



등록특허 10-2186851



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년12월07일

(11) 등록번호 10-2186851

(24) 등록일자 2020년11월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 239/26* (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)  
*A61P 31/04* (2006.01) *C07D 239/42* (2006.01)  
*C07D 405/14* (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7029515
- (22) 출원일자(국제) 2013년04월30일  
 심사청구일자 2018년04월27일
- (85) 번역문제출일자 2014년10월21일
- (65) 공개번호 10-2015-0003749
- (43) 공개일자 2015년01월09일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2013/058980
- (87) 국제공개번호 WO 2013/164337  
 국제공개일자 2013년11월07일

(30) 우선권주장  
 12166140.9 2012년04월30일  
 유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문현  
 US6887870 B1  
 WO2011073378 A1

전체 청구항 수 : 총 20 항

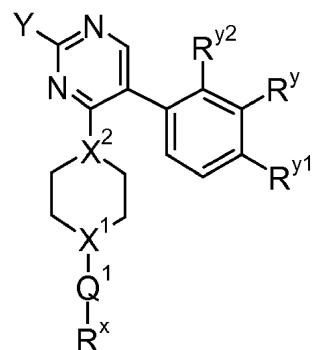
심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 세균성 질병 치료용 피리미딘 유도체

### (57) 요 약

본 발명은 화학식 I의 신규한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[화학식 I]



상기 식에서, 기호들은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

청구된 화합물은 세균성 감염의 치료에 유용하다. 또한, 약제학적으로 허용되는 담체, 및 활성 성분으로서 치료 학적 유효량의 청구된 화합물을 포함하는 조성물, 세균성 감염의 치료용 약제를 제조하기 위한 청구된 화합물 또는 조성물의 용도 및 청구된 화합물의 제조 방법이 청구된다.

(72) 발명자

더블릿 프레드릭 마르크 모리스

프랑스 애프-76230 이스노우빌 루트 드 뉴샤텔  
1646

포턴 제롬 미셸 클로드

프랑스 애프-27460 이고빌 뤼 테 아카시아스 22

루니스 나세르

벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센  
인페셔스 디지즈 비브이비에이

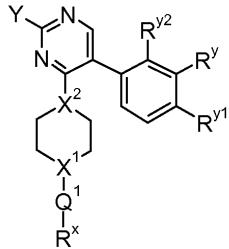
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

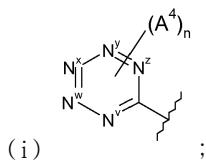
하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 세균성 감염(bacterial infection)의 치료용 약제:

[화학식 I]



상기 식에서,

Y는



(ii)  $-CF_3$ ;

(iii)  $-N(C_{1-6}$  알킬 $)_2$ ; 또는

(iv)  $C_{3-6}$  사이클로알킬;을 나타내며;

$N^v$ ,  $N^w$ ,  $N^x$ ,  $N^y$  및  $N^z$ 는 독립적으로  $-N=$  또는  $-C(H)=$ 를 나타내지만,  $N^v$ ,  $N^w$ ,  $N^x$ ,  $N^y$  및  $N^z$  중 최대 3개만이  $-N=$ 을 나타낼 수 있고;

n은 0, 1 또는 2를 나타내고;

$X^1$  및  $X^2$ 는 독립적으로  $-N-$  또는  $-C(H)-$ 를 나타내며;

$X^1$ 이  $-N-$ 을 나타내는 경우,  $Q^1$ 은 직접 결합,  $-C(O)-$  또는  $-S(O)_2-$ 를 나타내고;

$X^1$ 이  $-C(H)-$ 를 나타내는 경우,  $Q^1$ 은 직접 결합 또는  $-N(R^z)-$ 를 나타내며;

$R^z$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬을 나타내고;

$R^x$ 는  $C_{1-6}$  알킬( $=O$  및  $A^1$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨), 아릴 또는 헤테로아릴(상기 아릴 및 헤�테로아릴은  $A^2$  및  $A^3$ 으로부터 각각 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

$R^y$ ,  $R^{y1}$  및  $R^{y2}$ 는 독립적으로 수소, 할로,  $-CN$ ,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{11})(R^{12})$  또는  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  및  $A^4$ 는 독립적으로 할로,  $-CN$ ,  $-OR^1$ ,  $-S(O)_{0-2}C_{1-3}$ 알킬,  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로 치환체에 의해 선

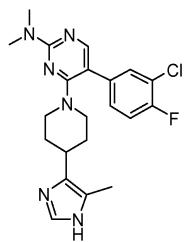
택적으로 치환됨), 헤테로사이클로알킬( $C_{1-3}$  알킬 및 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨), 아릴 또는 헤�테로아릴(상기 아릴 및 헤�테로아릴은  $B^1$  및  $B^2$ 로부터 각각 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내며;

각각의  $R^1$  및  $R^{10}$ 은 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로 치환체에 의해 선택적으로 치환됨), 아릴 또는 헤�테로아릴(상기 아릴 및 헤�테로아릴은 할로,  $C_{1-3}$  알킬 및  $-O-C_{1-3}$  알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

$R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬을 나타내고;

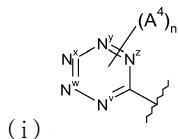
$B^1$  및  $B^2$ 는 독립적으로 할로,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환됨),  $-OH$  또는  $-O-C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내되,

단 상기 화합물은 하기의 것이 아니다:



### 청구항 2

제1항에 있어서, Y가

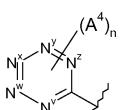


(상기에서,  $N^v$ ,  $N^w$ ,  $N^x$ ,  $N^y$ ,  $N^z$ ,  $A^4$  및 n은 제1항에 정의된 바와 같음);

(ii)  $-CF_3$ ; 또는

(iii)  $C_{3-6}$  사이클로알킬;을 나타내는, 약제.

### 청구항 3



제1항에 있어서, 구조

$N^v$ ,  $N^w$ ,  $N^x$ ,  $N^y$  및  $N^z$  중 0개, 1개 또는 2개는  $-N=$ 을 나타내고, 다른 것들은  $-C(H)=$ 를 나타내고;

$N^v$ ,  $N^w$ ,  $N^x$ ,  $N^y$  및  $N^z$  중 2개가  $-N=$ 을 나타내는 경우, 이때 이는  $N^w$  및  $N^y$ 이고(따라서, 5-페리미디닐 기를 형성하고);

n은 0, 1 또는 2를 나타내고;

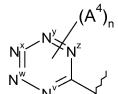
$A^4$ (이는, 상기 구조의 고리의 탄소 원자들 중 어느 것 상에도 존재할 수 있음)는 할로,  $-CN$ , 또는  $-OC_{1-3}$  알킬을 나타내는, 약제.

