</sub> = 아실기)의 분자는 용매(예를 들어, 디클로로메탄) 중의 염기(예를 들어, 트리에틸아민) 및 아실화제(예를 들어, 사이클로부탄카르보닐 클로라이드)를 이용한 처리에 의해 상응하는 인돌로부터 직접 수득될 수 있다. 유사하게, 일반

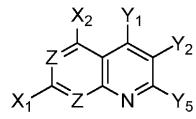
화학식(XII 또는 XIII)(여기서,  $Y_4$  = 알킬기, 예를 들어, 벤질)의 분자는 알킬화제(예를 들어, 벤질 브로마이드) 및 열(예를 들어, 80°C)과 함께 용매(예를 들어, DMF 또는 MeCN) 중의 염기(예를 들어, 포타슘 카르보네이트)를 이용한 화합물(VIII 또는 IX)의 처리를 통해 수득될 수 있다. 당업자는 상기 조건 중 임의의 조건을 이용한 일반 화학식(X)을 갖는 분자의 처리가 일반 화학식(XIV 또는 XV)의 상응하는 아실화되거나 알킬화된 분자의 혼합물을 생성시킬 것을 인지할 것이다. 일반 화학식(XIV 또는 XV)의 분자는 당업자에게 널리 공지된 방법(예를 들어, 고압 액체 크로마토그래피)을 이용하여 용이하게 분리될 수 있다.



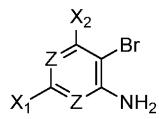
[0853] XVI



XVII

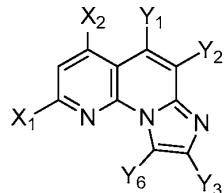


XVIII

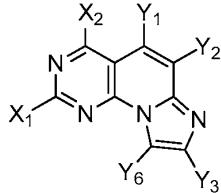


XIX

[0854] 당업자는 추가 코어 구조, 예를 들어, 일반 화학식(XVI)의 분자가 유사한 화학작용을 이용하여 제조될 수 있음을 추가로 인지할 것이다. 예를 들어, 용매 중의 전자 결핍 트리아진(예를 들어, 2,4,6-트리스(트리플루오로메틸)-1,3,5-트리아진)을 이용한 일반 화학식(I)의 화합물의 처리 후, 상기 기재된 것과 유사한 방식의 알킬화 및 유도체화는 일반 화학식(XVI)의 분자를 생성시킨다. 유사하게, 촉매(예를 들어, Pd(OAc)<sub>2</sub>) 및 리간드(예를 들어, 트리페닐포스핀)의 존재하에서 올레핀(예를 들어, 아크릴레이인 또는 아크릴로니트릴)을 이용한 일반 화학식(XIX)(여기서, Z는 탄소 또는 질소일 수 있음)의 작용기화된 아릴 아민의 처리 후, 산 또는 염기(예를 들어, 아세트산 또는 피페리딘)에 대한 노출은 일반 화학식(XVIII)(여기서,  $Y_5$  = O 또는 NH<sub>2</sub>)의 구조를 생성시킨다. 당업자는  $Y_5$  = O의 상응하는 아미노기로의 전환이 먼저 염소화 시약(예를 들어, POCl<sub>3</sub>)을 이용한 처리 후, 아민(예를 들어, p-메톡시벤질아민)에 의한 유도된 클로라이드의 치환에 의하고, 이후 최종적으로 산(예를 들어, 트리플루오로아세트산)에 대한 노출에 의해 용이하게 달성될 수 있음을 인지할 것이다. 획득 후, 일반 화학식(XVI 또는 XVII)의 분자는 관련된 코어 구조에 대해 상기 기재된 것과 유사한 방식으로 작용기화될 수 있다.

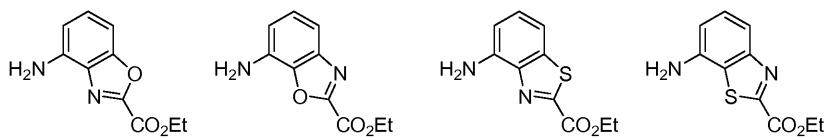


XX



XXI

[0855] [0856] 화합물(XXI 및 XX)(예를 들어,  $Y_6$  = Cl 또는 Br) 각각을 생성시키기 위한 일반 화학식(XVI 및 IV)의 분자의 직접적인 작용기화는 용매(예를 들어, DMF 또는 클로로포름) 중의 할로겐화 시약(예를 들어, NCS 또는 NBS)을 이용한 화합물(XVI 또는 IV)의 직접 처리를 통해 달성될 수 있다. 당업자는 화합물(XX 및 XXI)(여기서,  $Y_6$  = Br 또는 Cl)에 대해 다수의 추가 전환이 가능한 것을 인지할 것이다. 예를 들어, 용매(예를 들어, THF) 중의 촉매(예를 들어, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐) 및 유기금속 시약(예를 들어, 디메틸 아연)를 포함하는 네기시 조건하에서 열(예를 들어, 60°C)을 이용한 화합물(XX)( $Y_6$  = Br)의 처리는 일반 구조(XX)(여기서,  $Y_6$  = Me)의 분자를 생성시킬 것이다.

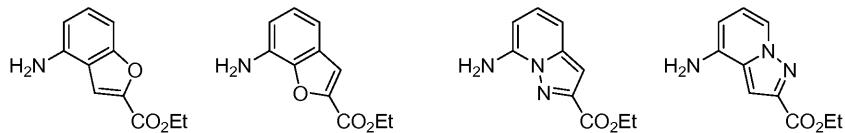


XXII

XXIII

XXIV

XXV



XXVI

XXVII

XXVIII

XXIX

[0857]

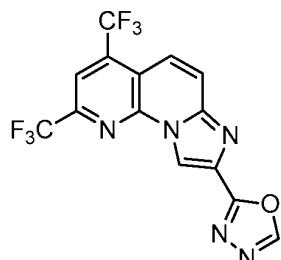
[0858] 당업자는 다수의 관련된 트리사이클릭 코어 구조가 화합물(VIII, IX 또는 X)의 합성에 대해 상기 기재된 것과 유사한 반응 순서를 통한 바이사이클(XXII-XXIX)(또는 다른 관련된 바이사이클)의 치환을 통해 합성될 수 있음을 인지할 것이다. 당업자는 상기 기재된 다양한 전환이 임의의 제공된 문자 상에 존재하는 작용기가 반응 조건과 양립되도록 하는 다양한 조합 또는 다양한 순서로 조합될 수 있음을 인지할 것이다.

[0859]

### 실시예 1

[0860]

2-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸



[0861]

[0862] 단계 A

[0863] 5,7-비스(트리플루오로메틸)-1,8-나프티리딘-2-아민

[0864]

아세트산(80 mL)에 용해된 페리딘-2,6-디아민(12 g, 110 mmol) 및 1,1,1,5,5,5-헥사플루오로펜탄-2,4-디온(25.2 g, 121 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 질소하에서 120°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축시킨 후, 엘음물로 희석시켰다. 생성된 고체를 여과시키고, 물로 세척하여, 회색 고체로서 5,7-비스(트리플루오로메틸)-1,8-나프티리딘-2-아민(23.98 g, 85 mmol, 78% 수율)을 제공하였다. ES LC-MS  $m/z = 282.10 (\text{M}+\text{H})^+$ .

[0865]

단계 B

[0866] 에틸 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실레이트

[0867]

$\text{N},\text{N}$ -디메틸포름아미드(80 mL) 중 20 g의 5,7-비스(트리플루오로메틸)-1,8-나프티리딘-2-아민의 용액에 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트(22.4 mL, 177 mmol)(2.5 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 질소하에서 68°C에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고품질의 물로 희석시키고, 생성된 고체를 여과시키고, 물로 세척하여, 황갈색 고체로서 에틸 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실레이트(13.55 g, 35.9 mmol, 32.7% 수율)를 제공하였다. 수율 50.5%. ES LC-MS  $m/z = 378.20 (\text{M}+\text{H})^+$ ,

[0868]

단계 C

[0869] 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르보하이드라제

[0870]

에탄올(200 mL) 중 에틸 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실레이트(25.5 g, 67.6 mmol) 및 하이드라진(42.4 mL, 1352 mmol)의 용액을 2시간 동안 65°C에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로

냉각시키고, 침전물을 여과시키고, 물로 세척하여, 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르보하이드라지드(20.2 g, 55.6 mmol, 82% 수율)를 제공하였다. ES LC-MS  $m/z = 364.20$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

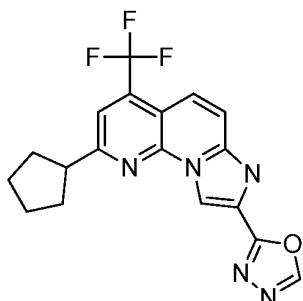
[0871] 단계 D

2-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

트리메틸오르토포르메이트(5.93 mL, 53.7 mmol) 중 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르보하이드라지드(19.5 g, 53.7 mmol) 및 토스산(tosic acid)(5.11 g, 26.8 mmol)의 용액을 4시간 동안 70°C에서 가열과 함께 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 대부분의 용매를 증발시켰다. 생성된 슬러리를 여과시키고, 필터 케이크를 물로 세척하여, 2-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸(12.4 g, 33.2 mmol, 61.9% 수율)을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 8.00 (dd, 1 H) 8.14 (d, *J*=9.76 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 9.23 (s, 1 H) 9.46 (s, 1 H); . ES LC-MS  $m/z = 374.15$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

[0874] 실시예 2

2-(2-사이클로펜틸-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일)-1,3,4-옥사디아졸



[0876]

[0877] 단계 A

7-아미노-4-(트리플루오로메틸)-1,8-나프티리딘-2(1H)-온

디페닐 에테르(80 mL) 중 에틸 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부타노에이트(14.2 g, 77 mmol) 및 2,6-디아미노파리딘(6 g, 55 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 130°C로 가열한 후, 18시간 동안 190°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 헥сан으로 회색시키고, 고체를 여과시키고, 건조시켜, 표제 화합물(12.2 g, 97%)을 생성시켰다. LC-MS: ESI ( $M + H$ )<sup>+</sup>  $m/z = 230.13$ .

[0880] 단계 B

에틸 2-옥소-4-(트리플루오로메틸)-1,2-디하이드로이미다조[1,2-a]-1,8-나프티리딘-8-카르복실레이트

무수 DMF(180 mL) 중 7-아미노-4-(트리플루오로메틸)-1,8-나프티리딘-2(1H)-온(12.2 g, 53.2 mmol)의 혼탁액에 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트(11.4 g, 58.6 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 18시간 동안 60°C로 가열하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔여물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 결합된 유기층을 건조( $MgSO_4$ )시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 디클로로메탄 중에서 분쇄시키고, 고체를 여과시키고, 건조시켜, 표제 화합물(5.97 g, 34% 수율)을 생성시켰다. LC-MS: ESI ( $M + H$ )<sup>+</sup>  $m/z = 326.19$ .

[0883] 단계 C

8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]-1,8-나프티리딘-2(1H)-온

에탄올 중 에틸 2-옥소-4-(트리플루오로메틸)-1,2-디하이드로이미다조[1,2-a]-1,8-나프티리딘-8-카르복실레이트(2 g, 6.2 mmol)의 혼탁액에 하이드라진(3.9 g, 123 mmol)을 첨가하고, 반응물을 질소하에서 18시간 동안 가열 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 여과시키고, 건조시켰다. 고체를 트리에틸 오르토포르메이트(25 mL)에 혼탁시키고, p-톨루엔설폰산 모노하이드레이트(0.59 g, 3.1 mmol)를 첨가하고, 반응물을 2시간

동안 85°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각 없이 여과시키고, 고체를 건조시켜, 표제 화합물(1.48 g, 75% 수율)을 생성시켰다. LC-MS: ESI ( $M + H$ )<sup>+</sup>  $m/z = 321.94$ .

#### [0886] 단계 D

2-클로로-8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]-1,8-나프티리딘

8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]-1,8-나프티리딘-2(1H)-온(1.28 g, 4.0 mmol) 및 인 옥시트리클로라이드(13 mL)의 혼합물을 1시간 동안 질소하에서 100°C로 가열하였다.  $\text{POCl}_3$ 를 진공하에서 제거하고, 잔여물을 5분 동안 물과 함께 교반하고, 용액이 pH 종이를 청색으로 만들때까지 포타슘 카르보네이트로 중화시켰다. 용액을 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 유기층을 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 에테르로 분쇄시키고, 고체를 여과시키고, 건조시켜, 표제 화합물(774 mg, 57% 수율)을 생성시켰다. LC-MS: ESI ( $M + H$ )<sup>+</sup>  $m/z = 340.12$ .

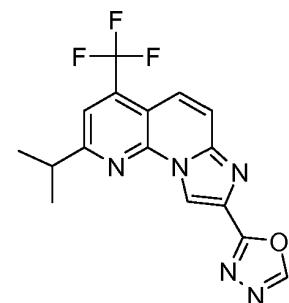
#### [0889] 단계 E

2-(2-사이클로펜틸-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일)-1,3,4-옥사디아졸

무수 디옥산(2 mL) 중 2-클로로-8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]-1,8-나프티리딘(85 mg, 0.25 mmol) 및  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mg, 0.025 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시켰다. 용액에 THF(0.6 mL) 중 0.5 M 용액으로서 사이클로펜틸아연 브로마이드를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 밀봉된 튜브에서 80°C로 가열한 후, 1시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응물을 물로 처리하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 20-100% 헥산/에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(5 mg, 5% 수율)을 생성시켰다. LC-MS: ESI ( $M + H$ )<sup>+</sup>  $m/z = 374.29$ . <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) d ppm 9.43 (s, 1 H), 9.13 - 9.29 (m, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.79 - 7.95 (m, 2 H), 3.45 - 3.68 (m, 1 H), 2.15 (br. s., 2 H), 1.82 - 2.08 (m, 3 H), 1.60 - 1.81 (m, 2 H), 1.23 (br. s., 1 H).

#### [0892] 실시예 3

2-[2-(프로판-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

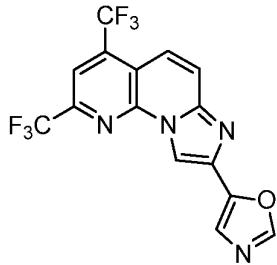


#### [0894]

실시예 2의 단계 E에 기재된 것과 유사한 방식으로 2-클로로-8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]-1,8-나프티리딘으로부터 제조하였다. LC-MS: ESI ( $M + H$ )<sup>+</sup>  $m/z = 348.25$ . <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) d ppm 9.43 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.78 - 7.96 (m, 2 H), 3.37 - 3.48 (m, 1 H), 1.33 - 1.50 (m, 6 H).

#### [0896] 실시예 4

[0897] 5-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸



[0898]

단계 A

[0900] 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르브알데하이드

[0901] -78°C에서 질소하에서 교반된 디클로로메탄(15 mL) 중 에틸 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실레이트(500 mg, 1.325 mmol)의 용액에 DIBAL-H(1.0M 용액)(3.98 mL, 3.98 mmol)를 30분에 걸쳐 적가하였다. -78°C에서 2시간 후, 반응을 -78°C에서 메탄올로 켄칭시켰다. 이후, 반응 혼합물을 0°C로 가온시키고, 로셀염(Rochelle's salt)의 포화 용액(100 mL)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 DCM으로 추출하였다(형성된 에멀젼을 세라이트 상에서 여과시켜 백색의 고무질 침전물을 제거하였다). 결합된 추출물을 진공 하에서 농축시키고, 잔여물을 실리카 젤 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM)를 통해 정제하여, 밝은 갈색 고체로서 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르브알데하이드(293 mg, 0.835 mmol, 63.0% 수율)를 제공하였다. ES LC-MS  $m/z = 334.20$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>,

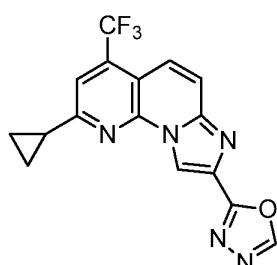
단계 B

[0903] 5-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸

[0904] 메탄올(4 mL) 중 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르브알데하이드(100 mg, 0.300 mmol) 및 TSMIC 시약(58.6 mg, 0.300 mmol)의 혼합물에  $K_2CO_3$ (41.5 mg, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 용액을 2시간 동안 환류시키고, 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 엎음물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 1% HCl 후, 물로 연속적으로 세척하고, 건조 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 젤 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM)를 통해 정제하여, 황색 고체로서 5-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸(84.1 mg, 0.215 mmol, 71.5% 수율)을 제공하였다:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$  ppm) 7.80 (s, 1 H) 7.93 (dd,  $J=9.85, 1.85$  Hz, 1 H) 8.08 (d,  $J=9.76$  Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 8.96 (s, 1 H); ES LC-MS  $m/z = 373.22$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

실시예 5

[0906] 2-[2-사이클로프로필-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸



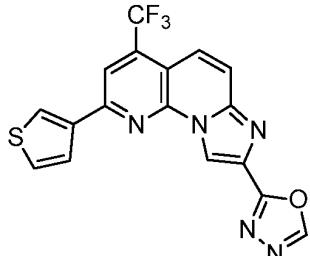
[0907]

[0908] N,N-디메틸포름아미드(2 mL)에 용해된 2-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일)-1,3,4-옥사디아졸(34 mg, 0.100 mmol) 및  $Pd(Ph_3P)_4$ (11.57 mg, 10.01  $\mu$ mol)의 혼합물에 사이클로프로필아연(II) 브로마이드(0.400 mL, 0.200 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 질소하에서 45분 동안 60°C에서 가열하고, 미정제 반응 혼합물을 역상 HPLC를 통해 정제하여, 황색 고체로서 2-[2-사이클로프로필-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸(11.6 mg, 0.032 mmol, 31.9% 수율)을

제공하였다. .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$   $\delta$  : ppm 1.18 ~ 1.32 (m, 2 H) 1.31 ~ 1.41 (m, 2 H) 2.52 ~ 2.62 (m, 1 H) 7.84 (s, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 9.17 (s, 1 H) 9.42 (s, 1 H); ES LC-MS  $m/z$  = 346.24 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

### [0909] 실시예 6

2-[2-(티오펜-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

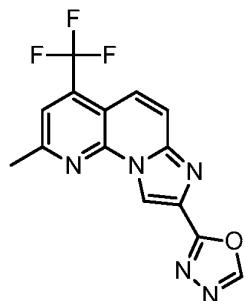


[0911]

N,N-디메틸아세트아미드(3 mL)에 용해된 2-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일)-1,3,4-옥사디아졸(100 mg, 0.294 mmol), 티오펜-3-일보론산(75 mg, 0.589 mmol) 및  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  부가물(24.04 mg, 0.029 mmol)의 혼합물을  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.883 mL, 0.883 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 질소하에서 80°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 결합된 유기층을 물 후, 포화  $\text{NaCl}$ 로 연속적으로 세척한 후, 건조 농축시켰다. 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM)를 통해 정제하여, 밝은 황색 고체로서 2-[2-(티오펜-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸(44 mg, 0.108 mmol, 36.7% 수율)을 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$   $\delta$  : ppm 7.79 (dd, 1 H) 7.88 (s, 2 H) 8.29 (dd,  $J$ =5.07, 0.98 Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.96 (d,  $J$ =1.76 Hz, 1 H) 9.44 (s, 1 H) 9.59 (s, 1 H); ES LC-MS  $m/z$  = 388.20( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

[0913] 실시예 7

2-[2-메틸-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

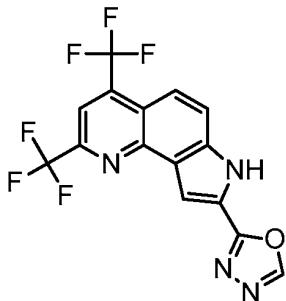


[0915]

실시예 2의 단계 E에 기재된 것과 유사한 방식으로 2-클로로-8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]-1,8-나프티리딘으로부터 제조하였다. LC-MS: ESI ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>  $m/z$  = 320.22.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.42 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.82 ~ 7.96 (m, 2 H), 2.84 (s, 3 H).

[0917] 실시예 8

[0918] 2-[2,4-비스(트리플루오로메틸)-7H-페롤로[2,3-h]퀴놀린-8-일]-1,3,4-옥사디아졸



[0919]

[0920] 단계 A

[0921] 에틸 4-아미노-1H-인돌-2-카르복실레이트

[0922] 에탄올 중 에틸 4-니트로-1H-인돌-2-카르복실레이트(1.7 g, 7.3 mmol)의 용액에 란니 니켈(Raney nickel)을 첨가하고, 반응물을 1.5시간 동안 실온에서 60 psi에서 수소처리하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 진공하에서 농축시켜, 표제 화합물(1.38 g, 93% 수율)을 생성시켰다. LC-MS: ESI ( $M + H$ )<sup>+</sup>  $m/z$  = 205.46.

[0923] 단계 B

[0924] 에틸 2,4-비스(트리플루오로메틸)-7H-페롤로[2,3-h]퀴놀린-8-카르복실레이트

[0925] 아세트산(23 mL) 중 에틸 4-아미노-1H-인돌-2-카르복실레이트(1.0 g, 4.9 mmol) 및 1,1,1,5,5,5-헥사플루오로펜tan-2,4-디온(1.5 g, 7.3 mmol)의 용액을 3시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물, 10% 수성 포타슘 카르보네이트 용액 및 염수로 세척하고, 건조( $MgSO_4$ )시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 메탄올에서 분쇄시키고, 고체를 여과시키고, 건조시켜, 표제 화합물(1.17 g, 64% 수율)을 생성시켰다. LC-MS: ESI ( $M + H$ )<sup>+</sup>  $m/z$  = 376.92.

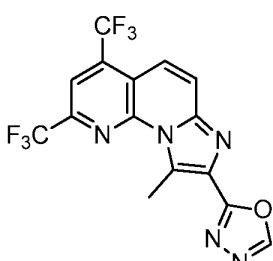
[0926] 단계 C

[0927] 2-[2,4-비스(트리플루오로메틸)-7H-페롤로[2,3-h]퀴놀린-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

[0928] 에틸 2,4-비스(트리플루오로메틸)-7H-페롤로[2,3-h]퀴놀린-8-카르복실레이트(1.17 g, 3.1 mmol)를 에탄올(30 mL)에 혼탁시키고, 하이드라진(1.95 mL, 62.2 mmol)을 첨가하고, 반응물을 18시간 동안 가열 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 여과시키고, 건조시켰다. 고체를 트리에틸 오르토포르메이트(18 mL)에 혼탁시키고, p-톨루엔설폰산 모노하이드레이트(296 mg, 1.56 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1.5시간 동안 85°C로 가열하고, 반응 혼합물을 냉각 없이 여과시켰다. 고체를 건조시켜, 표제 화합물(990 mg, 86% 수율)을 생성시켰다. LC-MS: ESI ( $M + H$ )<sup>+</sup>  $m/z$  = 372.97. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.47 (br. s., 1 H), 9.46 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.10 – 8.19 (m, 1 H), 8.02 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H).