**청구항 4**

제1항에 있어서, Y가, A<sup>4</sup>로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된, 피리미디닐, 페닐 또는 피리딜을 나타내는, 약제.

**청구항 5**

제1항에 있어서, A<sup>1</sup>이 할로, -CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, 아릴(B<sup>1</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨), 헤테로아릴(B<sup>2</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨) 또는 -OR<sup>1</sup>을 나타내는, 약제.

**청구항 6**

제1항에 있어서, Y가 .인, 약제.

**청구항 7**

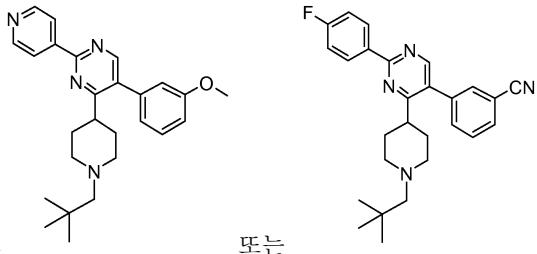
제1항에 있어서, X<sup>1</sup>이 -N-을 나타내고, Q<sup>1</sup>이 직접 결합을 나타내는, 약제.

**청구항 8**

제1항에 있어서, R<sup>x</sup>가 C<sub>1-6</sub> 알킬(=O 또는 A<sup>1</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내는, 약제.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 상기 화합물이



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 세균성 감염이 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)에 의해 야기되는 것인, 약제.

**청구항 11**

약제학적으로 허용되는 담체, 및 활성 성분으로서 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 정의된 화합물의 치료학적 유효량을 포함하는, 세균성 감염(bacterial infection)의 치료용 약제학적 조성물.

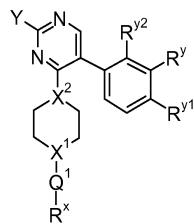
**청구항 12**

제11항에 있어서, 세균성 감염이 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)에 의해 야기되는 것인, 약제학적 조성물.

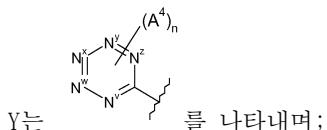
**청구항 13**

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



상기 식에서,



Y는

$N^v$ ,  $N^w$ ,  $N^x$ ,  $N^y$  및  $N^z$  중 0개 또는 1개는  $-N-$ 을 나타내고, 다른 것들은  $-C(H)=$ 를 나타내고;

n은 0 또는 1을 나타내고;

$X^1$  및  $X^2$ 는 독립적으로  $-N-$  또는  $-C(H)-$ 를 나타내며;

$X^1$ 이  $-N-$ 을 나타내는 경우,  $Q^1$ 은 직접 결합을 나타내고;

$X^1$ 이  $-C(H)-$ 를 나타내는 경우,  $Q^1$ 은 직접 결합 또는  $-N(R^z)-$ 를 나타내며;

$R^z$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬을 나타내고;

$R^x$ 는  $C_{1-6}$  알킬(=0 및  $A^1$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨), 아릴 또는 헤테로아릴(상기 아릴 및 헤테로아릴은  $A^2$  및  $A^3$ 으로부터 각각 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

$R^y$ ,  $R^{y1}$  및  $R^{y2}$ 는 독립적으로 수소, 할로,  $-CN$ ,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{11})(R^{12})$  또는  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

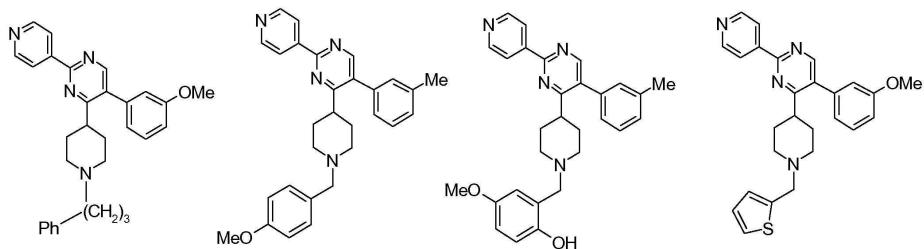
$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  및  $A^4$ 는 독립적으로 할로,  $-CN$ ,  $-OR^1$ ,  $-S(O)_{0-2}C_{1-3}$ 알킬,  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로 치환체에 의해 선택적으로 치환됨), 헤테로사이클로알킬( $C_{1-3}$  알킬 및 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨), 아릴 또는 헤테로아릴(상기 아릴 및 헤테로아릴은 할로,  $C_{1-3}$  알킬 및  $-O-C_{1-3}$  알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내며;

각각의  $R^1$  및  $R^{10}$ 은 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로 치환체에 의해 선택적으로 치환됨), 아릴 또는 헤테로아릴(상기 아릴 및 헤테로아릴은 할로,  $C_{1-3}$  알킬 및  $-O-C_{1-3}$  알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

$R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬을 나타내고;

$B^1$  및  $B^2$ 는 독립적으로 할로,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환됨),  $-OH$  또는  $-O-C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로 원자에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내되,

단 상기 화합물은 하기의 것들이 아니다:

**청구항 14**

제13항에 있어서,

$X^1$ 이  $-N-$ 을 나타내고/내거나;

$X^2$ 가  $-C(H)-$ 를 나타내고/내거나;

$R^x$ 가  $C_{1-6}$  알킬(=O 및  $A^1$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고/내거나;

$A^4$ 가 할로,  $-CN$  또는  $-OC_{1-3}$  알킬을 나타내고/내거나;

$A^1$ 이 할로,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $-OR^1$ 을 나타내고/내거나;

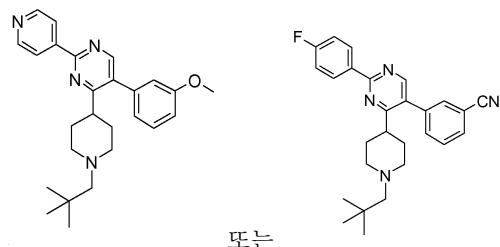
$R^y$ ,  $R^{y1}$  및  $R^{y2}$  모두 수소를 나타내거나, 또는  $R^y$ ,  $R^{y1}$  및  $R^{y2}$  중 적어도 하나는 수소 이외의 치환체를 나타내고 다른 것들은 수소를 나타내고/내거나;

$R^y$ 가 수소 이외인 경우, 이는 할로,  $-OCH_3$  또는  $-CN$ 을 나타내고/내거나;

$R^1$ 이 수소를 나타내는, 화합물.

**청구항 15**

제13항에 있어서, 상기 화합물이



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물.

**청구항 16**

약제학적으로 허용되는 담체, 및 활성 성분으로서 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 정의된 화합물의 치료학적 유효량을 포함하는, 세균성 감염(bacterial infection)의 치료용 약제학적 조성물.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 세균성 감염이 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)에 의해 야기되는 것인, 약제학적 조성물.

**청구항 18**

(a) 제1항 내지 제9항 및 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 정의된 화합물과 (b) 하나 이상의 다른 항세균제

(antibacterial agent)의 병용물.

### 청구항 19

세균성 감염(bacterial infection)의 치료에서 동시, 별개 또는 순차 사용을 위한 병용 제제로서, (a) 제1항 내지 제9항 및 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 정의된 화합물 및 (b) 하나 이상의 다른 항세균제(antibacterial agent)를 함유하는, 제품.

### 청구항 20

제1항 내지 제9항 및 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법으로서,

(i)  $X^1\circ$  -N-을 나타내는 화학식 I의 화합물의 경우, 하기 화학식 II의 화합물과,

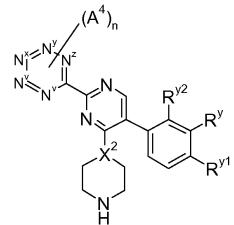
(a) 하기 화학식 III의 화합물과의 반응, 또는

(b)  $Q^1$ 이 직접 결합을 나타내고,  $R^x$ 가  $Q^1$ 에 부착된  $-CH_2-R^{xx}$  기기를 나타내는 화학식 I의 화합물의 경우에는, 하기 화학식 IV의 화합물과의 반응;

(ii)  $X^2$ 가 -N-을 나타내는 화학식 I의 화합물의 경우, 하기 화학식 V의 화합물과 하기 화학식 VI의 화합물과의 반응; 또는

(iv) 하기 화학식 VII의 화합물과 하기 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 유도체와의 반응;을 포함하는, 방법:

[화학식 II]



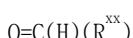
(상기 식에서,  $N^v$ ,  $N^w$ ,  $N^x$ ,  $N^y$ ,  $N^z$ ,  $X^2$ ,  $R^y$ ,  $R^{y1}$ ,  $R^{y2}$ ,  $A^4$  및  $n$ 은 제1항에 정의된 바와 같음)

[화학식 III]



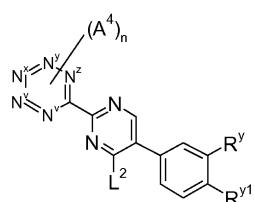
(상기 식에서,  $L^1$ 은 이탈기를 나타내고,  $Q^1$  및  $R^x$ 는 제1항에 정의된 바와 같음);

[화학식 IV]



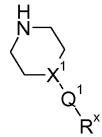
(상기 식에서,  $R^{xx}$ 는  $R^x$ 에 대응하는 기에서  $-CH_2-$ 를 뺀 부분(moiety)이고, 여기서  $R^x$ 는 제1항에 정의된 바와 같음);

[화학식 V]



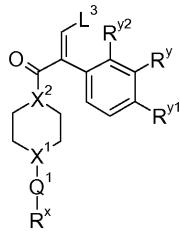
(상기 식에서,  $N^v$ ,  $N^w$ ,  $N^x$ ,  $N^y$ ,  $N^z$ ,  $R^y$ ,  $R^{y1}$ ,  $A^4$  및  $n$ 은 제1항에 정의된 바와 같고,  $L^2$ 는 이탈기를 나타냄)

[화학식 VI]



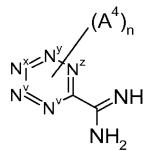
(상기 식에서,  $X^1$ ,  $Q^1$  및  $R^x$ 는 제1항에 정의된 바와 같음)

[화학식 VII]



(상기 식에서,  $R^y$ ,  $R^{y1}$ ,  $R^{y2}$ ,  $Q^1$ ,  $R^x$ ,  $X^1$  및  $X^2$ 는 제1항에 정의된 바와 같고,  $L^3$ 은 이탈기를 나타냄)

[화학식 VIII]



(상기 식에서,  $N^v$ ,  $N^w$ ,  $N^x$ ,  $N^y$ ,  $N^z$ ,  $A^4$  및  $n$ 은 제1항에 정의된 바와 같음).

## 청구항 21

삭제

## 청구항 22

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 세균성 질병, 특히 소정 비-미코박테리움, 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)에 의해 야기된 질병의 치료에 유용한 화합물에 관한 것이다. 본 화합물은 임의의 포유류(예를 들어, 사람 또는 동물)에 유용할 수 있다. 또한, 본 발명은 신규한 화합물, 조성물, 방법 및 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 세균성 감염이 전세계적으로 유행하고 있으며, 세균성 감염을 치료하는 화합물에 대한 필요성이 높다. 현존하는 몇몇 알려진 유형/균주의 세균이 있으며, 의료 분야에서의 특정 목적은 소정 유형/균주의 세균에 대해 선택적으로 활성인 화합물을 찾는 것이다.

[0003] 이미 비-미코박테리아에 대한 활성을 갖는 것으로 알려진 몇몇 약물이 있지만, 특히 세균은 소정 화합물/약물에 대해 내성을 가질 수 있기 때문에, 그러한 화합물에 대한 필요성이 남아 있다. 소정 유형/균주의 세균에 대한 선택적 활성을 갖는 화합물은 명백히 유리할 것인데, 예를 들어 이들 화합물은 이러한 세균이 다른 균주의 세균

에 대해 내성을 증가시키지 못한다는 이점을 가질 수 있다.

[0004] 실제로, 본 발명의 목적은 특정 비-미코박테리움, 구체적으로 스태필로코쿠스 아우레우스에 대한 선택적 활성을 갖는 화합물을 제공하는 것이다.