[0929] 실시예 9

[0930] 2-[9-메틸-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸



[0931]

[0932] 단계 A

[0933] 2-(9-브로모-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일)-1,3,4-옥사디아졸

[0934] N,N-디메틸포름아미드(4 mL) 중 2-(2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일)-1,3,4-옥사디아졸(1.5 g, 4.02 mmol) 및 NBS(1.431 g, 8.04 mmol)의 용액을 1시간 동안 60°C에서 가열과 함께 교반하였다. 물을 첨가하고, 침전물을 여과시켜, 2-(9-브로모-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일)-1,3,4-옥사디아졸(1.69 g, 3.55 mmol, 88% 수율)을 제공하였다. ES LC-MS  $m/z = 452.13$  ( $\text{Br}^{79}$ ,  $\text{M}+\text{H})^+$ , ES LC-MS  $m/z = 454.10$  ( $\text{Br}^{81}$ ,  $\text{M}+\text{H})^+$ .

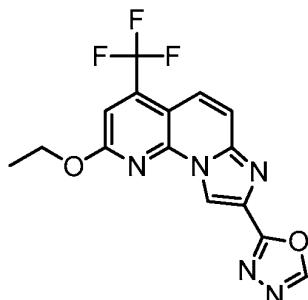
[0935] 단계 B

[0936] 2-[9-메틸-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

[0937] N,N-디메틸아세트아미드(5.0 mL) 중 2-(9-브로모-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일)-1,3,4-옥사디아졸(100 mg, 0.221 mmol), 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난(278 mg, 0.221 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dpff})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  부가물(18.06 mg, 0.022 mmol) 및 소듐 카르보네이트(0.332 mL, 0.664 mmol, 1.0 M 용액)의 용액을 1시간 동안 60°C에서 가열하였다. 미정제 반응 혼합물을 역상 HPLC를 통해 정제하여, 2-[9-메틸-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸(7.2 mg, 0.018 mmol, 7.99% 수율)을 제공하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) δ ppm 3.35 (s, 3 H) 7.91 (d,  $J=9.76$  Hz, 1 H) 8.08 (d,  $J=9.76$  Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 9.43 (s, 1 H); ES LC-MS  $m/z = 388.24$  ( $\text{M}+\text{H})^+$ .

[0938] 실시예 10

[0939] 2-[2-에톡시-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

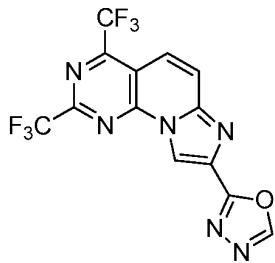


[0940]

[0941] 에탄올(1 mL) 중 2-클로로-8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]-1,8-나프티리딘(실시예 2, 단계 D)(50 mg, 0.15 mmol)의 용액에 소듐 에톡시드(에탄올 중 21 wt %, 0.07 mL, 0.18 mmol)를 첨가하고, 반응물을 45분 동안 실온에서 교반한 후, 30분 동안 50°C에서 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트에 붓고, 물로 세척하고, 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 50-100% 헥산/에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(19 mg, 31% 수율)을 생성시켰다. LC-MS: ESI ( $\text{M} + \text{H})^+ m/z = 349.83$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) δ ppm 9.42 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 7.72 - 7.90 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 4.71 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H), 1.46 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H).

[0942] 실시예 11

[0943] 4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-10,12-비스(트리플루오로메틸)-2,5,11,13-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0<sup>2,6</sup>]트리데카-1(9),3,5,7,10,12-헥사엔



[0944]

단계 A

[0945]

2,4-비스(트리플루오로메틸)페리도[2,3-d]페리미딘-7-아민

[0946]

AcOH(64.8 ml) 중 페리딘-2,6-디아민(1.5 g, 13.75 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 2,4,6-트리스(트리플루오로메틸)-1,3,5-트리아진(3.89 ml, 13.75 mmol)의 적가 첨가에 의해 처리하였다. 배쓰(bath)를 제거하고, 반응물을 밤새 80°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 DCM 중에 취하고, 1N NaOH으로 염기화시켰다. 결합된 유기물을 포화  $\text{NaHCO}_3$ (3x), 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜, 적색 고체로서 2,4-비스(트리플루오로메틸)페리도[2,3-d]페리미딘-7-아민(3.77 g, 13.36 mmol, 97% 수율)을 제공하였다. ES LC-MS  $m/z = 283.11 (\text{M}+\text{H})^+$ .

[0947]

단계 B

[0948]

에틸 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1',2':1,6]페리도[2,3-d]페리미딘-8-카르복실레이트

[0949]

DMF(33.2 ml) 중 2,4-비스(트리플루오로메틸)페리도[2,3-d]페리미딘-7-아민(2.0 g, 7.09 mmol)의 용액에 에틸 브로모페루베이트(2.230 ml, 17.72 mmol)를 처리하였다. 반응물을 밤새 80°C로 가열하였다. 흑색 반응물을 감압하에서 농축시켜 대부분의 DMF를 제거하였다. 잔여물을  $\text{H}_2\text{O}$ 로 희석시키고, 고체를 여과시키, 갈색 고체로서 에틸 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1',2':1,6]페리도[2,3-d]페리미딘-8-카르복실레이트(2.45 g, 6.48 mmol, 91% 수율)를 제공하였다. ES LC-MS  $m/z = 379.14 (\text{M}+\text{H})^+$ .

[0950]

단계 C

[0951]

2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1',2':1,6]페리도[2,3-d]페리미딘-8-카르보하이드라지드

[0952]

$\text{EtOH}(5.78 \text{ ml})$  중 에틸 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1',2':1,6]페리도[2,3-d]페리미딘-8-카르복실레이트(.5 g, 1.322 mmol) 및 하이드라진(0.830 ml, 26.4 mmol)의 용액을 30분 동안 가열 환류시켰다. 반응물을 감압하에서 농축시켜, 어두운 적색/갈색 오일로서 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1',2':1,6]페리도[2,3-d]페리미딘-8-카르보하이드라지드(.481 g, 1.321 mmol, 100% 수율)를 제공하였다. ES LC-MS  $m/z = 365.1 (\text{M}+\text{H})^+$ .

[0953]

단계 D

[0954]

2-(2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1',2':1,6]페리도[2,3-d]페리미딘-8-일)-1,3,4-옥사디아졸

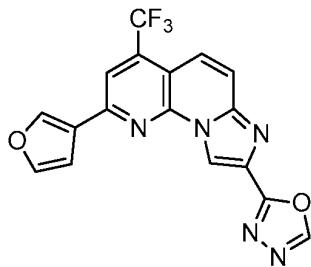
[0955]

2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1',2':1,6]페리도[2,3-d]페리미딘-8-카르보하이드라지드(.481 g, 1.321 mmol),  $\text{TsOH}(0.100 \text{ g}, 0.528 \text{ mmol})$ , 및 트리에틸 오르토포르메이트(8.80 ml, 52.8 mmol)의 용액을 밤새 질소하에서 80°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 물로 처리하였다. 용액을  $\text{EtOAc}$ 로 추출하였다. 결합된 추출물을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔여물을 DMF 중에 취하고, 역상 크로마토그래피(10-90%  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O} + \text{포름산}$ )로 정제한 후, 동결건조시켜, 고체로서 4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-10,12-비스(트리플루오로메틸)-2,5,11,13-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0<sup>2,6</sup>]트리데카-1(9),3,5,7,10,12-헥사엔(.0436 g, 0.117 mmol, 8.82% 수율)을 제공하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.51 (s, 3 H), 9.39 (s, 1 H), 8.07 - 8.28 (m, 2 H), ES LC-MS  $m/z = 375.2 (\text{M}+\text{H})^+$ .

[0956]

실시예 12

[0958] 2-[2-(푸란-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

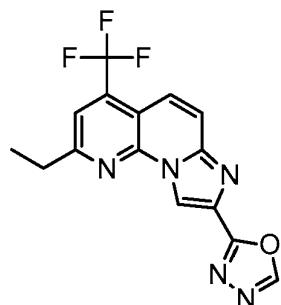


[0959]

[0960] 1,4-디옥산(2 mL)에 용해된 2-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일)-1,3,4-옥사디아졸(50 mg, 0.147 mmol) 및 푸란-3-일보론산(32.9 mg, 0.294 mmol)의 혼합물에 제3인산칼륨(94 mg, 0.442 mmol) 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 부가물(12.02 mg, 0.015 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 질소하에서 밀봉시키고, 30분 동안 160°C에서 Biotage Microwave Initiator에서 가열하였다. 이러한 반응 혼합물을 마이크로파 조건에 7회 제공하여, 시작 물질의 완전한 전환을 보장하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔여물을 역상 HPLC를 통해 정제하여, 황색 고체로서 2-[2-(푸란-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸(10.2 mg, 0.026 mmol, 17.73% 수율)을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : ppm 7.62 (s, 1 H) 7.82 – 8.00 (m, 3 H) 8.41 (s, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H) 9.58 (s, 1 H); ES LC-MS m/z = 272.23 (M+H)<sup>+</sup>,

[0961] 실시예 13

[0962] 2-[2-에틸-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

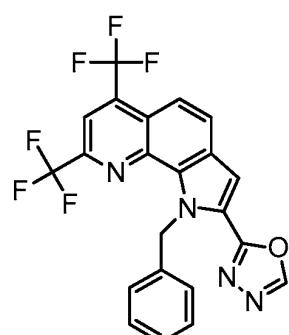


[0963]

[0964] 실시예 2의 단계 E에 기재된 것과 유사한 방식으로 2-클로로-8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]-1,8-나프티리딘으로부터 제조하였다. LC-MS: ESI (M + H)<sup>+</sup> m/z = 334.18. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.43 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.79 – 7.96 (m, 2 H), 3.13 (q, J=7.4 Hz, 2 H), 1.43 (t, J=7.5 Hz, 3 H).

[0965] 실시예 14

[0966] 2-[1-벤질-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸



[0967]

[0968] 단계 A

[0969] 에틸 7-아미노-1H-인돌-2-카르복실레이트

[0970] 테트라하이드로포란(175 mL) 중 에틸 7-니트로-1H-인돌-2-카르복실레이트(3.84 g, 16.40 mmol)의 용액에 물(175 mL) 중 용액으로서 소듐 하이드로설파이트(소듐 디티오나이트)(14.26 g, 82 mmol)를 적가 처리하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반과 함께 유지시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 유기층을 물로 3회 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 소듐 설파이트 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜, 황색 고체로서 에틸 7-아미노-1H-인돌-2-카르복실레이트(1.27 g, 6.22 mmol, 37.9% 수율)를 생성시켰다.

[0971] 단계 B

[0972] 에틸 6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린-2-카르복실레이트

[0973] 아세트산(60 mL) 중 에틸 7-아미노-1H-인돌-2-카르복실레이트(3.40 g, 16.65 mmol) 및 1,1,1,5,5,5-헥사플루오로펜탄-2,4-디온(3.53 mL, 24.97 mmol)의 용액을 3시간 동안 110°C에서 밀봉된 압력 튜브에서 유지시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, DCM에 혼탁시키고, 포화 소듐 바이카르보네이트로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 소듐 설파이트 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서 에틸 6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린-2-카르복실레이트(3.7 g, 9.83 mmol, 59.1% 수율)를 생성시켰다. LC-MS: ESI ( $M + H$ )<sup>+</sup>  $m/z$  = 377.22.

[0974] 단계 C

[0975] 2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린

[0976] 실시예 8의 단계 C에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다. LC-MS: ESI ( $M + H$ )<sup>+</sup>  $m/z$  = 373.01.

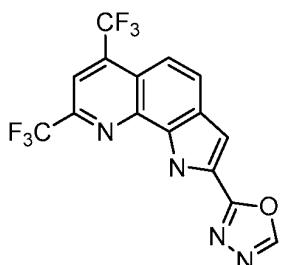
[0977] 단계 D

[0978] 2-(1-벤질-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일)-1,3,4-옥사디아졸

[0979] 무수 DMF(1 mL) 중 2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린(50 mg, 0.13 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(37 mg, 0.27 mmol)의 용액에 벤질 브로마이드(35 mg, 0.2 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트에 붓고, 물, 염수로 세척하고, 건조( $MgSO_4$ )시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 5-50% 헥산/에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(50 mg, 79% 수율)을 생성시켰다. LC-MS: ESI ( $M + H$ )<sup>+</sup>  $m/z$  = 463.08. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) δ ppm 9.47 (s, 1 H), 8.37 (d,  $J=9.0$  Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.91 (dd,  $J=9.0$ , 2.0 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.04 - 7.26 (m, 3 H), 6.93 (d,  $J=7.2$  Hz, 2 H), 6.86 (s, 2 H).

[0980] 실시예 15

[0981] 2-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸



[0982]

[0983] 단계 A

[0984] 에틸 6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린-2-카르복실레이트

[0985] 에탄올(10 mL) 및 에틸 아세테이트(10.00 mL) 중 에틸 7-니트로-1H-인돌-2-카르복실레이트(1 g, 4.27 mmol)의 혼합물에 Pd/C(100 mg, 0.094 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50-60 psi  $H_2$  가스하에서 실온에서 7시간 동안 수소처리하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 여과액을 건조 농축시켜, 갈색 고체로서 에

틸 7-아미노-1H-인돌-2-카르복실레이트(848 mg)를 제공하였다. 아세트산(10.00 mL) 중 미정제 에틸 7-아미노-1H-인돌-2-카르복실레이트(848 mg, 4.15 mmol) 및 1,1,1,5,5,5-헥사플루오로펜탄-2,4-디온(0.888 g, 4.27 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 질소하에서 120°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 아세트산을 제거하고, 잔여물을 물 및 DCM으로 희석시키고, 농축된 암모늄 하이드록시드를 이용하여 pH 8-9로 염기화시켰다. 유기층을 분리시키고, 물 및 포화 NaCl로 연속적으로 세척하고, 건조 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-20% 헥산/EtOAc)를 통해 정제하여, 황색 고체로서 에틸 6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-카르복실레이트(945 mg, 2.51 mmol, 58.8% 수율)를 제공하였다. ES LC-MS  $m/z$  =376.99(M+H)<sup>+</sup>,

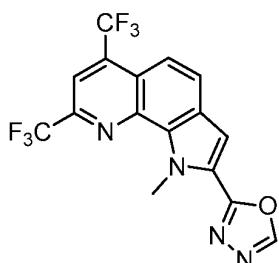
[0986] 단계 B

[0987] 2-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸

[0988] 에탄올(5 mL) 중 에틸 6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-카르복실레이트(200 mg, 0.532 mmol) 및 하이드라진(0.334 mL, 10.63 mmol)의 혼합물을 20시간 동안 질소하에서 환류시켰다. 반응 혼합물을 건조 농축시켜, 밝은 황색 고체로서 6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-카르보하이드라지드(190 mg)를 제공하였고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. 트리에틸오르토포르메이트(6 mL, 36.0 mmol) 중 미정제 6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-카르보하이드라지드(190 mg, 0.525 mmol) 및 TsOH(50 mg, 0.263 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 질소하에서 80°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 건조 농축시키고, 잔여물을 역상 HPLC를 통해 정제하여, 밝은 황색 고체로서 2-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸(45 mg, 0.115 mmol, 21.61% 수율)을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : ppm 7.62 (s, 1 H) 7.84 (dd, *J*=8.98, 1.95 Hz, 1 H) 8.16 – 8.47 (m, 2 H) 9.47 (s, 1 H) 13.99 (s, 1 H); ES LC-MS  $m/z$  =473.22(M+H)<sup>+</sup>.

[0989] 실시예 16

[0990] 2-[1-메틸-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸

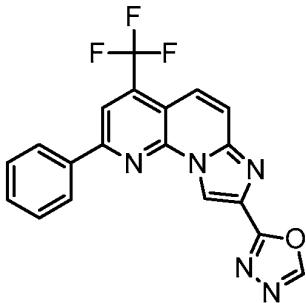


[0991]

[0992] N,N-디메틸포름아미드(1 mL) 중 2-(6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일)-1,3,4-옥사디아졸(20 mg, 0.054 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(15 mg, 0.109 mmol)의 혼합물에 디메틸 셀酹이트(30 μL, 0.314 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 질소하에서 60°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 미정제 혼합물을 역상 HPLC를 통해 정제하여, 밝은 황색 고체로서 22-[1-메틸-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸(11.4 mg, 0.028 mmol, 52.2% 수율)을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 5.03 (s, 3 H) 7.48 (s, 1 H) 7.89 (dd, *J*=8.89, 1.66 Hz, 1 H) 7.95 – 8.15 (m, 2 H) 8.56 (s, 1 H); ES LC-MS  $m/z$  =387.21(M+H)<sup>+</sup>.

[0993] 실시예 17

[0994] 2-[2-페닐-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

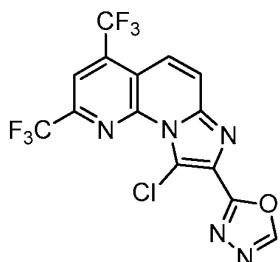


[0995]

[0996] 디옥산(1.5 mL) 중 2-클로로-8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]-1,8-나프티리딘(50 mg, 0.15 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dpff)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(12 mg, 0.015 mmol), 페닐보론산(21 mg, 0.18 mmol) 및 포타슘 아세테이트(58 mg, 0.59 mmol)의 용액을 질소로 탈기시키고, 1시간 동안 밀봉 튜브에서 100°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트에 붓고, 물로 세척하였다. 유기층을 절반 부피로 농축시키고, 혼합물을 여과시키고, 고체를 건조시켜, 표제 화합물(42 mg, 70% 수율)을 생성하였다. LC-MS: ESI (M + H)<sup>+</sup> m/z = 382.11. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.57 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 8.49 – 8.77 (m, 3 H), 7.86 – 8.02 (m, 2 H), 7.49 – 7.80 (m, 3 H).

[0997] 실시예 18

[0998] 2-[9-클로로-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

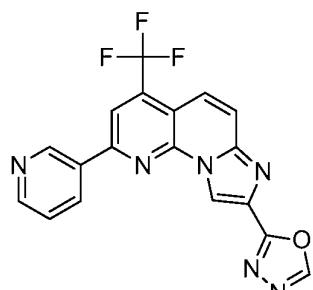


[0999]

[1000] N,N-디메틸포름아미드(4 mL) 중 2-(2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일)-1,3,4-옥사디아졸(165 mg, 0.442 mmol) 및 1-클로로파롤리딘-2,5-디온(236 mg, 1.768 mmol)의 용액을 2시간 동안 60°C에서 교반하였다. 물을 침가하고, 침전물을 여과시켜, 2-[9-클로로-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸(145 mg, 0.338 mmol, 76% 수율)을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.99 (dd, 1 H) 8.11 (d, J=9.87 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 9.50 (s, 1 H); ES LC-MS m/z = 408.24 (M+H)<sup>+</sup>.

[1001] 실시예 19

[1002] 3-[8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-2-일]파리딘



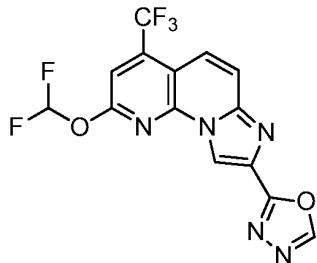
[1003]

[1004] 1,4-디옥산(4 mL)/물(2 mL) 중 2-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일)-

1,3,4-옥사디아졸(50 mg, 0.147 mmol), 피리딘-3-일보론산(36.2 mg, 0.294 mmol), 소듐 카르보네이트(46.8 mg, 0.442 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13.48 mg, 0.015 mmol), 및 트리사이클로헥실포스핀(10.32 mg, 0.037 mmol)의 용액을 4시간 동안 80°C에서 교반과 함께 유지시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트에 붓고, 물로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 역상 hplc로 정제하여, 황색 고체로서 2-(2-(피리딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일)-1,3,4-옥사디아졸(4.1 mg, 10.72  $\mu\text{mol}$ , 7.29% 수율)을 생성시켰다. LC-MS: ESI ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>  $m/z = 383$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*/CD<sub>3</sub>OD 혼합물) ppm 7.59 (dd, *J*=7.90, 4.78 Hz, 1 H) 7.86 (d, *J*=9.76 Hz, 1 H) 7.95 (dd, *J*=9.76, 1.56 Hz, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.57 – 8.65 (m, 2 H) 8.84 (dd, *J*=4.78, 1.46 Hz, 1 H) 9.39 (s, 1 H) 9.48 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H).

#### [1005] 실시예 20

#### [1006] 2-[2-(디플루오로메톡시)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

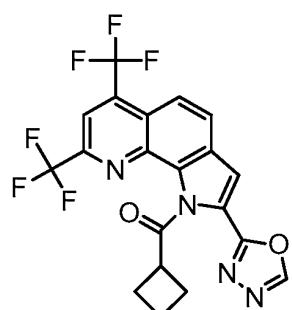


#### [1007]

8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-2-올(50 mg, 0.156 mmol), 소듐 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트(59.3 mg, 0.389 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(71.0 mg, 0.218 mmol)의 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드(2 mL)에 용해시키고, 이를 2시간 동안 질소하에서 90°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC를 통해 정제하여, 밝은 황색 고체로서 2-[2-(디플루오로메톡시)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸(22.2 mg, 0.057 mmol, 36.5% 수율)을 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: ppm 7.89 – 7.93 (m, 3 H) 8.45 (t, 1 H) 9.46 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H); ES LC-MS  $m/z = 372.23$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### [1009] 실시예 21

#### [1010] 2-[1-사이클로부탄카르보닐-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1*H*-파롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸



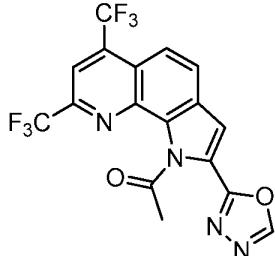
#### [1011]

무수 DMF(1 mL) 중 2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1*H*-파롤로[3,2-h]퀴놀린(실시예 14, 단계 C)(50 mg, 0.13 mmol) 및 트리에틸아민(0.04 mL, 0.27 mmol)의 용액에 사이클로부탄카르보닐 클로라이드(21 mg, 0.18 mmol)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 추가 사이클로부탄카르보닐 클로라이드(21 mg, 0.18 mmol)를 첨가하고, 반응물을 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트에 붓고, 물, 염수로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 10–90% 아세토니트릴/물/0.1% 포름산으로 용리시키는 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(18 mg, 27% 수율)을 생성시켰다. LC-MS: ESI ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>  $m/z = 455.10$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 8.31 – 8.48 (m, 2 H), 7.99

(dd,  $J=9.0, 2.0$  Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 4.05 – 4.27 (m, 1 H), 2.52 – 2.71 (m, 2 H), 2.14 (m,  $J=12.3, 8.4, 8.4, 3.9$  Hz, 2 H), 1.74 – 2.01 (m, 2 H).