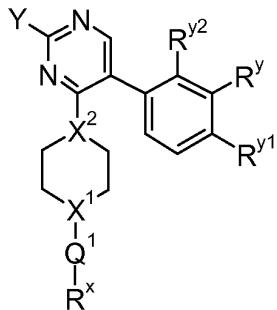
[0005] 소정 피리미딘 화합물이 공개적으로 입수 가능하거나 화학 초록 서비스(Chemical Abstracts Service)를 통해 개시되어 왔지만, 이러한 화합물은 어떠한 특정 용도가 부여되어 있지 않았다. 국제 특허 출원 WO 2005/070899 및 미국 특허 출원 US 2005/182073 둘 모두는 유해한 유기체(예를 들어, 식물을 공격하는 유기체)를 방제하는데 유용할 수 있는 소정 피리미딘을 개시한다. 국제 특허 출원 WO 2003/077656은 항세균제로서 유용할 수 있는 소정 피리미딘을 개시한다. 이들 문현은 단지 소정 유형의 피리미딘을 개시한다.

[0006] 미국 특허 US 6 887 870 B1은 나이트륨/양성자 교환 억제제로서의 다양한 화합물을 개시하지만, 이러한 화합물을 세균성 감염의 치료용으로 개시하지는 않는다. 국제 특허 출원 WO 2011/073378, WO 2011/060976 및 WO 2011/061214는 항세균제로서 사용하기 위한 소정 화합물을 명백히 개시하지만, 이들 문현은 단지 제한된 범위의 화합물을 개시한다.

### 발명의 내용

[0007] 약제/의약품으로서 사용하기 위한, 하기에 나타낸 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 혼용되는 염이 제공된다:

[화학식 I]

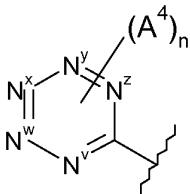


[0009]

[0010] 상기 식에서,

[0011] Y는

[0012] (i)



[0013]

;

[0014] (ii) -CF<sub>3</sub>;

[0015] (iii) -N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>(예를 들어, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 또는

[0016] (iv) C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필)을 나타내며;

[0017]

N<sup>v</sup>, N<sup>w</sup>, N<sup>x</sup>, N<sup>y</sup> 및 N<sup>z</sup>는 독립적으로 -N= 또는 -C(H)= (또는 -C(A<sup>4</sup>)=)를 나타내지만, N<sup>v</sup>, N<sup>w</sup>, N<sup>x</sup>, N<sup>y</sup> 및 N<sup>z</sup> 중 최대 3개만이 -N=을 나타낼 수 있고;

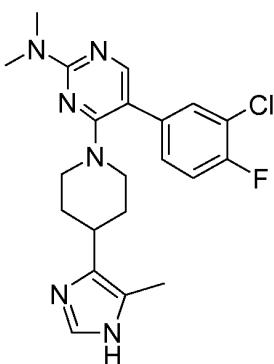
[0018]

n은 0, 1 또는 2를 나타내고(그러나 바람직하게는 0을 나타내고);

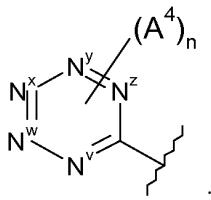
[0019]

X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>는 독립적으로 -N- 또는 -C(H)-를 나타내며;

- [0020]  $X^1$ 이  $-N-$ 을 나타내는 경우,  $Q^1$ 은 직접 결합,  $-C(O)-$  또는  $-S(O)_2-$ 를 나타내고;
- [0021]  $X^1$ 이  $-C(H)-$ 를 나타내는 경우,  $Q^1$ 은 직접 결합 또는  $-N(R^z)-$ 를 나타내며;
- [0022]  $R^z$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬을 나타내고;
- [0023]  $R^x$ 는  $C_{1-6}$  알킬( $=O$  및  $A^1$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨), 아릴 또는 헤테로아릴(뒤쪽의 2개의 기는  $A^2$  및  $A^3$ 으로부터 각각 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고;
- [0024]  $R^y$ ,  $R^{y1}$  및  $R^{y2}$ 는 독립적으로 수소, 할로,  $-CN$ ,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{11})(R^{12})$  또는  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로(예를 들어, 플루오로) 원자에 의해 선택적으로 치환됨)를 나타내고;
- [0025]  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  및  $A^4$ 는 독립적으로 할로,  $-CN$ ,  $-OR^1$ ,  $-S(O)_{0-2}C_{1-3}$ 알킬,  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로 치환체에 의해 선택적으로 치환됨), 헤테로사이클로알킬( $C_{1-3}$  알킬 및 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨), 아릴 또는 헤�테로아릴(뒤쪽의 2개의 기는 할로,  $C_{1-3}$  알킬 및  $-O-C_{1-3}$  알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내며;
- [0026] 각각의  $R^1$  및  $R^{10}$ 은 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로 치환체에 의해 선택적으로 치환됨), 아릴 또는 헤�테로아릴(뒤쪽의 2개의 기는 할로,  $C_{1-3}$  알킬 및  $-O-C_{1-3}$  알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고;
- [0027]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬을 나타내고;
- [0028]  $B^1$  및  $B^2$ 는 독립적으로 할로(예를 들어, 클로로 또는 플루오로),  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로(예를 들어, 플루오로) 원자에 의해 선택적으로 치환됨),  $-OH$  또는  $-O-C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로(예를 들어, 플루오로) 원자에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타낸다.
- [0029] 상기 언급된 화학식 I의 화합물(이는 약제로서 유용함)은 본 명세서에서 "본 발명의 화합물"로 지칭될 수 있다.
- [0030] 언급될 수 있는 본 발명의 화합물에는 앞서 정의된 바와 같은 것들이 포함되지만, (a) 단, 상기 화합물은



- [0031]
- [0032] 이 아니거나; 또는
- [0033] (b) Y가
- [0034] (i)



[0035]

[0036] (ii) -CF<sub>3</sub>; 또는[0037] (iii) C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필)를 나타내는 것들이 포함된다.

[0038] 약제학적으로 허용되는 염에는 산 부가 염 및 염기 부가 염이 포함된다. 이러한 염은 통상의 수단에 의해 형성될 수 있는데, 예를 들어 유리 산 또는 유리 염기 형태의 화학식 I의 화합물을, 선택적으로, 염이 불용성인 용매 중에서 또는 매체 중에서, 적절한 산 또는 염기의 하나 이상의 등가물과 반응시킨 후, 표준 기술을 사용하여(예를 들어, 진공 중에서, 냉동-건조에 의해 또는 여과에 의해) 상기 용매 또는 상기 매체를 제거함으로써 형성될 수 있다. 또한, 염은 염 형태의 본 발명의 화합물의 반대이온을, 예를 들어 적합한 이온 교환 수지를 사용하여 또 다른 반대이온으로 교환시킴으로써 제조될 수 있다.

[0039] 본 발명의 목적을 위하여, 본 발명의 화합물의 용매화물, 전구약물, N-옥사이드 및 임체 이성체가 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0040] 본 발명의 관련 화합물의 "전구약물"이라는 용어는, 경구 또는 비경구 투여 후, 생체내에서 대사되어 실험적으로 검출가능한 양으로, 그리고 사전결정된 시간 내에(예를 들어, 6 내지 24시간의 투약 간격 내에(즉, 일일 1회 내지 4회)) 그 화합물을 형성하는 임의의 화합물을 포함한다. 불확실함을 피하기 위하여, 용어 "비경구" 투여는 경구 투여 이외의 모든 투여 형태를 포함한다.

[0041] 본 발명의 화합물의 전구약물은, 이러한 전구약물이 포유류 대상체에 투여될 때 생체내에서 개질(modification)된 화합물이 절단되도록 하는 방식으로, 본 화합물 상에 존재하는 작용기를 개질함으로써 제조될 수 있다. 개질은 전형적으로 부모 화합물을 전구약물 치환체와 합성함으로써 달성된다. 전구약물에는 본 발명의 화합물 내의 하이드록실, 아미노, 설피드릴, 카르복시 또는 카르보닐 기가, 생체내에서 절단되어 유리 하이드록실, 아미노, 설피드릴, 카르복시 또는 카르보닐 기를 각각 재생할 수 있는 임의의 기에 결합된 본 발명의 화합물이 포함된다.

[0042] 전구약물의 예에는 하이드록시 작용기의 에스테르 및 카르바메이트, 카르복실 작용기의 에스테르 기, N-아실 유도체 및 N-만니히 염기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 전구약물에 대한 전반적인 정보는, 예를 들어 문헌 [Bundgaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)]에서 찾을 수 있다.

[0043] 본 발명의 화합물은 이중 결합을 함유할 수 있으며, 이에 따라 각각의 개별 이중 결합에 대해 E(entgegen, 반대쪽) 및 Z(zusammen, 동일쪽) 기하 이성체로서 존재할 수 있다. 위치 이성체가 또한 본 발명의 화합물에 포함될 수 있다. 이러한 모든 이성체(예를 들어, 본 발명의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우, 시스- 및 트랜스- 형태가 포함됨) 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함된다(예를 들어, 단일의 위치 이성체 및 위치 이성체들의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함될 수 있다).

[0044] 본 발명의 화합물은 또한 호변 이성을 나타낼 수 있다. 모든 호변 이성 형태(또는 호변 이성체) 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함된다. 용어 "호변 이성체" 또는 "호변 이성 형태"는 저에너지 장벽을 통해 상호 변환가능한 상이한 에너지의 구조 이성체들을 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변 이성체(양성자성 호변 이성체로도 알려짐)에는 양성자의 이동을 통한 상호변환, 예컨대 케토-에놀 및 이민-엔아민 이성체가 포함된다. 원자가 호변 이성체에는 결합성 전자를 중 일부의 재편성에 의한 상호교환이 포함된다.

[0045] 본 발명의 화합물은 또한 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있으며, 이에 따라 광학 이성 및/또는 부분입체 이성을 나타낼 수 있다. 부분입체 이성체는 통상의 기술, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화를 사용하여 분리될 수 있다. 다양한 입체 이성체는 통상의 기술, 예를 들어 분별 결정화 또는 HPLC를 사용하여 본 화합물의 라세미 또는 다른 혼합물의 분리에 의해 단리될 있다. 대안적으로, 하기에 의해 원하는 광학 이성체가 제조될 수 있다: 라세미화 또는 에피머화를 일으키지 않을 조건 하에서의 적절한 광학적으로 활성인 출발 물질들의 반응(즉, '키랄 풀(chiral pool)' 방법); 적절한 출발 물질과 '키랄 보조제'(이는 이후에 적절한 스테이지에서 제거될 수 있음)의 반응; 예를 들어 호모키랄 산에 의한 유도체화(즉, 동적 분할을 포함한 분할) 후, 크로

마토그래피와 같은 통상의 수단에 의한 부분입체 이성 유도체의 분리; 또는 당업자에게 공지된 조건 하에서의 모든 적절한 키랄 시약 또는 키랄 촉매와의 반응.

[0046] (부분입체 이성체, 거울상 이성체 및 회전장애 이성체를 포함하지만 이로 한정되지 않는) 모든 부분입체 이성체 및 이들의 혼합물(예를 들어, 라세미 혼합물)은 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0047] 본 명세서에 나타낸 구조에서, 임의의 특정 키랄 원자의 입체화학이 명시되지 않은 경우, 이때에는 모든 입체 이성체가 본 발명의 화합물로서 고려되고 포함된다. 입체화학이 특정 배치를 나타내는 중설 쪘기 또는 과선으로 명시된 경우, 이때 이러한 입체 이성체는 그렇게 명시되고 정의된다.

[0048] 본 발명의 화합물은 비용매화 형태뿐만 아니라 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매에 의한 용매화 형태로도 존재할 수 있으며, 본 발명은 용매화 형태 및 비용매화 형태 둘 모두를 포함하고자 한다.

[0049] 본 발명은 또한, 하나 이상의 원자가 자연에서 통상 발견되는 원자 질량 또는 질량수(또는 자연에서 발견되는 가장 풍부한 것)와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 사실을 제외하고는, 본 명세서에서 언급된 것들과 동일한 본 발명의 동위원소-표지 화합물을 포함한다. 본 명세서에 명시된 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소는 본 발명의 화합물의 범주 내에 있는 것으로 고려된다. 본 발명의 화합물 내로 포함될 수 있는 예시적인 동위원소에는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예컨대  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ , 및  $^{125}\text{I}$ 가 포함된다. 본 발명의 소정의 동위원소-표지 화합물(즉,  $^3\text{H}$  및  $^{14}\text{C}$ 로 표지된 것들)이 화합물 및 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소( $^3\text{H}$ ) 및 탄소-14( $^{14}\text{C}$ ) 동위원소가 이들의 제조 용이성 및 검출성(detectability)으로 인해 유용하다. 또한, 중수소(즉,  $^2\text{H}$ )와 같은 더 무거운 동위원소에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 기인되는 소정의 치료학적 이점(예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건)을 줄 수 있으며, 이에 따라 일부 상황에서 바람직할 수 있다.  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  및  $^{18}\text{F}$ 와 같은 양전자 방출 동위원소는 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용하다. 일반적으로 본 발명의 동위원소 표지 화합물은, 본 명세서의 하기에서 반응도식 1 및/또는 실시예에 개시된 것과 유사한 절차에 따라, 동위원소 비표지 시약 대신 동위원소 표지 시약을 사용함으로써 제조될 수 있다.