### [1013] 실시예 22

1-[2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린-1-일]-에탄-1-온

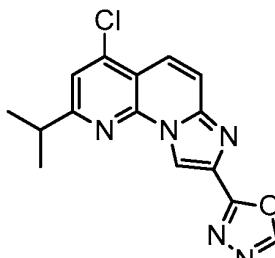


[1015]

N,N-디메틸포름아미드(2 mL) 중 2-(6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린-2-일)-1,3,4-옥사디아졸(50 mg, 0.134 mmol) 및 TEA(0.112 mL, 0.806 mmol)의 혼합물에 아세틸 클로라이드(0.048 mL, 0.672 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기물을 분리시키고, 건조 농축시키고, 잔여물을 실리카 젤 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM)를 통해 정제하여, 백색 고체로서 1-[2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6,8-비스(트리플루오로메틸)-1H-페롤로[3,2-h]퀴놀린-1-일]-에탄-1-온(20.6 mg, 0.047 mmol, 35.2% 수율)을 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 3.15 (s, 3 H) 7.50 (s, 1 H) 7.97 (dd,  $J=8.98, 1.95$  Hz, 1 H) 8.04 – 8.18 (m, 2 H) 8.53 (s, 1 H); ES LC-MS  $m/z$  = 415.21( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

[1017] 실시예 23

2-[4-클로로-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸



[1019]

단계 A

7-아미노-2-(1-메틸에틸)-1,8-나프티리딘-4(1H)-온

[1022]

디페닐 에테르(50 mL) 중 피리딘-2,6-디아민(5 g, 45.8 mmol) 및 에틸 4-메틸-3-옥소펜타노에이트(11.09 mL, 68.7 mmol)의 용액을 밤새 150°C에서 유지시킨 후, 또 다른 24시간 동안 250°C로 가온시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성물을 5시간에 걸쳐 결정화시켰다. 상층액을 뽑고, 고체를 DCM/MeOH로 분쇄시키고, 고체를 진공 여과를 통해 수거하여, 황색 고체로서 7-아미노-2-이소프로필-1,8-나프티리딘-4(1H)-온(3.3 g, 16.24 mmol, 35.4% 수율)을 생성시켰다. LC-MS: ESI ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>  $m/z$  = 222.45.

[1023]

단계 B

에틸 2-(1-메틸에틸)-4-옥소-1,4-디하이드로이미다조[1,2-a]-1,8-나프티리딘-8-카르복실레이트

[1025]

무수 DMF(40 mL) 중 7-아미노-2-(1-메틸에틸)-1,8-나프티리딘-4(1H)-온(2.8 g, 13.8 mmol)의 용액에 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트(4.0 g, 20.7 mmol)를 첨가하고, 반응물을 18시간 동안 60°C에서 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트에 뽑고, 물, 염수로 세척하고, 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 에테르에서 분쇄시키고, 여과시키고, 고체를 건조시켰다. 여과액을 진공하에서 농축시키고, 잔여물을 0-10% 에틸 아세테이트/메탄올로 용리시키는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하였다. 용리액을

여과된 고체와 결합시켜, 표제 화합물(800 mg, 19% 수율)을 생성시켰다. LC-MS: ESI ( $M + H$ )<sup>+</sup>  $m/z = 299.82$ .

[1026] 단계 C

2-(1-메틸에틸)-8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)이미다조[1,2-a]-1,8-나프티리딘-4(1H)-온

에탄올(25 mL) 중 에틸 2-(1-메틸에틸)-4-옥소-1,4-디하이드로이미다조[1,2-a]-1,8-나프티리딘-8-카르복실레이트(922 mg, 3.1 mmol)의 용액에 하이드라진(1.9 mL, 61.6 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 85°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공하에서 제거하고, 잔여물을 건조시켰다. 잔여물에 트리에틸 오르토포르메이트(20 mL) 및 p-톨루엔설폰산 모노하이드레이트(586 mg, 3.1 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 110°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트에 봇고, 포화 소듐 바이카르보네이트 용액으로 세척하고, 건조( $MgSO_4$ )시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 에테르에서 분쇄시키고, 고체를 여과시키고, 건조시켜, 표제 화합물(175 mg, 19% 수율)을 생성시켰다. LC-MS: ESI ( $M + H$ )<sup>+</sup>  $m/z = 296.24$ .

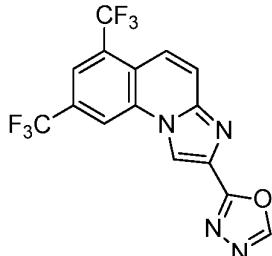
[1029] 단계 D

2-[4-클로로-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]-1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

2-(1-메틸에틸)-8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)이미다조[1,2-a]-1,8-나프티리딘-4(1H)-온(175 mg, 0.59 mmol) 및 인 옥시트리클로라이드(4 mL)의 혼합물을 30분 동안 100°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 진공하에서 제거하였다. 잔여물을 10분 동안 물과 함께 교반하고, 포타슘 카르보네이트로 중화시켰다. 용액을 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 유기층을 건조( $MgSO_4$ )시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 50-100% 헥산/에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(54 mg, 29% 수율)을 생성시켰다. LC-MS: ESI ( $M + H$ )<sup>+</sup>  $m/z = 314.25$ . <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) δ ppm 9.41 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 7.93 - 8.04 (m, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 7.83 (d,  $J=9.8$  Hz, 1 H), 3.21 - 3.31 (m, 1 H), 1.27 - 1.46 (m, 6 H).

#### 실시예 24

2-[6,8-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸



[1034]

단계 A

(E)-메틸 3-(2-아미노-4,6-비스(트리플루오로메틸)페닐)아크릴레이트

암력 튜브를 2-브로모-3,5-비스(트리플루오로메틸)아닐린(9.0 g, 29.2 mmol) 및 ACN(44.8 mL)의 첨가 후,  $Pd(OAc)_2$ (0.656 g, 2.92 mmol),  $P(o\text{-}tol)_3$ (1.779 g, 5.84 mmol)의 첨가에 의해 처리하고, 질소로 펴징시켰다. 이후, TEA(20.36 mL, 146 mmol) 및 메틸 아크릴레이트(7.90 mL, 88 mmol)를 첨가하였다. 튜브를 질소로 플러싱(fushing)시키고, 단단히 밀봉시키고, 5시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응물을 DCM으로 세척하는 GF/F를 통해 여과시켰다. 여과액을 물로 처리하고, DCM(3x)으로 추출하고, 염수로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과시키고, 셀라이트로 농축시켰다. 잔여물을 실리카 젤 크로마토그래피(10-30% EtOAc/헥산)로 정제하여, 황색 고체로서 (E)-메틸 3-(2-아미노-4,6-비스(트리플루오로메틸)페닐)아크릴레이트(5.90 g, 18.84 mmol, 64.5% 수율)를 제공하였다. ES LC-MS  $m/z = 314.1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1038] 단계 B

## [1039] 5,7-비스(트리플루오로메틸)퀴놀린-2(1H)-온

톨루엔(64.1 mL) 중 (E)-메틸 3-(2-아미노-4,6-비스(트리플루오로메틸)페닐)아크릴레이트(4.0 g, 12.77 mmol)의 용액을 피페리딘(6.83 mL, 69.0 mmol)의 첨가에 의해 처리하였다. 이후, 반응물을 가열 환류시키고, 48시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 추가 피페리딘(6.5 mL)을 첨가하고, 가열을 4시간 동안 지속시켰다. 소량의 반응물을 꺼내어 등근 바닥 플라스크로 옮겼다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 감압하에서 농축시켰다. 잔여물을 EtOAc 및 물에 취하였다. 결합된 유기물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔여물을 DCM에 취하고, 고체를 여과시켜, 순수한 생성물(.538 g)을 제공하였다. ES LC-MS *m/z* =282.1 (M+H)<sup>+</sup>.

## 단계 C

## 2-클로로-5,7-비스(트리플루오로메틸)퀴놀린

5,7-비스(트리플루오로메틸)퀴놀린-2(1H)-온(1.0 g, 3.56 mmol)의 용액에 POCl<sub>3</sub>(6.30 mL, 67.6 mmol)를 처리하고, 반응물을 1시간 동안 110°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 농축시키고, 잔여물을 EtOAc에 취하고, 물(3x), 염수로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과시키고, 농축시켜, 고체로서 2-클로로-5,7-비스(트리플루오로메틸)퀴놀린(1.0256 g, 3.42 mmol, 96% 수율)을 제공하였다. ES LC-MS *m/z* =300.4 (M+H)<sup>+</sup>.

## 단계 D

## N-(4-메톡시벤질)-5,7-비스(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-아민

DMF(15.73 mL) 중 2-클로로-5,7-비스(트리플루오로메틸)퀴놀린(1.026 g, 3.42 mmol), 4-메톡시벤질아민(0.492 mL, 3.77 mmol), 및 DIEA(0.897 mL, 5.14 mmol)의 용액을 4시간 동안 60°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 농축시키고, 잔여물을 EtOAc에 취하고, 물(3x), 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜, N-(4-메톡시벤질)-5,7-비스(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-아민(1.34 g, 3.35 mmol, 98% 수율)을 제공하였다. ES LC-MS *m/z* =401.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## 단계 E

## 5,7-비스(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-아민

TFA(16.74 mL) 중 N-(4-메톡시벤질)-5,7-비스(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-아민(1.34 g, 3.35 mmol)의 용액을 20분 동안 마이크로파에서 140°C로 가열하였다. 이후, 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 DCM에 취하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>(3x), 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜, 고체로서 5,7-비스(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-아민(1.081 g, 3.86 mmol, 정량적 수율)을 제공하였다. ES LC-MS *m/z* =281.1 (M+H)<sup>+</sup>.

## 단계 F

## 에틸 6,8-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]퀴놀린-2-카르복실레이트

DMF(25.3 mL) 중 5,7-비스(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-아민(1.512 g, 5.40 mmol)의 용액에 에틸 브로모파루베이트(1.697 mL, 13.49 mmol)를 처리하였다. 반응물을 밤새 80°C로 가열하였다. 흑색 반응물을 감압하에서 농축시켜 대부분의 DMF를 제거하였다. 잔여물을 H<sub>2</sub>O로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기물을 5% LiCl(3x), 염수로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과시키고, 셀라이트로 농축시켰다. 잔여물을 실리카 젠 크로마토그래피(0-3% MeOH/DCM)로 정제하여, 에틸 6,8-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]퀴놀린-2-카르복실레이트(1.069 g, 2.84 mmol, 52.6% 수율)를 제공하였다. ES LC-MS *m/z* =377.1 (M+H)<sup>+</sup>.

## 단계 G

## 6,8-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]퀴놀린-2-카르보하이드라지드

EtOH(5.93 mL) 중 에틸 6,8-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]퀴놀린-2-카르복실레이트(.510 g, 1.355

mmol) 및 하이드라진(0.851 mL, 27.1 mmol)의 용액을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 반응물을 감압하에서 농축시켜, 6,8-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]퀴놀린-2-카르보하이드라지드(.491 g, 1.355 mmol, 100% 수율)를 제공하였다. ES LC-MS  $m/z = 363.14$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1056]

단계 H

[1057]

2-[6,8-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸

[1058]

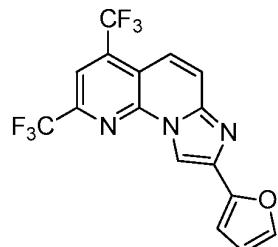
6,8-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]퀴놀린-2-카르보하이드라지드(.491 g, 1.355 mmol), TsOH(0.103 g, 0.542 mmol), 및 트리에틸 오르토포르메이트(9.03 mL, 54.2 mmol)의 용액을 밤새 질소하에서 80°C에서 가열하였다. 반응물을 TsOH(0.103 g, 0.542 g)의 첨가에 의해 처리하고, 추가 90분 동안 지속적으로 가열하였다. 반응물을 농축시키고, 잔여물을 물로 희석시키고, 음파처리하였다. 갈색 고체를 여과(551 mg)시킨 후, DCM으로 희석시키고, 셀라이트에 로딩하였다. 잔여물을 실리카 젤 크로마토그래피(3% MeOH/DCM)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 결합시키고, 농축시켰다. 잔여물을 ACN에 취하고, 고체를 여과시켜, 순수한 생성물(0.0053 g)을 제공하였다. 여과액을 역상 크로마토그래피로 정제하여, 추가 생성물(0.0064 g)을 제공하였다. 배치를 결합시켜, 2-[6,8-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]퀴놀린-2-일]-1,3,4-옥사디아졸(0.011 g, 2.2%)을 제공하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.98 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.94 – 8.11 (m, 2 H), ES LC-MS  $m/z = 373.1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1059]

실시예 25

[1060]

8-(푸란-2-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘



[1061]

단계 A

[1063]

5,7-비스(트리플루오로메틸)-1,8-나프티리딘-2-아민

[1064]

$H_3PO_4$ (100 mL) 중 피리딘-2,6-디아민(10 g, 91 mmol), 1,1,1,5,5,5-헥사플루오로펜탄-2,4-디온(19 g, 91 mmol)의 혼합물을 밤새 95°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 얼음/물 혼합물에 부었다. 수성상의 pH를 암모늄 하이드록시드의 첨가로 7로 조정하였다. 형성된 고체를 진공 여과에 의해 수거하고, 물로 세척하고, 감압하에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 EtOH 중에서 재결정화시켜, 녹색 고체로서 5,7-비스(트리플루오로메틸)-1,8-나프티리딘-2-아민(8 g, 28 mmol, 30%의 수율)을 제공하였다: ES LC-MS  $m/z = 282$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1065]

단계 B

[1066]

8-(푸란-2-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘

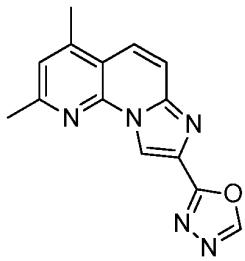
[1067]

5,7-비스(트리플루오로메틸)-1,8-나프티리딘-2-아민(100 mg, 0.356 mmol) 및 2-브로모-1-(푸란-2-일)에타논(88 mg, 0.427 mmol)의 혼합물을 밤새 EtOH(5 mL) 중에서 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOH를 감압하에서 제거하였다. 잔여물을 EtOAc(15 mL)와 함께 취하고, 포화  $NaHCO_3$ (10 mL)로 세척하였다. 유기상을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 젤, 석유 에테르 중 0-10%의 EtOAc)로 정제하여, 황색 고체로서 8-(푸란-2-일)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘(50 mg, 0.13 mmol, 38%의 수율)을 수득하였다:  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8.79 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98–7.87 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.59 (d, 1H); ES LC-MS  $m/z = 372.0$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1068]

실시예 26

[1069] 2-{2,4-디메틸이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일}-1,3,4-옥사디아졸



[1070]

단계 A

5,7-디메틸-1,8-나프티리딘-2-아민

[1073] 빙초산(10 mL) 중 파리딘-2,6-디아민(2 g, 18.3 mmol), 펜탄-2,4-디온(1.83, 18.3 mmol) 및  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (0.25 mL)의 혼합물을 8시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 얼음/물의 혼합물에 부었다. 수성상의 pH를 암모늄 하이드록시드의 첨가로 7로 조정하였다. 형성된 갈색 고체를 여과로 수거하고, 물로 세척하고, 건조시키고, EtOH에서 재결정화시켜, 갈색 고체로서 5,7-디메틸-1,8-나프티리딘-2-아민(1 g, 5.7 mmol, 32%)을 제공하였다:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.04 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.59 (s, br, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); ES LC-MS  $m/z$  = 174.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

단계 B

에틸 2,4-디메틸이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실레이트

[1076] 5,7-디메틸-1,8-나프티리딘-2-아민(900 mg, 5.2 mmol) 및 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트(1.15 g, 5.7 mmol)의 혼합물을 밤새 질소하에서 EtOH(10 mL) 중에서 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 잔여물을 실리카 젤 크로마토그래피(실리카 젤, 20% 내지 50%의 EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황색 고체로서 에틸 2,4-디메틸이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실레이트(420 mg, 1.56 mmol, 30%의 수율)를 제공하였다: ES LC-MS  $m/z$  = 270.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

단계 C

2,4-디메틸이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르보하이드라지드

[1079] 0°C에서 EtOH(5 mL) 중 에틸 2,4-디메틸이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실레이트(420 mg, 1.56 mmol)의 용액에 하이드라진 하이드레이트(780 mg, 15.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 형성된 황색 고체를 진공 여과에 의해 수거하고, EtOH로 세척하고, 감압하에서 건조시켜, 황색 고체로서 2,4-디메틸이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르보하이드라지드(300 mg, 1.17 mmol, 75%의 수율)를 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ES LC-MS  $m/z$  = 256.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

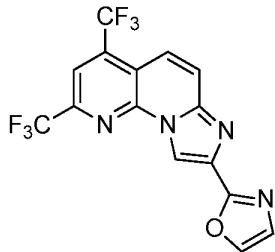
단계 D

2-{2,4-디메틸이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일}-1,3,4-옥사디아졸

[1082] 2,4-디메틸이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르보하이드라지드(200 mg, 0.78 mmol) 및 트리메틸 오르토포르메이트(166 mg, 1.57 mmol)의 혼합물을 밤새 EtOH(5 mL)에서 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 EtOH에서 재결정화시켜, 밝은 황색 고체로서 2-{2,4-디메틸이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일}-1,3,4-옥사디아졸(60 mg, 0.22 mmol, 29%의 수율)을 제공하였다:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 9.10–9.08 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.68 (s, 6H). ES LC-MS  $m/z$  = 266.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

실시예 27

[1084] 2-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸



[1085]

[1086] 단계 A

[1087] 에틸 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실레이트

[1088] 5,7-비스(트리플루오로메틸)-1,8-나프티리딘-2-아민(1.5 g, 5.34 mmol) 및 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트(1.25 g, 6.4 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 EtOH(15 mL)에서 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 황색 고체를 진공 여과를 통해 수거하고, EtOH로 세척하여, 황색 고체로서 에틸 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실레이트(745 mg, 1.97 mmol, 37%)를 생성시켰다:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.15 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94–7.92 (m, 2H), 4.52 (q, 2H), 1.48 (t, 3H); ES LC-MS  $m/z$  = 378.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

[1089]

단계 B

[1090] 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실산

[1091] THF(15 mL) 및 물(15 mL) 중 에틸 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실레이트(400 mg, 1.06 mmol)의 용액에 리튬 하이드록시드 모노하이드레이트(223 mg, 5.31 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. THF를 감압하에서 제거하였다. 수성층을 1M HCl의 첨가로 pH 2-3로 산성화시키고, EtOAc(20 mL x 2)로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 미정제 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실산(320 mg, 0.92 mmol, 86%의 미정제 수율)을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1092]

단계 C

[1093] N-(2,2-디메톡시에틸)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복사미드

[1094] DMF(20 mL) 중 2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실산(220 mg, 0.64 mmol)의 용액에 DIPEA(177 mg, 1.32 mmol), TBTU(205 mg, 0.64 mmol) 및 2,2-디메톡시에탄아민(67 mg, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 수성상을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하였다. 결합된 유기상을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜, 잔여물을 제공하였다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(20%의 EtOAc/석유 에테르)에서 정제하여, 백색 고체로서 N-(2,2-디메톡시에틸)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복사미드(220 mg, 80%)를 제공하였다. ES LC-MS  $m/z$  = 436.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

[1095]

단계 D

[1096] N-(2-옥소에틸)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복사미드

[1097] 실온에서 DCM(20 mL) 중 N-(2,2-디메톡시에틸)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복사미드(200 mg, 0.46 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(262.2 mg, 2.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 포화  $\text{NaHCO}_3$ 로 세척하였다. 수성상을 EtOAc(10 mL x 2)로 추출하였다. 결합된 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜, N-(2-옥소에틸)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복사미드(120 mg, 0.31 mmol, 67%의 수율)를 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1098]

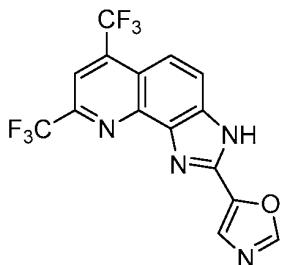
단계 E

[1099] 2-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸

[1100] 실온에서 DCM(20 mL) 중 N-(2-옥소에틸)-2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복사미드(120 mg, 0.3 mmol)의 용액에 퍼클로로에탄(141 mg, 0.6 mmol), PPh<sub>3</sub>(157.2 mg, 0.6 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(151.5 mg, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 젤, 20%-50%의 EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 2-[2,4-비스(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3-옥사졸(40 mg, 0.09 mmol, 35%의 수율)을 제공하였다: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.40 (d, 1H); ES LC-MS m/z =372.0 (M+H)<sup>+</sup>.

### 실시예 28

[1102] 5-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-h]퀴놀린-2-일]-1,3-옥사졸



[1103]

### 단계 A

[1104] 6,8-비스(트리플루오로메틸)-[1,2,5]티아디아졸로[3,4-h]퀴놀린

[1105] 1,1,1,5,5,5-헥사플루오로펜탄-2,4-디온(6.55 mL, 46.3 mmol) 및 벤조[c][1,2,5]티아디아졸-4-아민(5.0g, 33.1 mmol) 및 AcOH(101 mL)의 용액을 밤새 밀봉 튜브에서 100°C로 가열하였다. 반응물을 갑암하에서 농축시키고, 잔여물을 DCM에 취하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 염기화시켰다. 결합된 유기물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>(3x), 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 미정제 잔여물을 셀라이트에 로딩하고, 실리카 젤 크로마토그래피(0-30% EtOAc/헥산)로 정제하여, 황색 고체로서 6,8-비스(트리플루오로메틸)-[1,2,5]티아디아졸로[3,4-h]퀴놀린(7.51 g, 23.24 mmol, 70.3% 수율)을 제공하였다. ES LC-MS m/z =323.9 (M+H)<sup>+</sup>.