[0050] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에 정의된  $\text{C}_{1-q}$  알킬 기(여기서, q는 이 범위의 상한임)는 직쇄일 수 있거나, 또는 충분한 수(즉, 필요에 따라 최소 2개 또는 3개)의 탄소 원자가 있는 경우, 분지쇄 및/또는 사이클릭(따라서,  $\text{C}_{3-q}$ -사이클로알킬 기를 형성함)일 수 있다. 이러한 사이클로알킬 기는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있으며, 추가로 가교될 수 있다. 또한, 충분한 수(즉, 최소 4개)의 탄소 원자가 있는 경우, 이러한 기는 또한 부분 사이클릭(part cyclic)일 수 있다. 이러한 알킬 기는 또한 포화될 수 있거나, 또는 충분한 수(즉, 최소 2개)의 탄소 원자가 있는 경우, 불포화될 수 있다(예를 들어,  $\text{C}_{2-q}$  알케닐 또는  $\text{C}_{2-q}$  알키닐 기를 형성할 수 있다).

[0051] 구체적으로 언급될 수 있는  $\text{C}_{3-q}$  사이클로알킬 기(여기서, q는 이 범위의 상한임)는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 알킬 기일 수 있으며, 이러한 사이클로알킬 기는 추가로 가교될(따라서, 예를 들어 융합된 고리 시스템, 예컨대 3-융합 사이클로알킬 기를 형성할) 수 있다. 이러한 사이클로알킬 기는 포화되거나 또는 하나 이상의 이중 결합을 함유하여 불포화될(예를 들어, 사이클로알케닐 기를 형성할) 수 있다. 치환체가 사이클로알킬 기 상의 임의의 위치에 부착될 수 있다. 또한, 충분한 수(즉, 최소 4개)가 존재하는 경우, 이러한 사이클로알킬 기는 또한 부분 사이클릭일 수 있다.

[0052] 본 명세서에서 사용될 때 용어 "할로"는 바람직하게는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.

[0053] 언급될 수 있는 헤테로사이클로알킬 기에는 비방향족 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤�테로사이클로알킬기가 포함되는데, 여기서는 고리 시스템 내의 원자들 중 적어도 하나(예를 들어, 1개 내지 4개)는 탄소 이외의 것(즉, 헤테로원자)이고, 고리 시스템 내의 총 원자수는 3개 내지 20개(예를 들어, 3개 내지 10개, 예를 들어 3개 내지 8개, 예컨대 5개 내지 8개)인 것이다. 이러한 헤�테로사이클로알킬 기는 또한 가교될 수 있다. 또한, 이러한 헤�테로사이클로알킬 기는 포화되거나 또는 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 함유하여 불포화되어, 예를 들어  $\text{C}_{2-q}$  헤�테로사이클로알케닐(여기서, q는 이 범위의 상한임) 기를 형성할 수 있다. 언급될 수 있는  $\text{C}_{2-q}$  헤�테로사이클로알킬 기에는 7-아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 6-아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 6-아자바이사

이클로[3.2.1]옥타닐, 8-아자바이사이클로-[3.2.1]옥타닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로피리딜, 디하이드로피롤릴(2,5-디하이드로피롤릴 포함), 디옥솔라닐(1,3-디옥솔라닐 포함), 디옥사닐(1,3-디옥사닐 및 1,4-디옥사닐 포함), 디티아닐(1,4-디티아닐 포함), 디티올라닐(1,3-디티올라닐 포함), 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 모르폴리닐, 7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 6-옥사바이사이클로-[3.2.1]옥타닐, 옥세타닐, 옥시라닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 비방향족 피라닐, 피라졸리디닐, 피롤리디노릴, 피롤리디닐, 피롤리닐, 퀴누클리디닐, 셜폴라닐, 3-셜폴레닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피리딜(예컨대, 1,2,3,4-테트라하이드로피리딜 및 1,2,3,6-테트라하이드로피리딜), 티에타닐, 티이라닐, 티올라닐, 티오모르폴리닐, 트리티아닐(1,3,5-트리티아닐 포함), 트로파닐 등이 포함된다. 혜테로사이클로알킬 기 상의 치환체가, 필요에 따라, 혜테로원자를 포함한 고리 시스템 내의 임의의 원자 상에 위치될 수 있다. 혜테로사이클로알킬 기의 부착점은, (필요에 따라) 혜테로 원자(예컨대, 질소 원자)를 포함한 고리 시스템 내의 임의의 원자, 또는 고리 시스템의 일부로서 존재할 수 있는 임의의 융합된 카르보사이클릭 고리 상의 원자를 통할 수 있다. 혜테로사이클로알킬 기는 또한 N- 또는 S- 산화된 형태일 수 있다. 본 명세서에 언급된 혜테로사이클로알킬은 구체적으로 모노사이클릭 또는 바이사이클릭으로 기재될 수 있다.

[0054]

언급될 수 있는 아릴 기에는 C<sub>6-20</sub>, 예컨대 C<sub>6-12</sub>(예를 들어, C<sub>6-10</sub>) 아릴 기가 포함된다. 이러한 기는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭일 수 있으며, 6개 내지 12개(예를 들어, 6개 내지 10개)의 고리 탄소 원자를 가질 수 있으며, 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이다. C<sub>6-10</sub> 아릴 기에는 폐닐, 나프틸 등, 예컨대 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸이 포함된다. 아릴 기의 부착점은 고리 시스템의 임의의 원자를 통할 수 있다. 예를 들어, 아릴 기가 폴리사이클릭인 경우, 부착점은 비방향족 고리의 원자를 포함한 원자를 통할 수 있다. 그러나, 아릴 기가 폴리사이클릭(예를 들어, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭)인 경우, 이들은 바람직하게는 방향족 고리를 통해 분자의 나머지에 연결된다.