### 단계 B

[1106] 2,4-비스(트리플루오로메틸)퀴놀린-7,8-디아민 하이드로클로라이드

[1107] MeOH(96 mL) 중 6,8-비스(트리플루오로메틸)-[1,2,5]티아디아졸로[3,4-h]퀴놀린(7.51 g, 23.24 mmol)의 용액에 코발트(II) 클로라이드 헥사하이드레이트(0.553 g, 2.324 mmol)를 처리한 후, NaBH<sub>4</sub>(1.319 g, 34.9 mmol)를 나누어 처리하였다. 반응물을 90분 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 물의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 흑색 고체를 여과시키고, 물로 행구었다. 수성층을 DCM으로 추출하였다. 결합된 유기물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 흑색 고체를 DCM으로 행구었다. 이러한 유기상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 이전에 분리된 배치와 결합시키고, 농축시켰다. 어두운 잔여물을 DCM에 취한 후, 디옥산 HC1(20.33 mL, 81 mmol) 중 4N의 첨가에 의해 처리하여, 매우 미세한 고체를 형성시켰다. 용매를 갑암하에서 제거하였다. 잔여물을 Et<sub>2</sub>O 및 MeOH에 취하고, 농축시켰다. 고체를 Et<sub>2</sub>O로 분쇄시키고, 여과시켰다. 이후, 고체를 DCM으로 분쇄시키고, 여과시켜, 갈색을 띤 황색 고체로서 2,4-비스(트리플루오로메틸)퀴놀린-7,8-디아민 하이드로클로라이드(1.88 g, 6.37 mmol, 27.4% 수율)를 제공하였다. ES LC-MS m/z =296.2 (M+H)<sup>+</sup>.

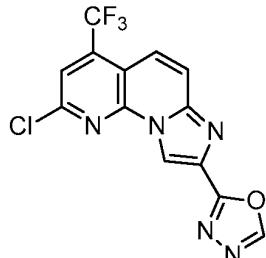
### 단계 C

[1108] 5-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-h]퀴놀린-2-일]-1,3-옥사졸

[1112] NMP(1.822 mL) 중 2,4-비스(트리플루오로메틸)퀴놀린-7,8-디아민 하이드로클로라이드(.150 g, 0.452 mmol)의 용액을 DIEA(0.197 mL, 1.131 mmol)의 첨가에 의해 처리하였다. 이후, 혼합물을 옥사졸-5-카르보알데하이드(0.044 g, 0.452 mmol) 및 소듐 바이설파이트(0.047 g, 0.452 mmol)의 첨가에 의해 처리하고, 밤새 100°C로 가열하였다. 반응물에 물을 처리하고, 고체를 여과시켰다. 고체를 DCM에 부분적으로 용해시키고, 고체를 여과시키고, MeOH로 헹구고, 그대로 두었다. 여과액을 세라이트로 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(0-3% MeOH/DCM)로 정제하였다. 생성물을 함유한 분획을 농축시키고, DMSO에 취하고, 역상 크로마토그래피(10-90% ACN/H<sub>2</sub>O + 포름산)로 정제하였다. 분리 및 동결건조로 55-[6,8-비스(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-h]퀴놀린-2-일]-1,3-옥사졸을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.76 (s, 1 H), 8.33 (s, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 8.02 - 8.09 (m, 1 H), ES LC-MS m/z =373.1 (M+H)<sup>+</sup>.

### [1113] 실시예 29

#### [1114] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사다이졸



[1115]

[1116] 단계 A

[1117] 7-아미노-4-(트리플루오로메틸)-1,8-나프티리딘-2-올

[1118] 피리딘-2,6-디아민(500 mg, 4.58 mmol) 및 에틸 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부타노에이트(886 mg, 4.81 mmol)의 혼합물을, 피리딘-2,6-디아민이 완전히 용해될 때까지 가열하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 농축된 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(8 mL, 150 mmol)를 적가하였다. 이후, 반응 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 방치시키고, 분쇄된 얼음에 붓고, 20% NaOH(aq) 용액으로 염기화시켰다. 침전물을 여과시키고, 물로 세척하여, 황색 고체로서 7-아미노-4-(트리플루오로메틸)-1,8-나프티리딘-2-올(866mg, 수율 82.9%)을 제공하였다. ES LC-MS m/z =230.02 (M+H)<sup>+</sup>,

[1119] 단계 B

[1120] 메틸 2-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실레이트

[1121] N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중 7-아미노-4-(트리플루오로메틸)-1,8-나프티리딘-2-올(1 g, 4.36 mmol) 및 메틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트(1.185 g, 6.55 mmol)의 혼합물을 질소하에서 8시간 동안 60°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 여과액을 여과시키고, 물로 세척하여, 황색 고체로서 560mg(수율 41.2%)의 메틸 2-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실레이트를 제공하였다. ES LC-MS m/z =326.03 (M+H)<sup>+</sup>,

[1122] 단계 C

[1123] 2-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르보하이드라지드

[1124] 에탄올(8 mL)에 용해된 메틸 2-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실레이트(305 mg)의 용액에 20 당량의 하이드라진(640 μL, 20.39 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소하에서 4시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에서 건조 농축시켜, 황색 고체로서 2-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르보하이드라지드(228 mg)를 제공하였다. ES LC-MS m/z =312.09 (M+H)<sup>+</sup>,

[1125] 단계 D

[1126] 8-(1,3,4-옥사다이졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-2-올

[1127] 트리에틸오르토포르메이트(4 mL, 24.02 mmol) 중 100mg의 2-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르보하이드라지드 및 TsOH(40 mg, 0.210 mmol)(40 wt%)의 혼합물을 1시간 동안 80°C에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 역상 HPLC를 통해 정제하여, 밝은 갈색 고체로서 8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-2-올(20 mg, 0.059 mmol, 1.35% 수율)을 제공하였다. ES LC-MS  $m/z$  =322.22 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

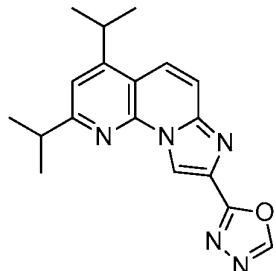
[1128] 단계 E

[1129] 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

[1130] 실온에서 N,N-디메틸포름아미드(3 mL)에 용해된 8-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-2-올(100 mg, 0.311 mmol)의 용액에 POCl<sub>3</sub>(0.058 mL, 0.623 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 80°C에서 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시켰다. 갈색 침전물을 여과시키고, 역상 HPLC를 통해 정제하여, 밝은 황색 고체로서 2-[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸(8.3 mg, 0.023 mmol, 7.46% 수율)을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : ppm 7.91 (dd, *J*=9.76, 1.76 Hz, 1 H) 7.98 – 8.02 (m, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.16 (s, 1 H) 9.44 (s, 1 H); ES LC-MS  $m/z$  =340.16 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1131] 실시예 30

[1132] 2-[2,4-비스(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸



[1133]

[1134] 단계 A

[1135] 7-아미노-2-օ]소프로필-1,8-나프티리딘-4(1H)-온

[1136] 피리딘-2,6-디아민(15.0 g, 137 mmol) 및 에틸 4-메틸-3-옥소펜타노에이트(30.6 mL, 190 mmol)를 디페닐 에테르(150 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 150°C에서 가열하였다. 이후, 혼합물을 230°C로 가열하고, 과량의 에틸 4-메틸-3-옥소펜타노에이트를 짧은 경로 응축기를 이용하여 증류시켰다. 약 30분 후, 짧은 경로 응축기를 환류 응축기로 대체하고, 혼합물을 밤새 230°C에서 지속적으로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 고체가 침전되기 시작하였다. 에틸 에테르를 첨가한 후, 자유-유동 고체가 관찰될 때까지 헥산을 첨가하였다. 혼합물을 얼음-베쓰에서 0°C로 냉각시키고, 고체를 여과에 의해 수거하였다. 고체를 저온 에테르로 세척하고, 건조시켜, 황갈색 고체로서 표제 화합물(14.3 g, 47%)을 제공하였다. ES LC-MS  $m/z$  =204 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1137] 단계 B

[1138] 5-브로모-7-օ]소프로필-1,8-나프티리딘-2-아민

[1139] 7-아미노-2-օ]소프로필-1,8-나프티리딘-4(1H)-온(6.00 g, 29.5 mmol)을 아세토니트릴(60 mL) 중에서 슬리리화시키고, 인 옥시브로마이드(16.1 g, 56.1 mmol)를 첨가하였다. 발열이 관찰되었다. 혼합물을 3시간 동안 80°C로 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 얼음에 붓고, 포화 소듐 바이카르보네이트를 이용하여 염기성으로 만들었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 결합된 유기층을 염수로 세척하고, 소듐 설파이트 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔여물을 진공하에서 건조시켜, 녹슨-색의 고체로서 표제 화합물(5.2 g, 60%)을 제공하였다. ES LC-MS  $m/z$  =266, 268 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1140] 단계 C

## [1141] 에틸 4-브로모-2-이소프로필이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실레이트

[1142] 에탄올(200 mL) 중 5-브로모-7-이소프로필-1,8-나프티리딘-2-아민(5.3 g, 20 mmol) 및 에틸 브로모파루베이트(5.01 mL, 39.8 mmol)를 2시간 동안 80°C로 가열하였다. N,N-디이소프로필에틸아민(13.9 mL, 80.0 mmol)을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 80°C에서 지속적으로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔여물을 디클로로메탄 중 0% 내지 30% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 분획을 농축시켜, 담황색 고체로서 표제 화합물(2.83 g, 39%)을 제공하였다. ES LC-MS  $m/z$  = 362, 364 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 단계 D

## 리튬 4-브로모-2-이소프로필이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실레이트

[1145] 에틸 4-브로모-2-이소프로필이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실레이트(2.8 g, 7.7 mmol)를 테트라하이드로푸란(20 mL) 및 메탄올(20 mL)에 용해시킨 후, 물(20 mL) 중 리튬 하이드록시드 모노하이드레이트(0.39 g, 9.3 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축시켰다. 잔여물을 톨루엔으로 2회 공동-증발시키고, 농축시켜, 황갈색 고체로서 표제 화합물(2.79 g, >99%)을 제공하였다. ES LC-MS  $m/z$  = 334, 336 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 단계 E

## 4-브로모-2-이소프로필이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르보하이드라지드

[1148] 티오닐 클로라이드(50 mL, 685 mmol)를 리튬 4-브로모-2-이소프로필이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르복실레이트(2.7 g, 7.5 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 80°C에서 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔여물을 톨루엔으로 2회 공동-증발시켰다. 잔여물을 테트라하이드로푸란(40 mL)에 용해시키고, 테트라하이드로푸란(40 mL) 중 하이드라진(4.7 mL, 150 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(3.91 mL, 22.39 mmol)의 교반하는 용액에 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축시키고, 잔여물을 물로 켄칭시키고, 혼합물을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 결합된 유기층을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켜, 표제 화합물(2.43 g, 82% 순도, 77%)을 제공하였다. ES LC-MS  $m/z$  = 348, 350 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 단계 F

## 2-(4-브로모-2-이소프로필이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일)-1,3,4-옥사디아졸

[1151] 4-브로모-2-이소프로필이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-카르보하이드라지드(2.43 g, 5.72 mmol), p-톨루엔설폰산 모노하이드레이트(1.09 g, 5.72 mmol), 및 트리에틸 오르토포르메이트(95 mL, 570 mmol)를 2시간 동안 80°C에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔여물을 디클로로메탄 중 0% 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 분획을 농축시켜, 담황색 고체로서 표제 화합물(1.4 g, 65%)을 제공하였다. ES LC-MS  $m/z$  = 358, 360 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 단계 G

## 2-(2-이소프로필-4-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일)-1,3,4-옥사디아졸

[1154] 1,4-디옥산(2 mL) 및 물(0.500 mL) 중 2-(4-브로모-2-이소프로필이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일)-1,3,4-옥사디아졸(75 mg, 0.19 mmol), 포타슘 포스페이트(164 mg, 0.771 mmol), 포타슘 트리플루오로(프로프-1-엔-2-일)보레이트(57.0 mg, 0.385 mmol), 및 PdCl<sub>2</sub>(dpff)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 부가물(15.7 mg, 0.019 mmol)을 5분 동안 질소로 탈기시킨 후, 3시간 동안 90°C에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 켄칭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 결합된 유기층을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔여물을 디클로로메탄 중 0% 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 분획을 농축시켜, 회백색 고체로서 표제 화합물(40 mg, 61%)을 제공하였다. ES LC-MS  $m/z$  = 320 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.40 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 5.61 (t, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 3.18 – 3.31 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.39 (d, 6 H).

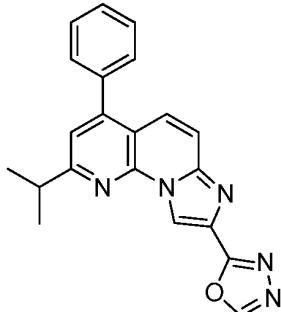
## 단계 H

[1156] 2-[2,4-비스(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸

[1157] 에탄올(1 mL) 및 테트라하이드로푸란(1 mL) 중 2-(2-이소프로필-4-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일)-1,3,4-옥사디아졸(32 mg, 0.100 mmol), 10% 탄소상 팔라듐(Degussa)(10.66 mg, 10.02 μmol), 및 아세트산(0.011 mL, 0.200 mmol)을 5시간 동안 풍선 압력하에서 수소처리하였다. 촉매를 셀라이트 상에서 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 잔여물을 디클로로메탄 중 0% 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 분획을 농축시켜, 백색 고체로서 표제 화합물(23 mg, 71%)을 제공하였다. LC-MS  $m/z = 322$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 9.39 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 3.66 – 3.90 (m, 1 H), 3.21 – 3.31 (m, 1 H), 1.31 – 1.43 (m, 12 H).

[1158] 실시예 31

[1159] 2-[4-페닐-2-(프로판-2-일)이미다조[1,2-a]1,8-나프티리딘-8-일]-1,3,4-옥사디아졸



[1160]

[1161] 1,4-디옥산(2 mL) 및 물(0.500 mL) 중 2-(4-브로모-2-이소프로필이미다조[1,2-a][1,8]나프티리딘-8-일)-1,3,4-옥사디아졸(51 mg, 0.13 mmol), 제3인산칼륨(111 mg, 0.524 mmol), 페닐보론산(31.9 mg, 0.262 mmol), 및 PdC12(dppf)-CH<sub>2</sub>C12 부가물(10.7 mg, 0.013 mmol)을 5분 동안 질소로 털기시킨 후, 3시간 동안 90°C에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 켄칭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 결합된 유기층을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔여물을 디클로로메탄 중 0% 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키는 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 분획을 농축시켜, 표제 화합물(32 mg, 69%)을 제공하였다. LC-MS  $m/z = 356$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 9.41 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 7.67 (d, 2 H), 7.55 – 7.66 (m, 6 H), 3.35 (s, 1 H), 1.43 (d, 6 H).

## 투여 및 제형

[1163] 추가 구체예에서, 약학적으로 허용되는 희석제 및 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 화학적 존재물은 치료적으로 유효한 투여량, 예를 들어, 질병의 치료를 제공하기에 충분한 투여량으로 투여된다.

[1164] 본 발명의 화합물은 또한 약학적으로 허용되는 염의 형태로 공급될 수 있다. 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 약학적으로 허용되는 무기 및 유기 산 및 염기로부터 제조된 염을 나타낸다.

[1165] 약학적으로 허용되는 무기 염기는 금속 이온을 포함한다. 더욱 바람직한 금속 이온은 적절한 알칼리 금속 염, 알칼리토금속염 및 다른 생리학적으로 허용되는 금속 이온을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 무기 염기로부터 유래된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 망간염, 제1망간, 포타슘, 소듐, 아연 등 및 이들의 통상적인 원자자를 포함한다. 예시적 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 포타슘, 소듐 및 아연을 포함한다. 특히 바람직한 것은 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 포타슘, 및 소듐염이다.

[1166] 약학적으로 허용되는 유기 비-독성 염기로부터 유래된 염은 트리메틸아민, 디에틸아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인을 부분적으로 포함하는 1차, 2차, 및 3차 아민; 자연 발생 치환 아민을 포함하는 치환된 아민; 사이클릭 아민; 4차 암모늄 양이온; 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸페페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라

진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등의 염을 포함한다.

[1167] 본 발명의 화합물의 예시적인 약학적으로 허용되는 산부가염은 포름산, 아세트산, 프로피온산, 벤조산, 석신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말레산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 니트산(nitic acid), 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 이소시트르산, 트리플루오로아세트산, 파모산, 프로피온산, 안트라닐산, 메실산, 옥살아세트산, 올레산, 스테아르산, 살리실산, p-하이드록시벤조산, 니코틴산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(embonic acid)(파모산), 메탄설휠산, 인산, 포스포산, 에탄설휠산, 벤젠설휠산, 판토텐산, 톨루엔설휠산, 2-하이드록시에탄설휠산, 설파닐산, 황산, 살리실산, 사이클로헥실아미노설휠산, 알겐산, β-하이드록시부티르산, 갈락타르산 및 갈락투론산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 산으로부터 제조될 수 있다. 바람직한 약학적으로 허용되는 염은 염산 및 트리플루오로아세트산의 염을 포함한다. 상기 염 모두는 본 발명의 상응하는 화합물로부터 통상적인 수단에 의해 당업자에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 약학적으로 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 또는 유기 용매, 또는 둘의 혼합물 중에서 상기 화합물의 자유산 또는 염기 형태와 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산을 반응시킴으로써 제조될 수 있고; 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 염은 용액으로부터 침전될 수 있고, 여과에 의해 수거될 수 있거나, 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 염에서의 이온화의 정도는 완전히 이온화된 것으로부터 거의 이온화되지 않은 것까지 다양할 수 있다. 적합한 염의 목록은 적합한 염의 목록과 관련하여 그 개시내용이 단지 참조로서 본원에 포함되는 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p.1418]에서 발견된다.

[1168] 일반적으로, 제공된 화학적 존재물은 유사한 용도를 제공하는 작용제에 대해 허용되는 투여 방식 중 임의의 투여 방식에 의해 치료적 유효량으로 투여될 것이다. 화학적 존재물, 즉, 활성 성분의 실제량은 다수의 요인, 예를 들어, 치료되는 질병의 중증도, 피검체의 연령 및 관련 건강, 사용되는 화학적 존재물의 역가, 투여 경로 및 형태, 및 다른 요인에 좌우될 것이다. 약물은 하루에 1회 이상, 예를 들어, 하루에 1회 또는 2회 또는 3회로 투여될 수 있다.

[1169] 본원에 기재된 화학적 존재물의 치료적 유효량은 하루 당 수용자의 체중 킬로그램 당 약 0.01 내지 200 mg; 예를 들어, 약 0.01-100 mg/kg/일, 예를 들어, 약 0.1 내지 50 mg/kg/일의 범위일 수 있다. 따라서, 70 kg의 인간으로의 투여를 위해, 투여량 범위는 하루 당 약 7-3500 mg일 수 있다.

[1170] 또한, 조성물 내의 화학적 존재물의 양은 당업자에 의해 이용되는 최대 범위 내에서 다양할 수 있다. 통상적으로, 조성물은 하나 이상의 적합한 약학적 부형제와 균형을 이루어, 중량 퍼센트(wt%)를 기초로 하여, 전체 조성물을 기준으로 약 0.01-99.99 wt%의 본원에 기재된 적어도 하나의 화학적 존재물을 함유할 것이다. 특정 구체예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 화학적 존재물은 약 1-80 wt%의 수준으로 존재한다.

[1171] 특정 구체예에서, 화학적 존재물은 경구, 전신(예를 들어, 경피, 비내 또는 죄약에 의함), 설하, 피하, 국소, 폐내, 질내, 직장내, 또는 안구내, 또는 비경구(예를 들어, 근내, 정맥내 또는 피하) 투여의 경로 중 어느 한 경로에 의해 약학적 조성물로 투여될 것이다. 다른 구체예에서, 장내 또는 질병의 정도에 따라 조정될 수 있는 편리한 매일의 투여 요법을 이용한 경구 투여가 이용될 수 있다. 투여 경로 및/또는 제형의 선택은 다양한 요인, 예를 들어, 약물 투여 방식 및 약물 물질의 생체이용율에 좌우된다.

[1172] 한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 피검체의 피부 또는 점막 상의 병에 걸린 부위에 국소적으로 투여될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 국소 투여가 상기 화합물이 피검체의 피부층 각질형성세포로 침투하는 것을 가능케 하도록 피검체의 피부 또는 점막 상의 병에 걸린 부위에 국소적으로 투여될 수 있다.

[1173] 일부 구체예에서, 조성물은 일반적으로 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제와 조합된 본원에 기재된 적어도 하나의 화학적 존재물을 포함한다. 허용되는 부형제는 비독성이고, 투여를 촉진하고, 본원에 기재된 적어도 하나의 화학적 존재물의 치료 이익에 유해하게 영향을 미치지 않는다. 이러한 부형제는 임의의 고체, 액체, 반-고체일 수 있거나, 에어로졸 조성물의 경우, 당업자에게 일반적으로 이용가능한 가스상 부형제일 수 있다.

[1174] 고체 약학적 부형제는 전분, 셀룰로스, 탤클(talc), 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크(chalk), 실리카겔, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 소듐 클로라이드, 건조 스kim 밀크(dried skim milk) 등을 포함한다. 액체 및 반고체 부형제는 글리세롤, 프로필렌 글리콜,

물, 에탄올 및 다양한 오일, 예를 들어, 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어, 땅콩 기름, 대두유, 광유, 참기름 등으로부터 선택될 수 있다. 주사용 용액을 위한 액체 담체는 물, 염수, 수성 텍스트로스, 및 글리콜을 포함한다.

[1175] 약학적 조성물 또는 제형은 고체, 반-고체, 액체 및 에어로졸 투여 형태, 예를 들어, 정제, 캡슐, 분말, 액체, 혼탁액, 좌약, 에어로졸 등을 포함한다. 화학적 존재물은 또한 지속되거나 조절된 방출 투여 형태, 예를 들어, 소정의 속도로 연장되고/되거나 일정시간이 정해진 규칙화된 투여를 위해 데포 주사(depot injection), 삼투 펌프, 환약, 경피(전기전달(electrotransport)을 포함함) 패치 등으로 투여될 수 있다. 특정 구체예에서, 조성물은 정확한 용량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태로 제공된다.

[1176] 본원에 기재된 화학적 존재물은 단독으로 또는 더욱 통상적으로 통상적인 약학적 담체, 부형제 등(예를 들어, 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카린, 탤크(talcum), 셀룰로스, 소듐 크로스카르멜로스, 글루코스, 젤라틴, 수크로스, 마그네슘 카르보네이트 등)과 조합하여 투여될 수 있다. 요망시, 약학적 조성물은 또한 적은 양의 비독성 보조 물질, 예를 들어, 습윤제, 유화제, 용해보조제, pH 완충제 등(예를 들어, 소듐 아세테이트, 소듐 시트레이트, 사이클로텍스트린 유도체, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 아세테이트, 트리에탄올아민 올레네이트 등)을 함유할 수 있다. 일반적으로, 의도된 투여 방식에 따라, 약학적 조성물은 약 0.005 중량% 내지 95 중량%; 특정 구체예에서, 약 0.5 중량% 내지 50 중량%의 화학적 존재물을 함유할 것이다. 상기 투여 형태를 제조하는 실제 방법은 공지되어 있거나, 당 분야의 당업자에게 명백할 것이다; 예를 들어, 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania] 참조.

[1177] 특정 구체예에서, 조성물은 환약 또는 정제의 형태를 취할 것이며, 따라서 조성물은 활성 성분과 함께 희석제, 예를 들어, 락토스, 수크로스, 디칼슘 포스페이트 등; 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트 등; 및 결합제, 예를 들어, 전분, 겹 아카시아, 폴리비닐파리딘, 젤라틴, 셀룰로스, 셀룰로스 유도체 등을 함유할 것이다. 또 다른 고체 투여 형태에서, 분말, 마룸(marume), 용액 또는 혼탁액(예를 들어, 프로필렌 카르보네이트, 식물성 오일 또는 트리글리세라이드 내)이 젤라틴 캡슐 내에 캡슐화된다.

[1178] 액체의 약학적으로 투여가능한 조성물은, 예를 들어, 적어도 하나의 화학적 존재물 및 임의의 약학적 애쥬번트를 담체(예를 들어, 물, 염수, 수성 텍스트로스, 글리세롤, 글리콜, 에탄올 등)에 용해시키거나, 분산시키거나, 그 밖의 것으로 처리하여 용액 또는 혼탁액을 형성시킴으로써 제조될 수 있다. 주사가능물질은 통상적인 형태, 액체 용액 또는 혼탁액, 에멀젼, 또는 주사 전의 액체 중에서의 용해 또는 혼탁에 적합한 고체 형태로 제조될 수 있다. 상기 비경구 조성물에 함유된 화학적 존재물의 백분율은 이의 특정한 특성, 뿐만 아니라 화학적 존재물의 활성 및 피검체의 요구에 매우 좌우된다. 그러나, 용액 중 0.01% 내지 10%의 활성 성분의 백분율이 이용 가능하고, 조성물이 상기 백분율로 그 후에 희석되는 고체인 경우 더 높을 것이다. 특정 구체예에서, 조성물은 용액 중 약 0.2 내지 2%의 활성제를 포함할 것이다.

[1179] 한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 피부과 국소 전달 제형으로 제형화될 수 있다. 국소 투여에 적합화된 약학적 제형은 연고, 크림, 혼탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로 제형화될 수 있다. 외부 조직, 예를 들어, 피부의 치료를 위해, 제형은 국소 연고 또는 크림으로 적용될 수 있다. 연고로 제형화되는 경우, 활성 성분은 파라핀성 또는 수-흔화성 연고 베이스와 함께 이용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 수중유 크림 베이스 또는 유중수 베이스와 함께 크림으로 제형화될 수 있다.

[1180] 본 발명의 화합물에 더하여, 본원의 조성물은 추가로 유기 용매, 접착제, 가소제, 및 물 팽창성 폴리머를 포함 할 수 있다. 유기 용매는 디메틸실록시드(DMSO), N,N'-디메틸아세트아미드(DMA), N,N'-디메틸포름아미드(DMF), 디옥산, 테트라글리콜 등 중 하나 이상일 수 있다.

[1181] 본 발명에서 사용하기에 적절한 접착제는 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 옥사이드, 분자량 3350 및 그 초과의 폴리에틸렌 글리콜, 하이드록시프로필셀룰로스, 및 포비돈을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 폴리비닐 알코올이 바람직하다. 접착제는 통상적으로 조성물의 약 10 내지 75 중량%, 바람직하게는 약 45-55 중량%, 가장 바람직하게는 약 50 중량%의 양으로 존재한다.

[1182] 본원의 조성물은 임의로 또한 가소제를 포함할 수 있다. 적합한 가소제는 통상적으로 하이드록실, 아미드, 또는 아미노기를 함유하는 고-비등의 수용성 유기 화합물이다. 이러한 가소제는 대두, 난(egg) 또는 합성 레시틴, 에틸렌 글리콜, 테트라에틸렌, 헥사메틸렌, 노나에틸렌 글리콜, 포름아미드, 에탄올아민 염, 물, 글리세린, 또는 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 가소제는 당 분야에 널리 공지되어 있

다. 따라서, 가소제는 바람직하게는 상기 이점을 제공하기 위해 제형에 포함된다. 가소제는 통상적으로 약 0.4-2.0 중량% 범위의 양으로 조성물에 존재하고, 약 1-2 중량%가 바람직하고, 약 0.9 중량%가 가장 바람직하다.

[1183] 조성물은 또한 중량제로 작용하고, 조성물을 진하게 만드는 물 팽창성 중합체를 포함할 수 있다. 이러한 물 팽창성 중합체는 당 분야에 널리 공지되어 있고, 미정질 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 메틸 에틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 검, 카르복시비닐 중합체, 하이드록시에틸 셀룰로스, 옥수수전분, 카세인, 우레아, 텍스트린, 및 흄 실리카(fume silica)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 충전제는 통상적으로 약 1-10 중량%, 바람직하게는 약 3-6 중량%의 양으로 존재하고, 약 4.67 중량%가 가장 바람직하다.

[1184] 본 발명은 추가로 약학적 조성물(들)을 사마귀가 존재하는 피부 상의 위치로 국소적으로 도포함으로써 사마귀를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 개체의 사마귀에 치료적 유효량의 본 발명의 조성물을 국소적으로 도포하는 것을 포함한다. 조성물은 도포기, 예를 들어, 면봉, 스펀지, 손가락 싸개 또는 이쑤시개를 이용하여 도포될 수 있다. 본 발명의 일부 조성물이 그 자체로 접착제일 수 있으나, 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 방법은 사마귀로의 조성물의 흡수를 촉진시키고, 조성물이 문질러 없어지는 것을 보호하고, 또한 추가의 각질용해 활성을 위해 폐쇄 작용제로 사마귀를 폐쇄시키는 것을 추가로 포함한다. 많은 폐쇄 작용제가 당업자에게 공지되어 있다. 많은 폐쇄 작용제가 당업자에게 공지되어 있다. 이들은 봉대, 플라스틱 랩, 및 접착 테이프, 예를 들어, 덱 테이프(duct tape)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[1185] 본 발명의 조성물은 적합한 안정화제, 완충제, 중점제, 윤활제, 습윤제, 및 용해보조제 뿐만 아니라 착색제, 보습제, 보준제, 및 방향제를 포함하는 다양한 물질을 추가로 포함할 수 있다. 이를 보다 적은 물질들은 소량으로 첨가되고, 풍취(elegance)를 향상시키기 위해 약학적 제형 작업에서 통상적으로 공지되어 있다. 상기 보다 적은 물질들은 통상적으로 전체 조성물의 약 1% 미만으로 포함된다.

[1186] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 피부과 전달 제형, 예를 들어, 작용 부위로의 화합물의 직접적인 전달을 목표로 하기 위해 사용될 수 있는 스틱-겔(stick-gel)로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물이 유두종바이러스 유발 사마귀에 대한 치료제로 사용되는 것을 의도한 경우, 화합물(들)은 제형내의 화합물을 사마귀의 표면으로 직접 도포할 수 있는 스틱-겔로 제형화될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 스틱-겔 도포 제형은 PSA(감압성 접착제) 개념을 기초로 할 수 있다. 구조 접착제 또는 밀봉제와 달리 PSA는 접착제-기질 접촉면이 접착제를 벗겨내는 경우 분리에 저항하지 않는 점에서 상이하다. 즉, PSA는 특히 피부가 기질인 경우에 접착 부족을 나타내도록 의도된 반면, 이는 시멘트 및 아교에 대해서는 주요한 치명적인 결점일 될 수 있다. 피부 일반 사마귀를 치료하기 위해 표적화된 접착에 적합한 PSA-겔의 개발은 표면 활성 및 점탄성 특성의 2개의 중요한 접착 특성을 고려한다.

[1187] 이와 같이, 상기 특성은 접착 과정의 3개의 단계와 관련된다. 첫번째 단계는 접착제와 표면 사이의 접촉을 포함한다. 이러한 동적 단계는 "결합 또는 점착(sticking)"으로 공지되어 있고, 접착 조성물의 습윤 거동 및 신속한 퍼짐성(spreadability)에 의존한다. 두번째 단계 "접착(adhering)"은 표면과 접촉한 채로 남아있는 접착제의 능력에 의존한다. 이는 사마귀를 치료하는데 중요하며, 활성물질은 이의 의도된 작용을 발휘하기에 충분히 길게 사마귀에 부착되어야 한다. 유동성 및 크리프 내성(creep resistance)은 확립된 결합 및 점착을 유지시키는데 기여하는 물리적 특징이다. 상기 더욱 정적인 단계 동안, 접착제-대-표면 상호작용이 증가하는 경우 (예를 들어, 상호침투) 접착이 이루어질 것이다. 세번째 단계 "디본딩(debonding)"이 또한 동적이다. 이는 껍질(peel) 방출 과정에 의해 표면으로부터 접착제-스틱(adhesive-stick)을 분리시키는 것으로 구성된다. 접착 조성물의 껍질 접착 특성은 접착 부족 방식으로 결합을 파괴하는데 요구되는 힘을 유도할 것이다.

[1188] 모든 상기 특성을 달성하기 위한 제형 조성물은 용액 내에 활성 약물을 함유하는 젤 매트릭스에 통합되는 적합한 친수성 중합체를 포함할 수 있다. 자연 또는 합성 친수성 중합체인 큰 유기 거대분자(예를 들어, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 등)는 다른 한편으로 서로 얹혀 젤 구조를 형성하는 무작위적으로 나선화된 사슬로 존재한다. 용매의 특성은 젤이 하이드로겔(물 기반) 또는 오르가노겔(비수성 용매)인지의 여부를 결정한다. 예를 들어, 하이드록시에틸 셀룰로스 함유 물로 제조된 젤은 하이드로겔인 반면, 폴리에틸렌-함유 광유(플라스티베이스(Plastibase))로 제조된 젤은 오르가노겔이다. 열 민감성 젤로 언급되는 또 다른 부류의 젤은 폴록사머로부터 제조된다. 친수성 중합체에 더하여, 실리콘은 다양한 경피 및 국소 약물 전달 형태의 설계를 가능케 하는 다능성 물질이다. 피부에 대한 직접성(substantivity)은 수시간 내지 1주의 기간으로 조정될 수 있다. 또한, 소수성의 고도로 개방된 이동성 디메틸실록산 네트워크는 본 발명의 화합물(들)을 포함하는

많은 분자에 투과성인 반-폐쇄 매트릭스의 제조를 가능케 한다.

[1189] 본 발명의 다른 구체예에서, 실리콘 감압성 접착 매트릭스로부터 본원에 기재된 특정 화합물의 지속된 방출이 제공된다. 이러한 능력은 또한 충전제가 없는(fillerless) 또는 강화된 탄성체를 포함하는 다른 유형의 실리콘 매트릭스로 확장될 수 있다. 이와 같이, 본 발명의 특정 화합물의 방출의 조절은 약물 표적화 및 치료 효과를 향상시킬 수 있다. 실리콘 제형은 느슨하게 가교된 충전제가 없는 탄성체 분산액(Dow Corning<sup>®</sup> 9040 Silicone Elastomer Blend), 완전히 가교된 충전제가 없는 탄성체(Dow Corning<sup>®</sup> 7-9800 A&B Soft Skin Adhesive), 고무 필름-형성 분산액(Dow Corning<sup>®</sup> 7-5300 Film-In-Place Coating), 및/또는 점탄성 시스템(Dow Corning<sup>®</sup> PSA 7-4502 및 7-4602 감압성 접착제)을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물(들)은 계면활성제, 시트르산-바이카르보네이트, 및/또는 carbomer 974의 부형제와 함께 다양한 실리콘 및 중합체 매트릭스에서 제형화될 수 있다.

[1190] 본원에 기재된 화학적 존재물의 약학적 조성물은 또한 단독으로 또는 비활성 담체, 예를 들어, 락토스와 함께 분무기용 에어로졸 또는 용액, 또는 흡입법용 초미세 분말로서 호흡기로 투여될 수 있다. 이러한 경우, 약학적 조성물의 입자는 50 마이크론 미만, 특정 구체예에서, 10 마이크론 미만의 직경을 갖는다.

[1191] 흡입을 통한 전달을 위해, 화학적 존재물은 액체 용액, 혼탁액, 에어로졸 분사제 또는 건조 분말로 제형화될 수 있고, 투여를 위해 적합한 분배기로 로딩될 수 있다. 분무기 흡입기, 계량 용량 흡입기(MDI) 및 건준 분말 흡입기(DPI)와 같은 여러 유형의 약학적 흡입 장치가 존재한다. 분무기 장치는 환자의 기도로 전달되는 연무(mist)로 치료제(액체 형태로 제형화된 치료제)를 분무시키는 고속 공기 스트림을 발생시킨다. MDI는 통상적으로 압축 가스와 함께 패키징된 제형이다. 작동시, 장치는 압축 가스에 의해 측정된 양의 치료제를 방출하고, 따라서 고정량의 작용제를 투여하는 신뢰성 있는 방법을 제공한다. DPI는 장치에 의한 호흡 동안 환자의 흡입 공기-스트림에 분산될 수 있는 자유 유동 분말의 형태로 치료제를 분배한다. 자유 유동 분말을 달성시키기 위해, 치료제는 부형제, 예를 들어, 락토스와 함께 제형화된다. 측정량의 치료제가 캡슐 형태 내에 저장되고, 각각의 작동과 함께 분배된다. 마찬가지로, 압축 가스는 본원에 기재된 화학적 존재물을 에어로졸 형태로 분산시키기 위해 사용될 수 있다. 상기 목적에 적합한 비활성 가스는 질소, 이산화탄소 등이다. 다른 적합한 약학적 부형제 및 이들의 제형은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990)]에 기재되어 있다.

[1192] 최근에, 표면적을 증가시키고, 즉, 입자 크기를 감소시킴으로써 생체이용률 증가될 수 있는 원리를 기초로 하여 불량한 생체이용률을 나타내는 약물에 대한 약학적 조성물이 개발되었다. 예를 들어, 미국 특허 번호 4,107,288호에는 활성 물질이 거대분자의 가교된 매트릭스 상에서 지지되는 10 내지 1,000 nm 범위의 크기의 입자를 갖는 약학적 제형이 기재되어 있다. 미국 특허 번호 5,145,684호에는 약물 물질이 표면 개질제의 존재하에서 나노입자(400 nm의 평균 입자 크기)로 분쇄된 후, 액체 매질에 분산되어, 현저히 높은 생체이용률을 나타내는 약학적 제형을 제공하는 약학적 제형의 생성이 기재되어 있다.

[1193] 하기 실시예는 상기 기재된 발명을 제조하고 이용하는 방식을 더욱 충분히 기재하는데 도움이 된다. 이들 실시예는 결코 본 발명의 진정한 범위를 제한하고자 하는 것이 아니라, 오히려 예식 목적을 위해 제공되는 것이 이해된다.

[1194] 생물학적 실시예

[1195] 실시예 32

[1196] 항-C형 간염 - 레플리콘 검정

[1197] C형 간염(HCV)에 대한 화합물의 잠재적 효능(활성)을 평가하기 위한 다수의 검정이 공개되었다. 배양 중인 HCV 바이러스의 전체 증가를 평가하는 일반적 방법은 마일스 등(Miles, et al.)의 미국 특허 번호 5,738,985호에 개시되어 있다. 시험관내 검정은 문헌[Ferrari, et al. *Jnl. of Vir.*, 73:1649-1654, (1999); Ishii, et al., *Hepatology*, 29:1227-1235, (1999); Lohmann, et al., *J. Biol. Chem.*, 274:10807-10815, (1999); 및 Yamashita, et al., *J. Biol. Chem.*, 273:15479-15486, (1998)]에 보고되어 있다.

[1198] 본 출원에서, HCV 활성을 검정하기 위해 하기 방법이 사용되었다.

[1199] 유전형 1a 및 1b 아지놈(subgenomic) 레플리콘 모델 시스템을 이용하여 HCV에 대한 활성에 대해 화합물을 검정하였다. 유전형 1a 및 1b 레플리콘을 갖는 안정적 세포주를 화합물의 스크리닝에 사용하였다. 둘 모두의 레플

리콘은 바이시스토닉(bicistronic)이며, 개똥벌레 루시퍼라제 유전자를 함유한다. ET 세포주는 개똥벌레 루시퍼라제-유비퀴틴-네오마이신 포스포트랜스페라제 융합 단백질 및 세포 배양 적응 돌연변이(E1202G; T1280I; K1846T)를 함유하는 EMCV-IRES 유도 NS3-5B 다기능단백질을 갖는  $I_{389}^{luc-ubi-neo/NS3-3'}$ /ET 레플리콘을 갖는 RNA 전사체로 안정적으로 트랜스펙션된다(Krieger *et al*, 2001, 공개되지 않음). 유전형 1a 레플리콘은 개똥벌레 루시퍼라제 유전자를 함유하도록 변형된 Apath LLC로부터 인가된 안정적 세포주이다. 세포를 10% 소 태아 혈청, 2 mM 글루타민, 페니실린(100 IU/mL)/스트렙토마이신(100  $\mu$ g/mL), 1x 비필수 아미노산, 및 250-500  $\mu$ g/mL G418("Geneticin")이 보충된 DMEM에서 성장시켰다. 이들은 모두 Life Technologies(Bethesda, Md.)를 통해 이용가능하였다. 세포를 화합물을 함유하는 384 웰 플레이트 중에서  $0.5 \times 10^4$  세포/웰로 플레이팅하였다. 화합물의 최종 농도는 0.03 pM 내지 50  $\mu$ M의 범위였고, 최종 DMSO 농도는 0.5-1%였다.

Steady glo(Promega, Madison, Wis.)를 첨가하여 48시간 후에 루시퍼라제 활성을 측정하였다. 복제 데이터의 억제 퍼센트를 화합물이 없는 대조군과 비교하여 플로팅하였다. 동일 조건하에서, 세포 역가 glo(Promega, Madison, Wis)를 이용하여 화합물의 세포독성을 결정하였다. IC<sub>50</sub>를 각각의 화합물에 대해 > 1000배의 농도 범위에 걸친 3-4배 연속 희석을 이용하여 10 포인트 용량 반응 곡선으로부터 결정하였다. BioAssay는 억제 퍼센트를 결정하기 위해 음성(낮거나 백그라운드, 화합물이 존재하지 않는 세포) 및 양성(높은 DMSO, 세포 없음) 대조군에 대해 크로스-토크(cross-talk) 보정 플레이트 값을 표준화시킴으로써 각각의 화합물에 대한 억제 수준을 결정한다:

$100 * (1 - (\text{크로스-토크 보정 값} - \text{화합물 양성 대조군 평균}))$

## DMSO 음성 대조군 평균 - 화합물 양성 대조군 평균

이러한 표준화된 값은 IC<sub>50</sub>으로 산출되며, 여기서 이들은 표준 4개의 파라미터 산정 식을 이용하여 몰 화합물 농도에 대해 플로팅된다:

$$y = A + \frac{B-A}{1 + \left[ \frac{10^x}{10^c} \right]^D}$$

여기서,

A = 최소 y D = 기울기 인자(slope factor)

$$B = \text{최대 } y \quad x = \log_{10} \text{화합물 농도 } [M]$$

$$C = \log_{10} EC_{50}$$

실시예 33

## ISG56 루시퍼라제 리포터 검정

본 발명의 화합물을 ISG56(인터페론-자극 유전자 56) 프로모터 ISRE(인터페론-자극 반응 요소)의 조절하에서 개똥벌레 루시퍼라제 리포터 유전자로 안정적으로 트랜스펙션된 HEK(인간 배아 신장) 293 세포주에 대해 시험하였다. ISRE는 야생형 프로모터의 반대 배향인 한편, 문현<sup>1</sup>에서는 반응 요소가 팔린드롬(palindrome)이며, 어느 방향에서든 적절히 기능하는 것으로 언급되어 있다.

검정을 위한 준비로, 시험 화합물을 5 mM의 통상적인 최고 농도로부터 DMSO에서 3배 연속 희석시키고, 뚜껑을 갖는 384-웰, 폴리스티렌, 조직 배양물 처리 플레이트(Greiner Bio-One North America, Inc., Monroe, NC)에 0.2  $\mu$ L로 플레이팅하여, 검정에서 11-포인트 용량 반응 곡선을 생성시켰다. 낮은 대조군 웰(0% 반응)은 0.2  $\mu$ L의 DMSO 단독을 함유하였고, 높은 대조군 웰(100% 반응)은 0.2  $\mu$ L의 소분자 대조군 시험 화합물을 함유하였다.

트랜스페션된 HEK 293 세포의 동결된 스톡(stock)을 세척하고, 10% v/v의 자액을 갖춘 오스트레일리아 소 태아 혈청(FBS)(Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA), 1X GlutaMAX™(Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA), 1X MEM 비-필수 아미노산(NEAA)(Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) 및 500 µg/ml Geneticin®

(Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA)의 보충된 DMEM/Ham's F-12 배지(Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA)에서 회수하였다. 세포를 보충된 DMEM/Ham's F-12 배지 중에 500,000 세포/mL로 희석시키고, 20  $\mu\text{L}$ 의 세포 혼탁액을 이전에 제조된 384-웰 화합물 플레이트의 각각의 웰에 첨가하여, 10,000 세포/웰을 생성시켰다. 뚜껑을 갖는 플레이트를 24시간 동안 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 가습화된 인큐베이터에 배치하였다.

[1213] 인큐베이션 후, 플레이트를 분리시키고, 뚜껑이 없는 벤치 탑(bench top)에 배치하여, 30분 동안 실온으로 평형화시켰다. Steady-Glo®(Promega Corporation, Madison, WI)을 제조업체의 설명서에 따라 제조하고, 10  $\mu\text{L}$ 를 각각의 플레이트 웰에 첨가하였다. 실온에서의 20분의 인큐베이션 후, 발광을 ViewLux™(PerkinElmer Inc., Waltham, MA)에서 판독하였다.

[1214] 용량 반응에 대한 데이터를 식  $100*((U-C1)/(C2-C1))$ 을 이용한 표준화 후에 화합물 농도에 비한 활성화 %로 플로팅하였고, 여기서 U는 공지되지 않은 값이었고, C1은 낮은(0% 반응) 대조군 웰의 평균이었고, C2는 높은(100% 반응) 대조군 웰의 평균이었다. 식  $y=A+((B-A)/(1+(10^x/10^c)^d))$ 을 이용하여 곡선 적합화를 수행하였고, 여기서 A는 최소 반응이었고, B는 최대 반응이었고, C는  $\log(\text{EC}_{50})$ 이었고, D는 Hill 기울기였다. 각각의 시험 화합물에 대한 결과를 pEC<sub>50</sub> 값(상기 식에서 -C) 및 제공된 농도에서의 최대 반응 값으로 기록하였다.