[0055]

달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에 사용될 때 용어 "혜테로아릴"은, 바람직하게는 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 혜테로원자(들)(예를 들어, 1개 내지 4개의 혜테로원자)를 함유하는 방향족 기를 지칭한다. 혜테로아릴 기에는 5개 내지 20개(예를 들어, 5개 내지 10개)의 구성원을 갖는 것들이 포함되며, 이는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭일 수 있되, 단 이들 고리 중 적어도 하나는 방향족이다(따라서, 예를 들어 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭 혜테로방향족 기를 형성한다). 혜테로아릴 기가 폴리사이클릭인 경우, 부착점은 비방향족 고리의 원자를 포함한 임의의 원자를 통할 수 있다. 그러나, 혜테로아릴 기가 폴리사이클릭(예를 들어, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭)인 경우, 이들은 바람직하게는 방향족 고리를 통해 분자의 나머지에 연결된다. 언급될 수 있는 혜테로아릴 기에는 3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀리닐, 1,3-디하이드로이소인돌릴, 1,3-디하이드로이소인돌릴(예를 들어, 3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일, 1,3-디하이드로이소인돌-2-일, 1,3-디하이드로이소인돌-2-일; 즉, 비방향족 고리를 통해 연결되는 혜테로아릴 기), 또는 바람직하게는 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조디옥사닐, 벤조디옥세페닐, 벤조디옥솔릴(1,3-벤조디옥솔릴 포함), 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조티아디아졸릴(2,1,3-벤조티아디아졸릴 포함), 벤조티아졸릴, 벤족사디아졸릴(2,1,3-벤족사디아졸릴 포함), 벤족사지닐(3,4-디하이드로-2H-1,4-벤족사지닐 포함), 벤족사졸릴, 벤조모르폴리닐, 벤조셀레나디아졸릴(2,1,3-벤조셀레나디아졸릴 포함), 벤조티에닐, 카르바졸릴, 크로마닐, 신놀리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 이미다조[1,2-a]페리딜, 인다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아지올릴, 이소티오크로마닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐(1,6-나프티리디닐, 또는 바람직하게는 1,5-나프티리디닐 및 1,8-나프티리디닐 포함), 옥사디아졸릴(1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴 포함), 옥사졸릴, 폐나지닐, 폐노티아지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐 및 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀리닐 포함), 테트라하이드로퀴놀리닐(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐 및 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀리닐 포함), 테트라졸릴, 티아디아졸릴(1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-티아디아졸릴 포함), 티아졸릴, 티오크로마닐, 티오크페네틸, 티에닐, 트리아졸릴(1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 및 1,3,4-트리아졸릴 포함) 등이 포함된다. 혜테로아릴 기 상의 치환체가, 필요에 따라, 혜테로원자를 포함한 고리 시스템 내의 임의의 원자 상에 위치될 수 있다. 혜테로아릴 기의 부착점은, (필요에 따라) 혜테로 원자(예컨대, 질소 원자)를 포함한 고리 시스템 내의 임의의 원자, 또는 고리 시스템의 일부로서 존재할 수 있는 임의의 융합된 카르보사이클릭 고리 상의 원자를 통할 수 있다. 혜테로아릴 기는 또한 N- 또는 S- 산화된 형태일 수 있다. 본 명세서에 언급된 혜테로아릴 기는 구체적으로 모노사이클릭 또는 바이사이클릭으로 기재될 수 있다.

[0056]

혜테로아릴 기가, 비방향족 고리가 존재하는 폴리사이클릭인 경우, 이때 이러한 비방향족 고리는 하나 이상의

=0 기에 의해 치환될 수 있다.

[0057] 헤테로아릴 기는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭인 것으로 구체적으로 기재될 수 있다. 헤테로아릴이 바이사이클릭인 것으로 명시된 경우에, 이때 이는 또 다른 5원, 6원 또는 7원 고리(예를 들어, 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 고리)와 융합된 5원, 6원 또는 7원 모노사이클릭 고리(예를 들어, 모노사이클릭 헤테로아릴 고리)로 이루어질 수 있다.

[0058] 언급될 수 있는 헤테로원자에는 인, 규소, 봉소, 및 바람직하게는 산소, 질소 및 황이 포함된다.

[0059] 불확실함을 피하기 위하여, 기(예를 들어, C<sub>1-6</sub> 알킬 기)가 (예를 들어, A<sup>1</sup>로부터 선택된) 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있는 것으로 본 명세서에서 기재되는 경우, 이때 (예를 들어, A<sup>1</sup>에 의해 정의된) 이러한 치환체들은 서로 독립적이다. 즉, 이러한 기는 (예를 들어, A<sup>1</sup>에 의해 정의된) 동일한 치환체 또는 (A<sup>1</sup>에 의해 정의된) 상이한 치환체들로 치환될 수 있다.

[0060] 본 명세서에 언급된 모든 개별 특징(예를 들어, 바람직한 특징)은 단독으로 취해지거나 또는 본 명세서에 언급된 (바람직한 특징을 포함한) 임의의 다른 특징과 조합하여 취해질 수 있다(따라서, 바람직한 특징은 다른 바람직한 특징과 함께 취해지거나, 그들과 독립적으로 취해질 수 있다).

[0061] 당업자는 본 발명의 대상인 본 발명의 화합물이 안정한 것들을 포함함이 이해할 것이다. 즉, 본 발명의 화합물에는, 예를 들어 반응 혼합물로부터의 유용한 정도의 순도로의 단리를 견뎌낼 정도로 충분히 견고한 것들이 포함된다.

[0062] 언급될 수 있는 본 발명의 화합물에는 본 명세서에 정의된 화학식 I의 화합물이 제공되는 것들이 포함되지만, 단 Y가 2-클로로-페닐을 나타내고, R<sup>y1</sup>이 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>를 나타내고, R<sup>y</sup> 및 R<sup>y2</sup> 둘 모두가 수소를 나타내고, X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup> 둘 모두가 N을 나타내고, Q<sup>1</sup>이 직접 결합을 나타내는 경우, 이때 R<sup>x</sup>는 -C(O)O-삼차-부틸을 나타내지 않는다.

[0063] 이제, 본 발명의 바람직한 화합물을 설명할 것이다.