[1215] <sup>1</sup>Reich, N., Evans, B., Levy, D., Fahey, D., Knight, E., Darnell, J.E. (1987) Interferon-induced transcription of a gene encoding a 15-kDa protein depends on an upstream enhancer element. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 84, (6394-6398) 참조.

[1216] 하기에 제시된 바와 같이, 시험된 화합물은 약 9 또는 그 미만의 pEC<sub>50</sub> 값으로 레플리콘의 활성을 억제하는 것으로 밝혀졌다. 바람직하게는, 화합물은 약 8 또는 그 미만, 일부 구체예에서, 약 7 또는 그 미만, 일부 구체예에서, 약 6 또는 그 미만의 pEC<sub>50</sub> 값을 나타낼 것이다. 추가로, HCV 레플리콘의 하나 이상의 유전형에 대해 시험된 본 발명의 개시의 화합물은 유사한 억제 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[1217] 생물학적 시험관내 모델에서 시험되는 경우, 표 1의 특정 화합물은 표 3에 나열된 pEC<sub>50</sub> 값을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[1218]

표 3

화합물 번호 (표 1로부터의 화합물 번호)	HCV 유전형 1A	HCV 유전형 1B	ISG56 (평균 최대 반응) %
	레플리콘 pEC <sub>50</sub> (μM)	레플리콘 pEC <sub>50</sub> (μM)	
1	7.3	6.7	301.5
2	7.3	6.6	31
3	7	6.5	407.5
4	6.9	6.4	178.5
5	7	6.4	151.25
6	6.7	6.3	7.75
7	5.9	6.2	-
8	6.2	6.2	2.5
9	6.8	6.1	262
10	6	6.1	10
11	6.6	6.1	292.75
12	6.4	6.1	13.5
13	6.4	6	346
14	5.1	6	10
15	6.4	6	63.5
16	6.6	6	35.5
17	6.3	5.9	31.5
18	6.6	5.8	27
19	4.9	5.8	9
20	6	5.8	13.5
21	6.2	5.7	70
22	6.3	5.7	60.5
23	5.9	5.5	109.5
24	6.2	5.5	5.75
25	5.4	5.5	6.5
26	5.2	5.3	8
27	5.6	5.2	29

[1219]

28	5	5.1	11.5
29	5.2	5.1	10
30	6.5	6	-
31	6.4	5.9	-

[1220]

실시예 34HEKBlue IFN-α/β 세포(InvivoGen)에서 모니터된 JAK/STAT 경로의 활성화

이러한 리포터 세포주에서, IFN 매개 JAK/STAT 경로의 활성화는 도 1에 도시된 바와 같이 분비된 알칼리성 포스파타제(SEAP)의 수준에 의해 모니터될 수 있고, 이의 발현은 타입 I IFN 유도성 ISG54 프로모터의 조절하에 있다. 세포를 여러 처리(실시예 1의 화합물, IFN α 및 IFN λ 3)의 존재하에서 24시간 동안 인큐베이션하고, 상층액을 650 nm의 광학 밀도에서 QUANTI-Blue™(InvivoGen)을 이용하여 분비된 알칼리성 포스파타제의 양에 대해 측정하였다. 실시예 1의 화합물의 처리는 약 1 μM의 EC<sub>50</sub>에서 JAK/STAT 경로의 활성화를 나타내었다. IFN α (PBL) 및 IFN λ 3(R&D Systems Inc.)에 의한 경로의 활성화는 양성 대조군으로 제시된다.

[1224]

실시예 35실시예 1의 화합물은 STAT1 인산화를 유도한다.

[1226] C형 간염 바이러스 레플리콘을 갖는 세포에 도 2에 제시된 바와 같이 1시간, 6시간, 및 24시간 동안 2 $\mu$ M의 실시 예 1의 화합물로 처리하였다. IFN  $\alpha$  (100U/ml) 및 DMSO는 대조군으로 포함시켰다. 전체 세포 용해질을 4-20% SDS-PAGE 구배 젤, 및 이후 항-phopho STAT1 항체(Cell Signaling)를 이용한 면역블로팅에 의해 분석하였다. 액틴의 수준을 로딩 대조군으로 모니터하였다. ProtoBlot II AP System<sup>TM</sup>(Promega)을 이용하여 이차 항체(Promega)와 컨ью게이션된 알칼리성 포스파타제 활성에 의해 밴드를 시작화시켰다.

[1227] IFN  $\alpha$  또는 실시예 1의 화합물을 이용한 처리는 유사한 방식으로 STAT1 인산화를 유도하였다. 그러나, 인산화된 STAT1은 IFN  $\alpha$ 의 처리에 의해 1시간에서 피크였던 반면, phosphor-STAT1의 상태는 실시예 1의 화합물을 처리하여 24시간까지 지속되었다.

#### 실시예 36

##### **HCV 레플리콘 세포에서의 인터페론 자극 유전자(ISG)의 발현의 확인**

[1229] 실시예 1의 화합물을 이용한 처리시의 인터페론 자극된 유전자의 상향조절을 도 3에 도시된 바와 같이 각각의 유전자에 대한 특정 프라이머를 이용하여 정량적 실시간 RT-PCR에 의해 모니터하였다. HCV 레플리콘 세포에 시간 경과(1.5시간, 4시간, 8시간, 12시간, 20시간, 및 48시간)에 따라 실시예 1의 화합물(2  $\mu$ M), 비활성 유사체 화합물(2  $\mu$ M), 또는 IFN  $\alpha$  (100 U/ml)를 처리하였다. 전체 RNA를 RNeasy 96 키트(Qiagen)를 이용하여 분리시키고, High Capacity cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 이용하여 cDNA로 전환시켰다. 실시간 PCR을 위해, TaqMan Fast Universal PCR 마스터 믹스(Applied Biosystems) 및 특정 프라이머(Applied Biosystems)를 이용한 PCR 반응에 cDNA를 이용하였다. 하우스키핑 유전자(housekeeping gene)로서, 액틴 및 GAPDH를 표준화에 사용하였다. 데이터를  $\Delta\Delta Ct$  방법 및 DMSO-처리된 대조군 샘플에 의해 결정된 배수 변화(fold change)에 의해 결정하였다.

[1231] 실시예 1의 화합물의 처리는 IFN  $\alpha$ 의 처리에 의해 관찰된 수준과 유사한 시간-의존적 방식으로 다양한 공지된 ISG(ISG15, Mx1, OAS1, OAS2, CXCL10, IFIH1, 및 STAT2)의 유도를 발생시켰다. 실시예 1의 화합물의 처리로 8시간에서 최대 유도가 관찰되었고, 이는 IFN  $\alpha$ 에 의해 검출된 4시간 보다 약간 더 느렸다. 특히, IFN  $\alpha$  및  $\beta$  mRNA(IFNA1, IFNA2, 및 IFNB1)의 유도가 없었고, 이는 실시예 1의 화합물의 메커니즘이 타입 I IFN 생성과 독립적임을 암시한다.

#### 실시예 37

##### **항바이러스 활성과 ISG의 유도의 상관관계**

[1233] JAK/STAT 경로의 활성화가 실시예 1의 화합물의 용량 반응에서 확인되었다. 항바이러스 활성에서의 EC<sub>50</sub>의 농도는 도 4에 제시된 바와 같이 Mx1 유도(상부 패널) 또는 phospho-STAT1(하부 패널)의 발생이 관찰된 농도(약 0.2  $\mu$ M)와 유사하였다.

[1235] 도 4에 도시된 바와 같이 상부 패널은 HCV 복제에서의 항바이러스 활성 및 Mx1 mRNA의 유도의 상관관계를 입증한다. 레플리콘 세포에 용량 반응으로 실시예 1의 화합물을 처리하였다. 48시간 후, 발광에 의한 HCV 복제의 측정을 위해 세포를 수거하였다. 병렬 복제 플레이트(parallel replicate plate)를 RNA 분리를 위해 수거하였고, Mx1 특이적 프로브 및 프라이머(Applied Biosystems)를 이용한 실시간 RT-PCR로 처리하였다. GAPDH의 수준을 동시에 계산하였고, 표준화(Applied Biosystems, GAPD 내인성 대조군)에 사용하였다.

[1236] 도 4에 도시된 바와 같은 하부 패널은 실시예 1의 화합물의 용량 반응에서 phospho-STAT1의 활성화를 나타낸다. HCV 레플리콘 세포주를 실시예 1의 화합물의 존재하에서 6웰 플레이트에 시딩하였다. 세포를 처리 0.5시간, 24시간, 및 48시간 후에 수거하였다. phospho-STAT1의 상태가 상기 기재된 바와 같이 웨스턴 블롯에 의해 관찰되었다.

#### 실시예 38

##### **작은 간섭 RNA(siRNA)에 의한 실시예 1의 화합물의 항바이러스 활성에 대한 JAK/STAT 경로에서의 주요 인자의 확인.**

[1238] 제조업체의 프로토콜에 따라 리포펙타민 RNAiMax<sup>TM</sup>(Invitrogen)을 이용하여 각각의 유전자(Dharmacon, on-target SMART pool: L-020209-00-0005(IFNAR1), L-015411-00-0005(IFNAR2), L-007981-00-0005(IL28RA), L-007926-00-0005(IL10RB), L-011-57-00-0005(IFNGR1), L-012713-00-0005(IFNGR2), L-003145-00-0005(JAK1), L-003146-00-0005(JAK2), L-003182-00-0005(Tyk2), L-003147-00-0005(JAK3), L-003543-00-0005(STAT1), L-

012064-00-0005(STAT2))에 대해 50 nM의 siRNA로 1b HCV 레플리콘 세포를 트랜스펙션시켰다. 스크램블된 (scrambled) 관련이 없는 스마트 푸풀(smart pool) 대조군 siRNA를 대조군(IRR)으로 포함시켰다. 트랜스펙션 3일 후, 30시간 동안 삼중(triplicate)으로 DMSO, IFN  $\alpha$ (5U/ml), IFN  $\gamma$ (100U/ml), 및 실시예 1의 화합물(2  $\mu$ M)을 세포에 처리하였다. 세포를 Bright-Glo(Promega)로 수거하고, HCV 복제를 발광에 의해 측정하였다. 각각의 유전자에 대해, 도 5에 도시된 바와 같은 처리시의 HCV 복제의 억제 %를 DMSO 처리 세포의 값을 기초로 하여 표준화시켰다. 넉다운(knockdown)의 효능을 측정하기 위해, 전체 RNA를 트랜스펙션 3일 후에 siRNA-트랜스펙션 된 세포로부터 수거하고, 실시간 RT-PCR에 의해 분석하였다.

[1240] 시험된 타입 I/II/III IFN 경로에서의 주요 RNA 중에서, IFNAR2, JAK1, STAT1, 또는 STAT2의 넉다운은 실시예 1의 화합물의 항바이러스 활성에 영향을 미쳤다. 특히, JAK1의 넉다운은 실시예 1의 화합물의 항바이러스 활성을 완전히 폐기시킨 반면, 다른 Janus 키나제(JAK)의 넉다운은 실시예 1의 화합물에 대한 어떠한 효과도 나타내지 않았는데, 이는 JAK1이 실시예 1의 화합물의 항바이러스 활성의 메커니즘과 밀접하게 관련되어 있음을 의미한다.

#### 실시예 39

##### 실시예 1의 화합물은 JAK1 활성제이다.

[1243] 2fGH 및 U4A 세포를 Cleveland Clinic으로부터 수득하였다. 2fGH는 인간 섬유모세포 세포주이고, U4A 세포주는 JAK1 발현에서 결함을 갖는 유도체 2fGH이다(Muller, et al., *Nature* 366, 129-135 (1993)). 녹색 형광 단백질(GFP) 또는 인간 JAK1을 배클로바이러스 포유동물 밸현 시스템에 의해 U4A 세포에 형질도입시켰다. 형질도입 24시간 후, 세포를 DMSO, 실시예 1의 화합물(10  $\mu$ M), IFN  $\alpha$ (100U/ml), IFN  $\beta$ (100U/ml), 또는 IFN  $\gamma$ (100U/ml)로 처리하였다. 형질도입되지 않은 U4A 세포 및 2fGH 세포를 6 또는 18시간 동안 대조군으로 포함시켰다. 세포를 지정된 시점에 수거하고, 웨스턴 블로트에 의해 phosphor-STAT1을 검출하는데 사용하거나(도 10, 패널 A), Taqman 정량에 의한 mRNA 분석에 사용하였다(도 10, 패널 B).

[1244] 전체 세포 용해질을 4-20% SDS-PAGE 구배 겔에서 분석한 후, 항-phopho STAT1 항체(Cell Signaling)를 이용한 면역블로팅에 의해 분석하였다. 액틴의 수준을 로딩 대조군으로서 모니터하였다. ProtoBlot II AP 시스템 (Promega)을 이용한 이차 항체(Promega)와 전류제이션된 알칼리성 포스파타제 활성에 의해 밴드를 시각화시켰다.

[1245] p-STAT1은 실시예 1의 화합물 또는 IFN  $\alpha$ 의 처리시에 GFP로 형질도입된 U4A 세포(JAK1 결핍 세포주)에 존재하지 않은 반면, STAT1의 활성화는 실시예 1의 화합물 또는 IFN  $\alpha$ 의 처리시에 JAK1으로 형질도입된 U4A 세포에서 관찰되었으며, 이는 인간 JAK1의 과발현이 도 10의 패널 A에 제시된 바와 같이 U4A 세포에서 JAK/STAT 경로의 재구성을 발생시킨 것을 나타낸다. 인터페론 자극 유전자(ISG)의 유도를 확인하기 위해, 처리된 세포를 실시간 RT-PCR을 위해 처리하였다. High Capacity cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 이용하여 cDNA를 제조하였다. 유전자 발현을 TaqMan Fast Universal PCR 마스터 믹스(Applied Biosystems) 및 HT7900 FAST 시스템 (Invitrogen)에서의 유전자 특이적 프로브 및 뮤린 프라이머를 이용하여 측정하였다. 하우스키핑 유전자로서 액틴 및 GAPDH를 표준화에 사용하였다. 데이터를  $\Delta\Delta Ct$  방법 및 비-처리 대조군 샘플에 비해 결정된 배수 변화에 의해 결정하였다.

[1246] 다양한 처리시의 OAS2 및 CXCL9의 유전자 발현이 도 10의 패널 B에 제시된다. 실시예 1의 화합물은 모 세포주(2fGH)에서 IFN  $\alpha$  또는 IFN  $\beta$ 로 관찰된 수준과 유사한 OAS2에 대한 mRNA의 현저한 증가를 유도하였다. 감마 활성화된 신호(GAS) 유전자 CXCL9의 발현은 2fGH 세포에서 IFN  $\gamma$  처리에서만 관찰되었다. 흥미롭게도, JAK1으로 형질도입된 U4A 세포에서, 실시예 1의 화합물을 이용한 처리는 IFN  $\gamma$  처리의 것과 유사한 CXCL9의 현저한 상향조절을 발생시켰다. JAK1으로 형질도입된 U4A 세포에서의 OAS2의 발현은 처리 사이에서 비교적 동등하였다. 이러한 관찰은 실시예 1의 화합물을 이용한 처리가 JAK1으로 형질도입된 U4A 세포의 상황에서 타입 II IFN  $\gamma$  경로를 모방할 수 있었음을 나타내었고, 이는 JAK1이 IFN 수용체가 아닌 실시예 1의 화합물의 활성의 주요한 인자임을 의미한다.

#### 실시예 40

##### 마우스 생체내에서의 ISG의 유도의 확인.

[1249] 나이브 Balb/c 마우스를 Charles River Laboratories(Wilmington, MA)로부터 구입하였고, 뮤린 IFN  $\alpha$  2(30 ug/kg)를 정맥내 투여하거나, 실시의 1의 화합물(30/70% 솔루톨(solutol)/폴리에틸렌 글리콜 400 중 300

mg/kg)을 경구 투여하였다. 이후, 샘플 수거를 위해 0.5, 2, 6, 8, 및 24시간에서 CO<sub>2</sub> 흡입에 의해 마우스를 안락사시켰다. 용량 그룹 당 4마리의 마우스를 시험하였다.

[1250] RNA 분리를 위해, 혈액을 RNAProtect™ 퓨브(Qiagen)에 수거하고, 제조업체의 프로토콜에 따라 RNeasy Protect™ 동물 혈액 키트(Qiagen)로 처리하였다. RNA를 보존시키기 위해, 30~200 mg의 조직 단편을 사용때까지 RNAlater™ 용액(Invitrogen)에 저장하였다. RNA 분리를 위해, 해동된 조직을 TissueLyser™ 시스템(Qiagen)을 이용하여 균질화시키고, 제조업체의 프로토콜에 따라 RNeasy 96 Universal Tissue Kit™(Qiagen)으로 처리하였다. DNA 오염물질을 제거하기 위해, 온-플레이트(on-plate) DNase 분해를 RNA 정제 동안 포함시켰다.

[1251] 실시간 RT-PCR을 위해, cDNA를 High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit™(Applied Biosystems)를 이용하여 제조하였다. 유전자 발현을 TaqMan Fast Universal PCR 마스터 믹스™(Applied Biosystems) 및 HT7900 FAST 시스템™(Invitrogen)에서의 유전자 특이적 프로브 및 뮤린 프라이머를 이용하여 측정하였다. 하우스키핑 유전자로서, 액틴 및 GAPDH를 표준화에 사용하였다. 데이터를 ΔΔ Ct 방법 및 비-처리 대조군 샘플에 비해 결정된 배수 변화에 의해 결정하였다.

[1252] 실시예 1의 화합물(페널 A) 또는 뮤린 IFN α(페널 B)에 대한 ISG 및 사이토카인의 유전자 발현을 도 6에 도시된 바와 같이 시간 경과로 제시하였다. 실시예 1의 화합물은 약동학적으로 Cmax까지의 시간과 관련된 6 내지 8시간에서의 Mx1, OAS1A, OAS2, CXCL10, ISG15, 및 IL6에 대한 mRNA의 현저한 증가를 유도하였다. 흥미롭게도, ISG의 상향조절은 24시간에서 유지된 것으로 보인 반면, IFN α에 의한 유도는 24시간까지 명백히 감소되었다.

### 실시예 41

#### *ISG의 용량 반응(실시예 11의 화합물을 이용한 생체내 유도)*

[1255] 나이브 수컷 CD-1 마우스를 Charles Rivers Laboratories(Wilmington, MA)로부터 수득하였고, 경구 급식에 의해 용량 반응(0, 200, 600, 및 1000 mg/kg; 용량 그룹 당 3마리의 마우스)으로 실시예 11의 화합물을 투여하였다. 200 mg/kg의 용량은 0.5% HPMC/0.1% Tween 80 중에 존재한 반면, 나머지 용량은 30% 솔루톨/70% PEG400 중에 존재하였다. 24시간에서, 혈액 및 조직을 수거하고, 상기 기재된 바와 같이 처리하였다. 다양한 ISG 및 사이토카인의 유전자 발현을 실시간 RT-PCR에 의해 모니터하였다(세부사항에 대해 상기 참조).

[1256] ISG의 유도는 도 7에 도시된 바와 같이 모든 조직에서 제공된 용량과 관련된 것을 나타냈다.

### 실시예 42

#### *실시예 1의 화합물의 항바이러스 활성의 광범위한 스펙트럼.*

[1259] 실시예 1의 화합물의 항바이러스 활성의 광범위한 스펙트럼을 다른 바이러스에 대한 역가에 대해 이를 시험함으로써 평가하였다(도 8 참조). 하나의 상기 바이러스를 선택하는 경우, 실시예 1의 화합물에 의한 음성 가닥 RNA 바이러스인 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)의 복제의 억제가 플라크 검정에서 또한 입증되었다. RSV(긴 형태)를 <0.001의 감염다중도로 HEp-2 세포의 층에 접종시켰다. 감염 4시간 후, 접종물을 MEM 및 다양한 농도의 실시예 1의 화합물 또는 IFN α를 함유하는 0.3% 아가로스로 대체하였다. 플라크가 눈에 보일 때까지 5-6일 이하 동안 세포를 인큐베이션하였다. 이후, 세포를 3% 포름알데하이드로 고정시키고, 시각화를 위해 뉴트럴 레드(neutral red)로 염색시켰다.

[1260] 1 μM의 실시예 1의 화합물의 처리는 DMSO-단독 처리로 관찰된 것에 비해 도 9에 도시된 바와 같이 플라크의 수를 감소시켰다. 5 μM의 실시예 1의 화합물을 이용하여, 눈에 보이는 뚜렷한 플라크가 관찰되지 않았으며, 이는 실시예 1의 화합물의 처리에 의해 RSV 복제가 크게 방해된 것을 암시한다. 유사하게, 1000 U/ml의 IFN α의 처리는 플라크의 수 및 크기를 현저히 감소시켰다.

### 실시예 43

#### *인간 피부 각질형성세포에서의 본원에 기재된 특정 화합물에 의한 JAK/STAT 경로의 유도.*

[1263] 본 실시예는 본원에 기재된 특정 화합물이 인간 피부 세포(각질형성세포)에서 JAK/STAT 및 인터페론 경로를 유도하여, 이에 따라 상기 세포의 항바이러스 능력을 잠재적으로 증가시킬 수 있음을 나타낸다. 인간 각질형성세포의 항바이러스 능력의 유도는 인간 피부 또는 점막 상 또는 내의 바이러스 감염, 예를 들어, 일반 사마귀를 야기시키는 인간 유두종 감염을 치료하고/하거나 예방하기 위한 방법을 용이하게 발생시킬 수 있다.

[1264] 첫째로, 배양된 인간 각질형성세포로 구성되는 재구성된 인간 표피("RHE")를 6 및 72시간 동안 5% CO<sub>2</sub>를 함유하

는 가습화된 대기에서 37°C에서 배지 단독, 배지 + 0.1% DMSO, 표 1 및 2에 본원에 기재된 10 μM의 여러 추정 JAK/STAT 활성제 화합물(실시예 1의 화합물, 실시예 2의 화합물, 실시예 11의 화합물, 및 화합물 번호 89(음성 대조군))을 함유하는 배지, 또는 100 U/mL의 양성 대조군 인터페론-알파(IFN-알파) 재조합 단백질을 함유하는 배지를 함유하는 배지로 삼중으로 인큐베이션시켰다.

[1265] 인큐베이션 기간 종료시, RHE 조직을 2개의 섹션으로 절단하였다. 한 섹션은 전체 크기의  $\frac{1}{4}$ 이었고, 두번째 섹션은 전체 크기의  $\frac{3}{4}$ 이었다. 이후, 가장 작은 섹션( $\frac{1}{4}$ )을 RNA 분리 및 실시간 정량 PCR에 의한 인터페론-자극 유전자[ISG], 예를 들어, MX1 및 OAS2, 및 IL-6의 유전자 발현 분석에 사용하였고, 가장 큰 부분( $\frac{3}{4}$ )을 단백질 추출 및 Stat1 인산화의 웨스턴 블롯 분석에 사용하였다.

[1266] 도 11에서의 웨스턴 블롯 분석은 상기 언급된 추정 JAK/Stat 활성제(실시예 1의 화합물, 실시예 2의 화합물, 및 실시예 11의 화합물) 뿐만 아니라 양성 대조군 INF-알파로 처리된 모든 삼중 RHE 배양물에서 6 및 72시간에서 Stat1 인산화를 나타내었다(도 11). 음성 대조군(화합물 번호 89, 배지 단독, 및 배지 + 0.1% DMSO)은 시험된 임의의 시점에서 Stat1의 인산화를 나타내지 않았다.

[1267] JAK/Stat 활성제(실시예 1의 화합물, 실시예 2의 화합물, 및 실시예 11의 화합물) 처리 6 및 72시간 후의 유전자 발현 분석은 RHE에서의 IFN알파(도 12)와 유사한 MX1, OAS2, 및 IL-6을 포함하는 ISG 발현의 유의한 상향조절(> 10배)을 나타낸다. JAK/STAT 활성제 검정에서 음성이었던 밀접하게 관련된 유사체 화합물 번호 89를 본 실험에서 음성 대조군으로 사용하였다. 종합하면, 이들 데이터는 인간 각질형성세포가 JAK/Stat 활성제에 의해 자극될 수 있고, 인간 피부 세포에서 항-바이러스 반응을 유도하는 잠재성을 갖는 것을 입증한다.

#### 실시예 44

[1269] JAK/STAT 활성제는 1106 KERTr(E6/E7 형질전환된) 인간 각질형성세포에서 인터페론 자극 유전자(ISG) 발현을 유도한다.

[1270] 본 실시예는 본 발명의 특정 JAK/STAT 활성제(화합물)가 1106 KERTr(E6/E7 형질전환된) 인간 각질형성세포에서 인터페론 자극 유전자(ISG) 발현을 유도할 수 있는 것을 나타낸다. 68 및 72시간 동안 5% CO<sub>2</sub>를 함유하는 가습화된 대기에서 37°C에서 HPV 타입 18로부터의 E6 및 E7을 발현하는 각질형성세포에 배지 단독, 배지 + 0.1% DMSO, 10 μM의 각각의 JAK/Stat 활성제(JAK/Stat 활성제(Ex. 1, 2, 11, 및 89[비활성화]))를 함유하는 배지, 또는 100 U/mL의 IFN-알파 재조합 단백질을 함유하는 배지를 함유하는 배지를 삼중으로 처리하였다. 인큐베이션 종료시, RNA 분리를 위해 세포를 수거하였다. JAK/Stat 활성제(Ex. 1, 2, 및 11) 처리 8 및 72시간 후의 유전자 발현 분석은 RHE에서의 IFN알파(도 12)와 유사한 MX1, OAS2, 및 IL-6을 포함하는 ISG 발현의 유의한 상향조절(> 100배)을 도 13-15에서 나타낸다. JAK/STAT 활성제 검정에서 음성이었던 밀접하게 관련된 유사체 Ex. 89를 본 실험에서 음성 대조군으로 사용하였다. 이들 결과는 JAK/STAT 활성제가 E6 및 E7에 의한 ISG 억제를 극복할 수 있고, 인간 유두종바이러스 감염, 및 이에 의해, 예를 들어, 사마귀의 치료에 대한 잠재적 치료 효과를 갖는 것을 암시한다.

#### 실시예 45

##### 정제 제형

[1273] 하기 성분을 충분히 혼합하고, 단일한 스코어링된(scored) 정제로 압착하였다.

	성분	정제 당 양(mg)
[1275]	화합물	400
[1276]	옥수수전분	50
[1277]	크로스카르멜로스 소듐	25
[1278]	락토스	120
[1279]	마그네슘 스테아레이트	5

#### 실시예 46

##### 캡슐 제형

[1282] 하기 성분을 충분히 혼합하고, 경질-껍질 젤라틴 캡슐에 로딩하였다.

[1283]	성분	캡슐 당 양(mg)
[1284]	화합물	200
[1285]	락토스, 분무-건조	148
[1286]	마그네슘 스테아레이트	2

실시예 47

## 현탁액 제형

하기 성분을 혼합하여 경구 투여용 현탁액을 형성시켰다.

[1290]	성분	양
[1291]	화합물	1.0 g
[1292]	푸마르산	0.5 g
[1293]	소듐 클로라이드	2.0 g
[1294]	메틸 파라벤	0.15 g
[1295]	프로필 파라벤	0.05 g
[1296]	과립화된 당	25.0 g
[1297]	소르비톨(70% 용액)	13.00 g
[1298]	Veegum K(Vanderbilt Co.)	1.0 g
[1299]	착향제	0.035 mL
[1300]	착색제	0.5 mg
[1301]	증류수	100 mL까지 q.s.(충분한 양)

실시예 48

## 주사용 제형

하기 성분을 혼합하여 주사용 제형을 형성시켰다.

[1305]	성분	양
[1306]	화합물	0.2 mg-20 mg
[1307]	소듐 아세테이트 완충액,	0.4 M 2.0 mL
[1308]	HCl(1N) 또는 NaOH(1N)	적절한 pH로 q.s.
[1309]	물(증류, 멸균)	20 mL까지 q.s.

실시예 49

## 좌약 제형

전체 중량 2.5 g의 좌약을 화합물과 Witepsol® H-15(포화된 식물성 지방산의 트리글리세라이드; Riches-Nelson, Inc., New York)를 혼합하여 제조하였고, 이는 하기 조성을 가졌다:

[1313]	성분	양
[1314]	화합물	500 mg
[1315]	Witepsol® H-15	균형

실시예 50

## 국소 제형

[1318] 하기 성분을 피부 사마귀로의 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 피부과 제형으로 혼합하였다.

	<u>성분</u>	<u>도포 당 양(%)</u>
[1319]	화합물(Ex. 2)	0.05%
[1320]	프로필렌 글리콜	10.0%
[1321]	미정질 왁스	10.0%
[1322]	세토스테아릴 알코올	2.0%
[1323]	액체 파라핀	32.5%
[1324]	이소프로필 미리스테이트	7.5%
[1325]	*Arlace <sup>TM</sup> 165	2.0%
[1326]	소르비탄 모노스테아레이트	1.0%
[1327]	디메티콘 360	2.5%
[1328]	이미드우레아	0.2%
[1329]	이염기 소듐 포스페이트	0.06%
[1330]	시트르산, 수화	0.05%
[1331]	정제수	100.0%까지

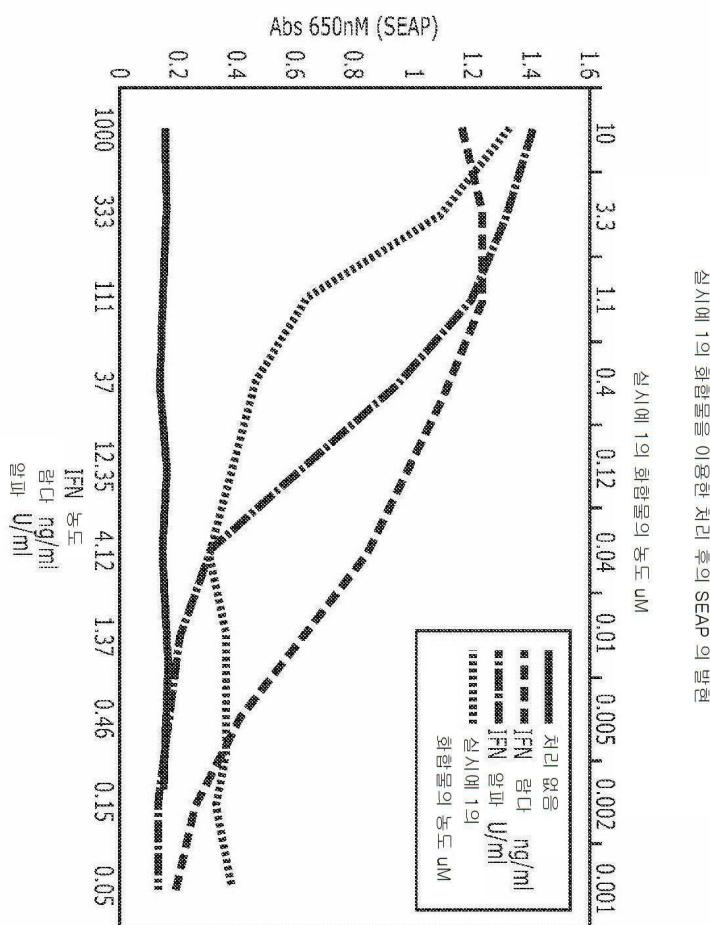
[1333] [\*글리세릴 스테아레이트 및 PEG 100 스테아레이트]

[1334] 본 발명은 일부 구체예를 참조로 하여 상기 제시되고 기재되었으나, 당업자는 상술된 특정 구체예가 단지 본 발명의 예시임을 용이하게 인지할 것이다. 다양한 변형이 본 발명의 사상으로부터 벗어남이 없이 이루어질 수 있음이 이해되어야 한다.

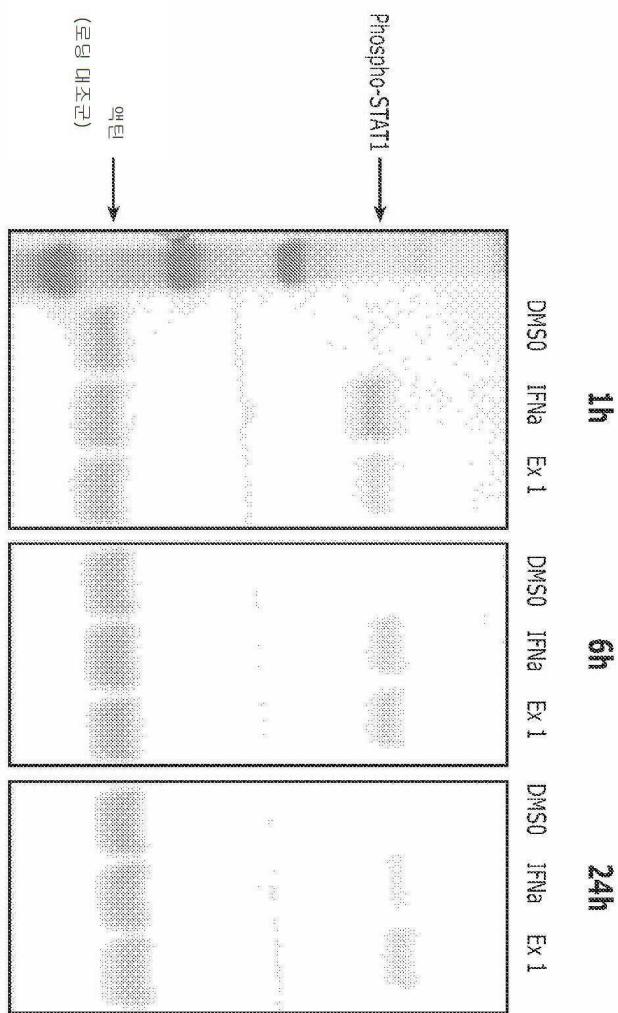
[1335] 예를 들어, 청구항 구성 목적을 위해, 하기에 기재되는 청구항은 청구항의 문자상의 어법보다 협소한 어떠한 방식으로는 해석되는 것으로 의도되지 않고, 이에 따라 명세서로부터의 예시적 구체예가 청구항으로 해석되는 것으로 의도되지 않는다. 따라서, 본 발명은 예시로 기재된 것이며, 청구항의 범위에 대해 제한되는 것이 아님이 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명은 하기 청구항에 의해서만 제한된다. 본 출원에 인용된 모든 간행물, 발행된 특허, 특히 출원, 서적 및 저널 기사는 이들의 전체내용이 참조로서 본원에 각각 포함된다.

## 도면

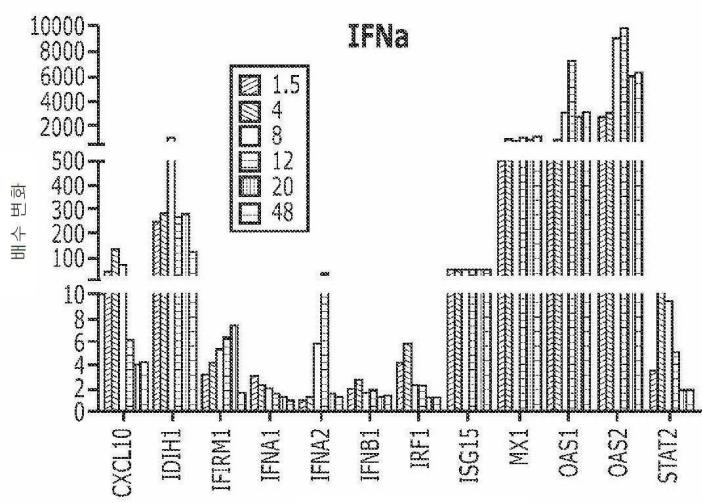
## 도면1



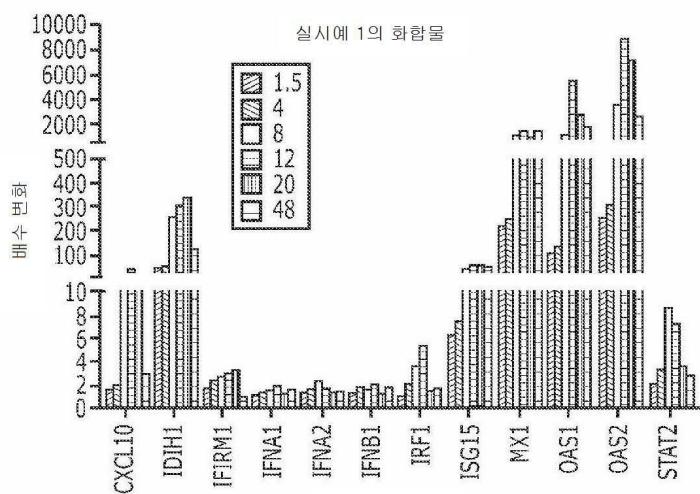
## 도면2



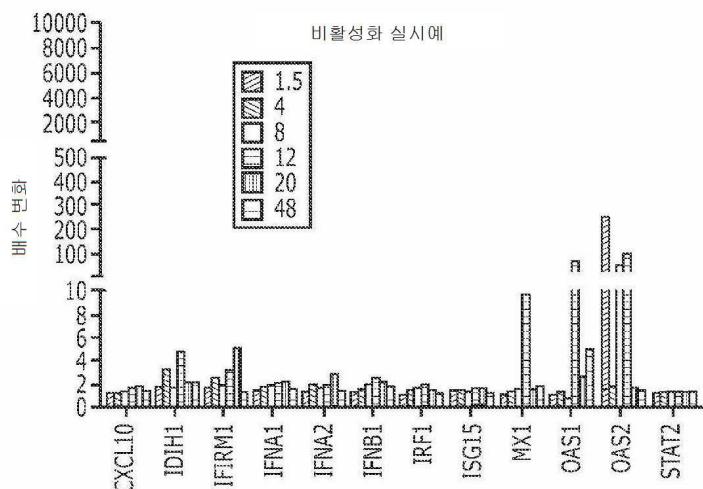
## 도면3a



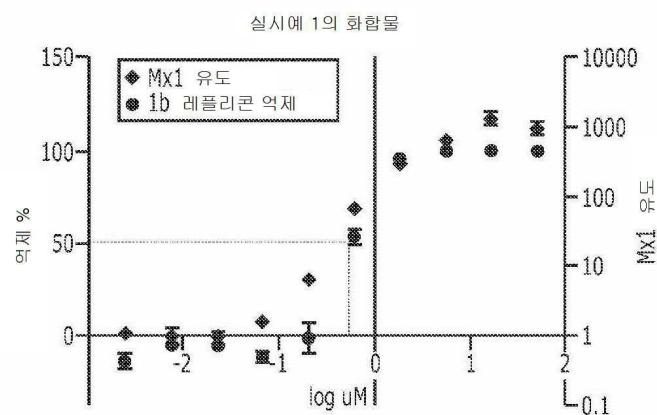
## 도면3b



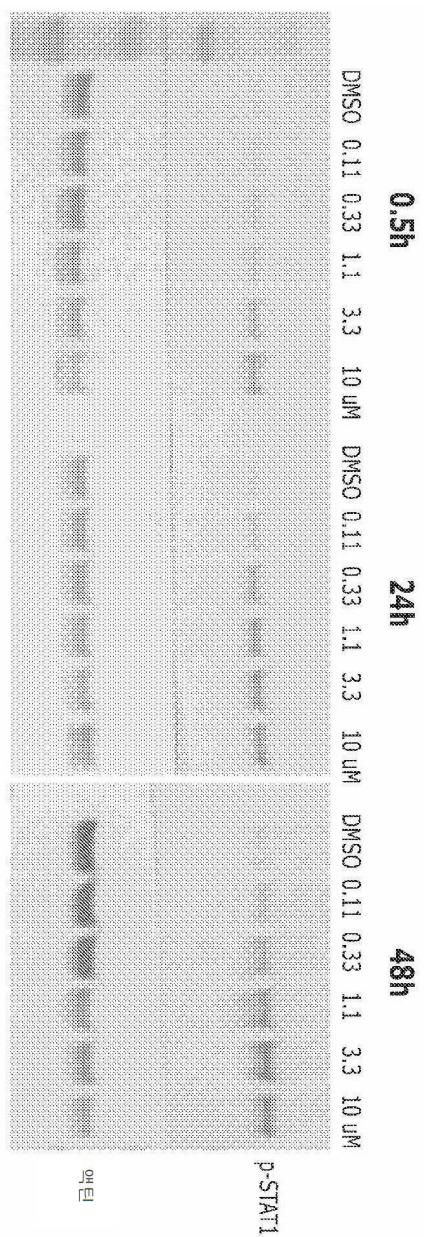
## 도면3c



## 도면4a



도면4b

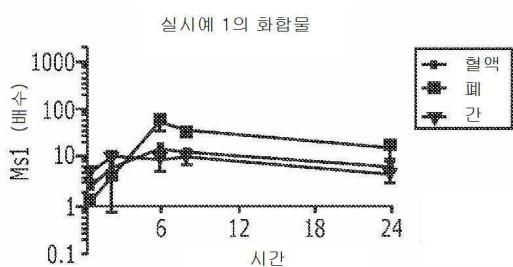


## 도면5

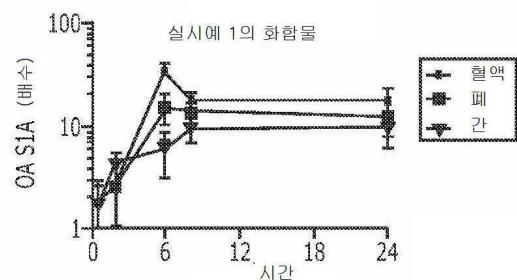
siRNA 데이터

	유전자	KD 효율 (%)	DMSO에 비한 억제 %		
			IFN $\alpha$	IFN $\gamma$	실시예 1의 화합물
수용체	IFNAR1	80	80.1	99.5	99.4
	IFNAR2	73	91.9	99.5	96.6
	IFNLR1	56	98.9	99.5	99.3
	IL10B	87	97.5	99.4	98.6
	IFNGR1	61	98.6	70.2	99.2
	IFNGR2	89	98.3	94.5	98.8
JAKs	JAK1	84	79.1	76.4	0.0
	JAK2	60	98.8	65.3	99.3
	Tyk2	75	71.3	99.6	99.3
	JAK3	검출되지 않음	98.6	99.7	99.2
STATs	STAT1	89	98.8	91.0	97.8
	STAT2	80	32.9	99.4	50.9
	IRR	-	99.1	99.6	99.4

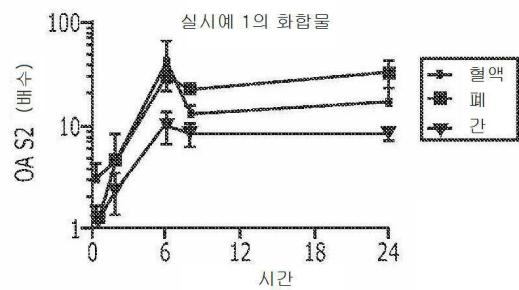
## 도면6aa



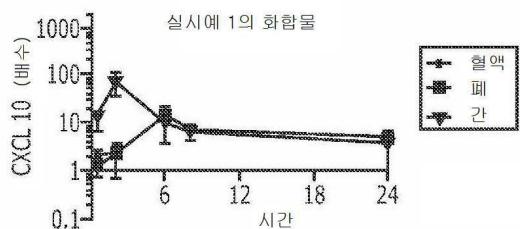
## 도면6ab



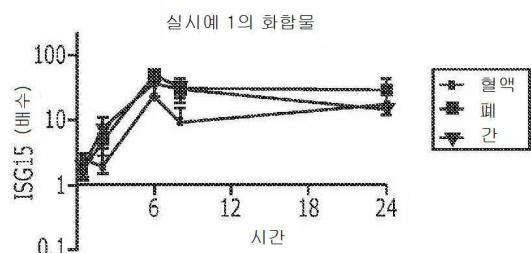
## 도면6ac



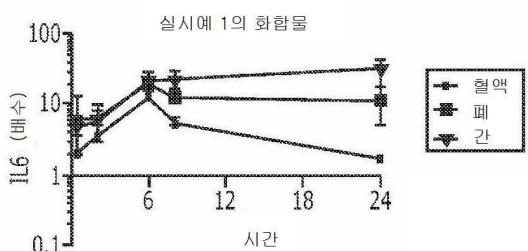
## 도면6ad



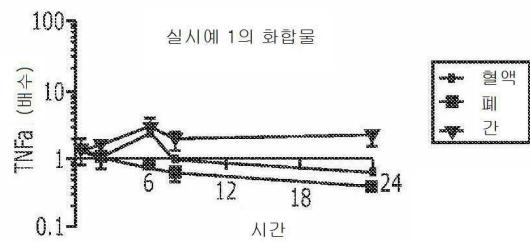
## 도면6ae



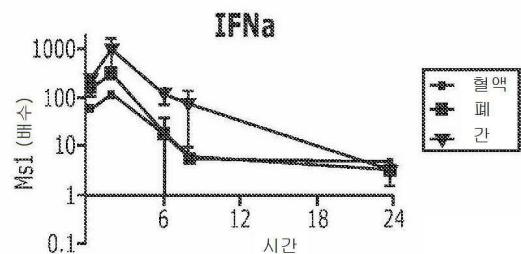
## 도면6af



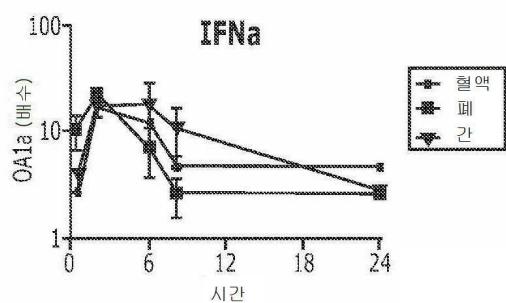
## 도면6ag



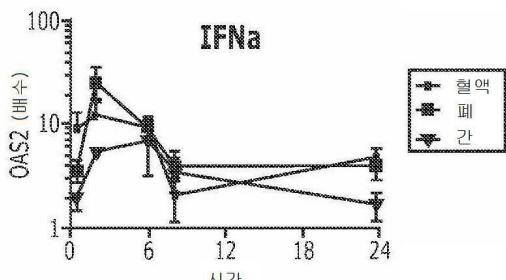
## 도면6ba



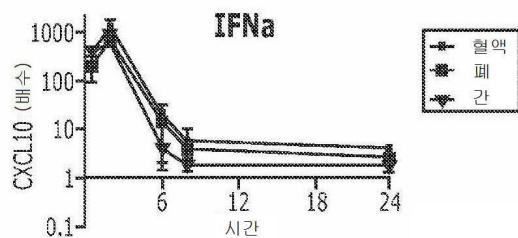
## 도면6bb



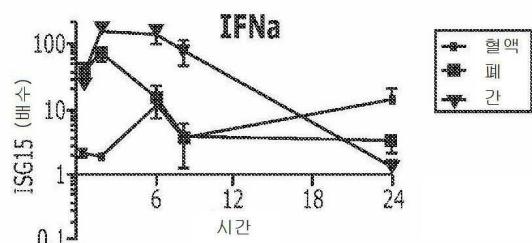
## 도면6bc



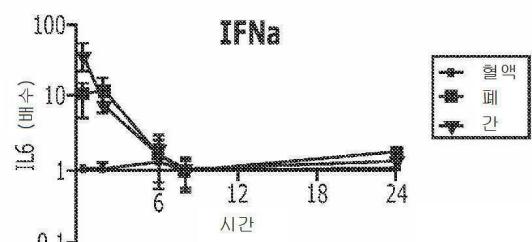
도면6bd



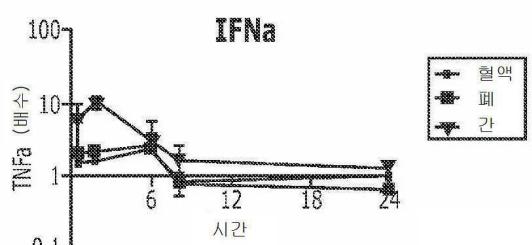
도면6be



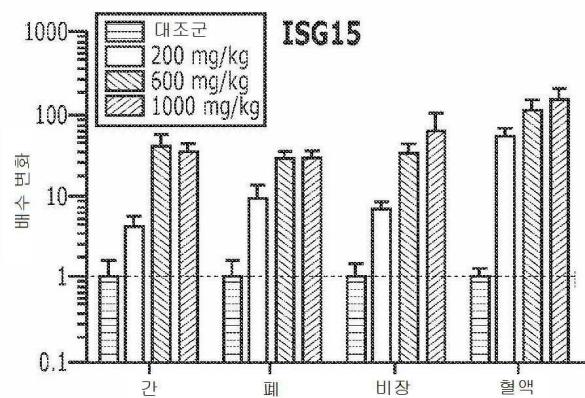
도면6bf



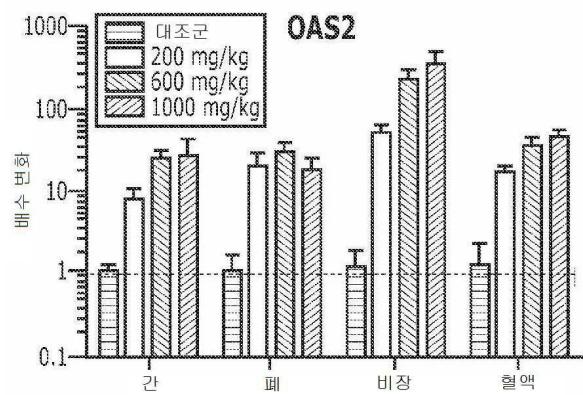
도면6bg



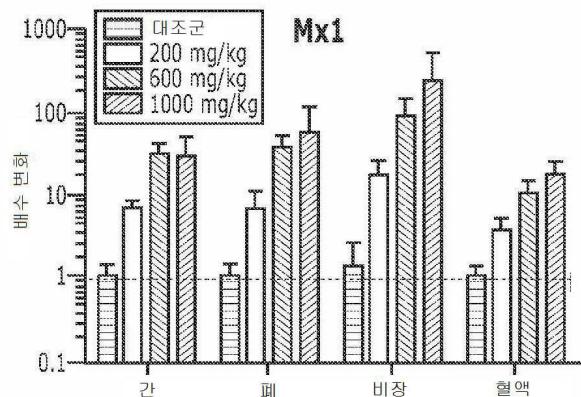
도면7a

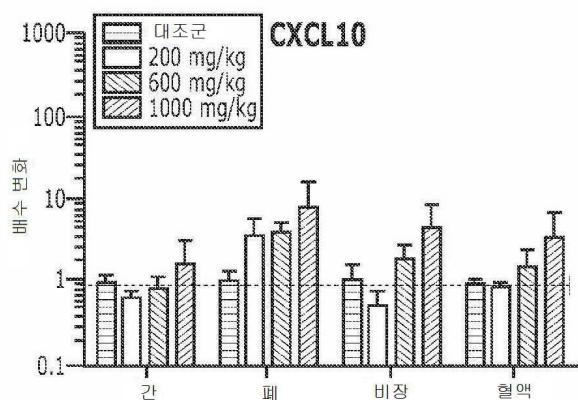


도면7b



도면7c

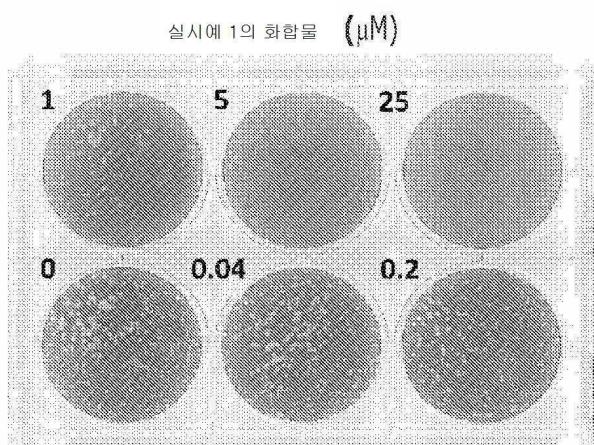


**도면7d****도면8**

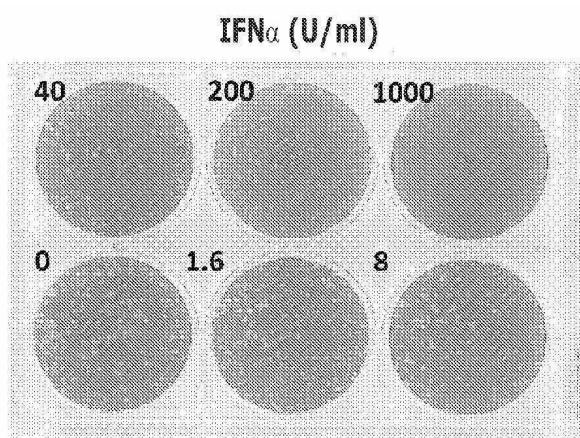
	세포 유형	EC50
HCV	Huh7	0.1 μm
HIV	PBMC	1.0 μm
EMCV	293T	> 10 μm
RSV	Hep-2	> 5 μm
HSV-1	US02	> 2 μm
록사카 B1	MRC-3	0.2 μm
리노바이러스	HeLa-Ohio	0.5 μm
BVDV (레플리콘)	Huh7	1 μm
YFV	HeLa	0.31 μm
로타바이러스	Vero	0.18 μm
홍역 바이러스	HeLa	> 6 μm

HCV (C형 간염 바이러스), HIV (인간 면역결핍 바이러스), EMCV (뇌심근염 바이러스), RSV (호흡기 세포융합 바이러스), HSV-1 (단순 헤르페스 바이러스), BVDV (소 바이러스 설사 바이러스), YFV (황열병 바이러스)

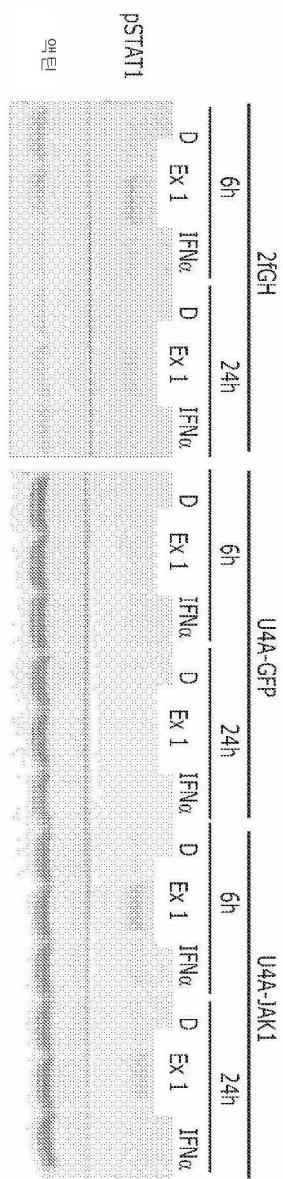
도면9a



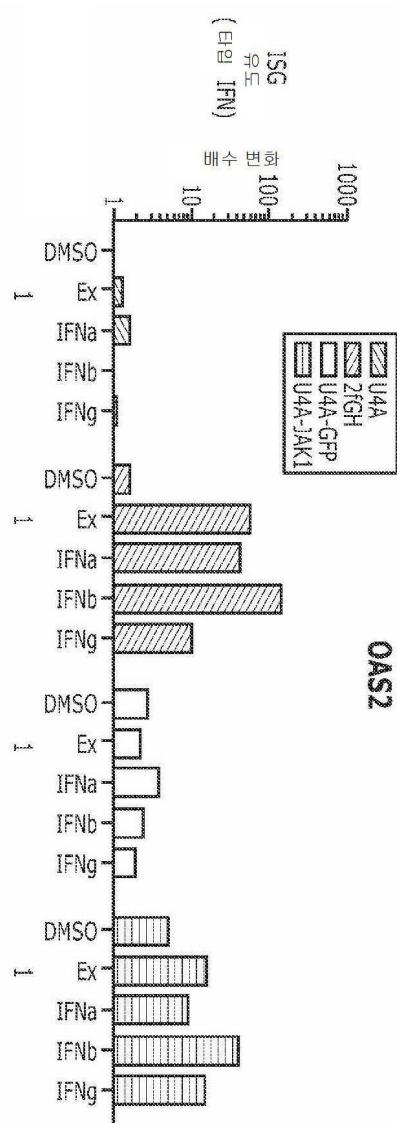
도면9b



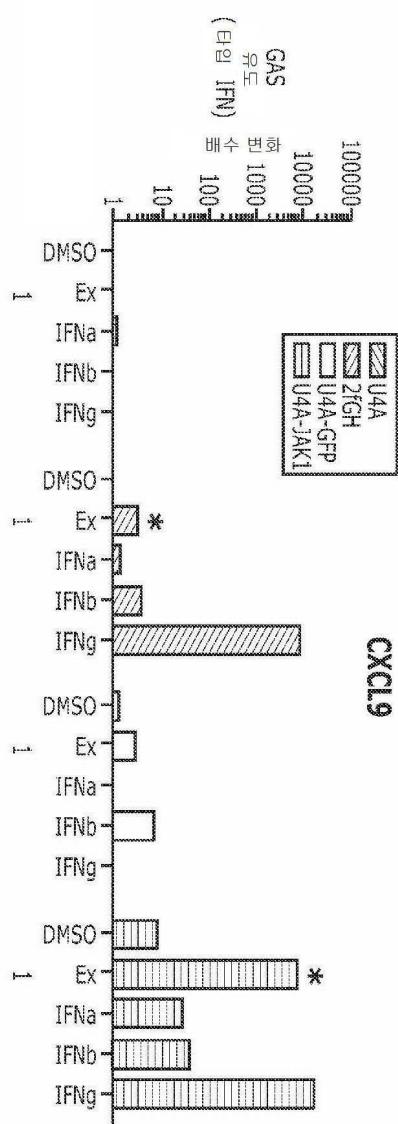
도면10a



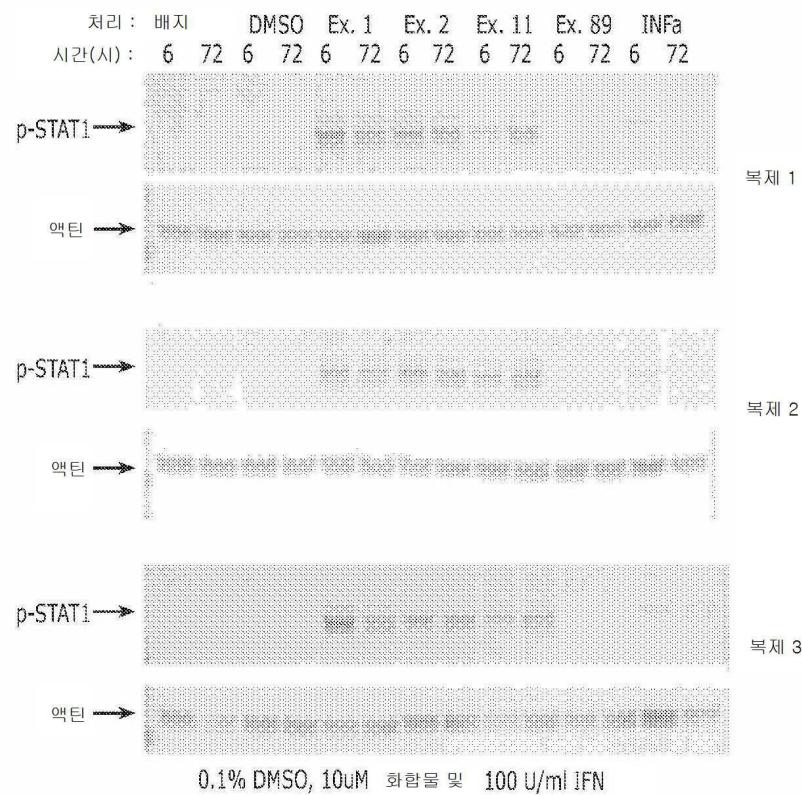
## 도면10ba



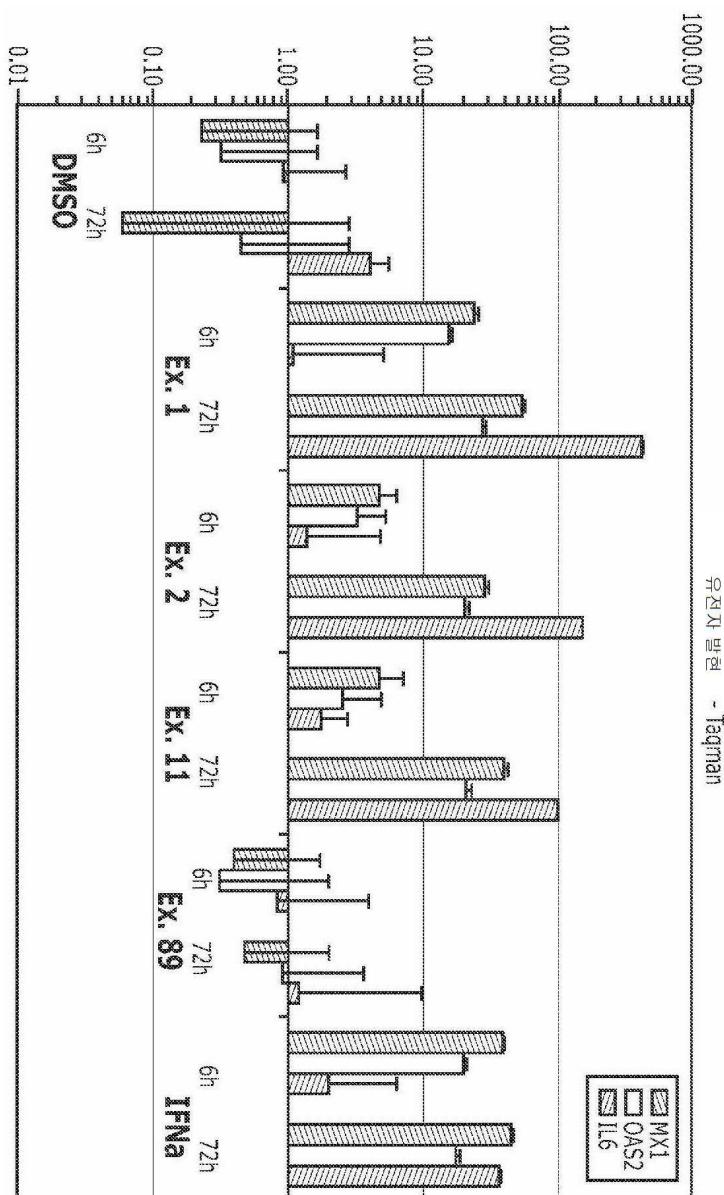
## 도면10bb



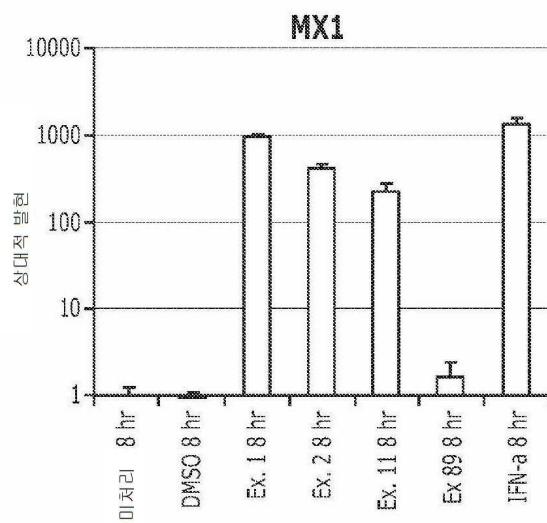
## 도면11



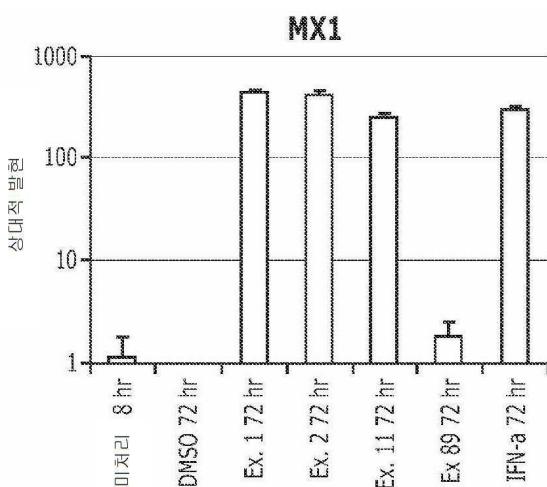
도면12



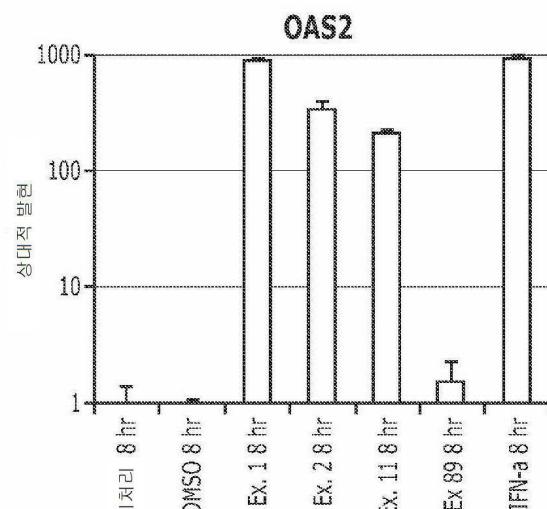
도면13a



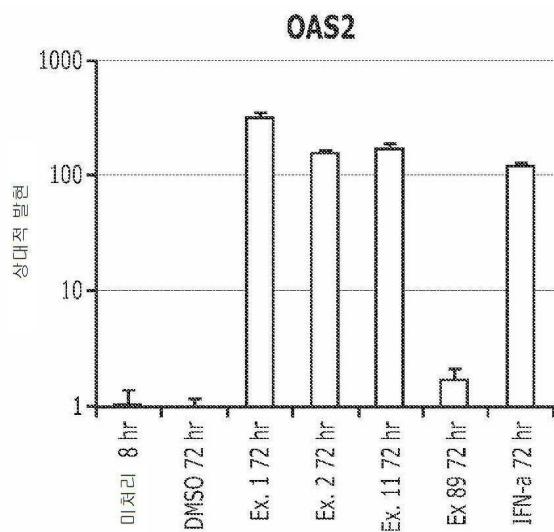
도면13b



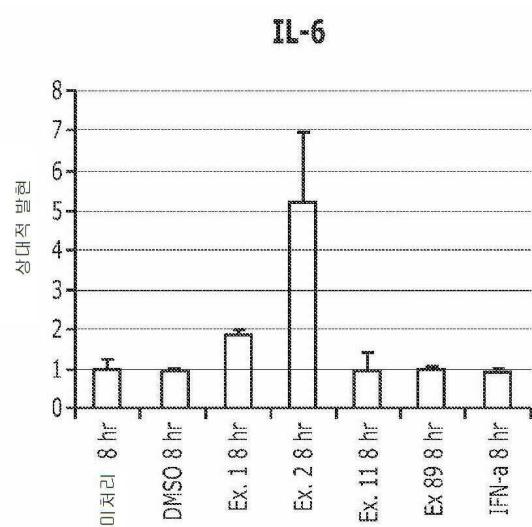
도면14a



도면14b



도면15a



도면15b