[0064] 본 발명의 바람직한 화합물에는

[0065] -Q<sup>1</sup>-R<sup>x</sup>가 -CH<sub>3</sub>를 나타내지 않으며;

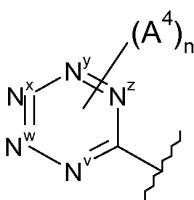
[0066] 예를 들어, X가 -N-을 나타내고, Q<sup>1</sup>이 직접 결합을 나타내고, R<sup>x</sup>가 알킬을 나타내는 경우, 이때 이는 바람직하게는 C<sub>2-6</sub>(예를 들어, C<sub>3-6</sub>) 알킬(=0 및 A<sup>1</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

[0067] X가 -N-을 나타내고, Q<sup>1</sup>이 직접 결합을 나타내는 경우, 이때 R<sup>x</sup>는 바람직하게는 C<sub>2-6</sub>(예를 들어, C<sub>3-6</sub>) 알킬(=0 및 A<sup>1</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨), 아릴 또는 헤테로아릴(뒤쪽의 2개의 기는 A<sup>2</sup> 및 A<sup>3</sup>으로부터 각각 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고;

[0068] R<sup>x</sup>가 알킬을 나타내는 경우, 이때 이는 바람직하게는 C<sub>2-6</sub>(예를 들어, C<sub>3-6</sub>) 알킬(=0 및 A<sup>1</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내는 것들이 포함된다.

[0069] 본 발명의 바람직한 화합물에는,

[0070] 화학식 I의 하기 구조가,



[0071]

- [0072] 바람직하게는,
- [0073]  $N^v$ ,  $N^w$ ,  $N^x$ ,  $N^y$  및  $N^z$  중 0개, 1개 또는 2개(바람직하게는 1개,  $N^x$  또는  $N^y$ )는  $-N=$ 을 나타내고, 다른 것들은  $-C(H)=$ 를 나타내거나, 또는, 예를 들어 상기 고리가 페닐을 나타내는 경우,  $N^v$ ,  $N^w$ ,  $N^x$ ,  $N^y$  및  $N^z$  중 하나는  $-C(A^4)=$ 를 나타내고;
- [0074]  $N^v$ ,  $N^w$ ,  $N^x$ ,  $N^y$  및  $N^z$  중 2개가  $-N=$ 을 나타내는 경우, 이때 이는 바람직하게는  $N^w$  및  $N^y$ 이고(따라서, 5-페리미디닐 기를 형성하고);
- [0075] n은 0, 1 또는 2를 나타내고(그러나 바람직하게는 0을 나타내고);
- [0076]  $A^4$ (이는,  $N^x/N^y/N^z$ 가  $-C(H)=$ 를 나타내는 경우를 포함하여, 방향족 고리의 탄소 원자들 중 어느 하나의 원자 상에 존재할 수 있음)는 할로(예를 들어, 플루오로 또는 브로모),  $-CN$ ,  $-OC_{1-3}$  알킬(예를 들어,  $-OCH_3$ ),  $-S(O)_2C_{1-3}$  알킬, 또는  $C_{1-3}$  알킬(선택적으로 불포화를 함유하며, 따라서, 예를 들어  $-C=C$ 를 형성함)을 나타내지만,  $A^4$ 는 바람직하게는 존재하지 않는 것이며;
- [0077] 더 바람직하게는, 상기 하위구조가,  $A^4$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된, 피리미디닐 또는 피리딜(바람직하게는, 피리딜)을 나타내며;
- [0078] 가장 바람직하게는, 상기 하위구조가 피리딜(바람직하게는 치환되지 않은 피리딜, 예를 들어 2-피리딜, 또는 바람직하게는 3-피리딜 또는 4-피리딜) 또는 치환된 페닐을 나타내는 것들이 포함된다.
- [0079] 본 발명의 일 구현예에서,
- [0080] Y는 본 명세서에 정의된  $N^v$  내지  $N^z$ -고리를 나타낸다(이것이 가장 바람직하다).
- [0081] 본 발명의 또 다른 구현예에서,
- [0082] Y는  $-N(C_{1-6}$  알킬) $_2$ (예를 들어,  $-N(CH_3)_2$ )를 나타낸다.
- [0083] 본 발명의 또 다른 구현예에서,
- [0084] Y는  $C_{3-6}$  사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필)을 나타낸다.
- [0085] 본 발명의 또 다른 구현예에서,
- [0086] Y는  $-CF_3$ 를 나타낸다.
- [0087] 본 발명의 더 바람직한 화합물에는,
- [0088]  $X^1$ 이  $-N-$ 을 나타내는 경우,  $Q^1$ 은 직접 결합을 나타내고;
- [0089]  $X^2$ 가  $-C(H)-$ 를 나타내고  $X^1$ 이  $-N-$ 을 나타내고(따라서, 4-페리디닐 기를 형성하고);
- [0090]  $X^2$ 가  $-N-$ 을 나타내고  $X^1$ 이  $-C(H)-$ 를 나타내고(따라서, 1-페리디닐 기를 형성하고);
- [0091]  $X^1$  및  $X^2$ 가  $-N-$ 을 나타내고, 따라서 피페라지닐 기를 형성하는 것들이 포함된다.
- [0092] 본 발명의 추가의 바람직한 화합물에는,
- [0093]  $A^1$ 이 헤테로사이클로알킬(예를 들어, 옥세타닐)을 나타내거나, 더 바람직하게는  $A^1$ 이 할로(예를 들어, 플루오로),  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  알킬(예를 들어,  $C_{3-6}$  사이클로알킬), 아릴( $B^1$ 로부터 선택된 하나 이상(예를 들어, 1개)의 치환체(들)에 의해 선택적으로 치환됨), 헤테로아릴( $B^2$ 로부터 선택된 하나 이상(예를 들어, 1개)의 치환체(들)에 의해 선택적으로 치환됨) 또는  $-OR^1$ 을 나타내며;
- [0094]  $A^1$ 이 아릴을 나타내는 경우, 이때 이는 바람직하게는 페닐( $B^1$ 로부터 선택된 하나 이상(예를 들어, 1개 또는 2개)의 치환체(들)에 의해 선택적으로 치환됨) 또는  $-OR^1$ 을 나타내며;

개)의 치환체(들)에 의해 선택적으로 치환됨)이고;

- [0095] A<sup>1</sup>이 하나 이상(예를 들어, 1개)의 B<sup>1</sup> 치환체(들)에 의해 치환된 아릴을 나타내는 경우, 이때 페닐 기의 메타-위치에 위치된 적어도 하나의 치환체가 존재하고(바람직하게는 총 1개 또는 2개의 B<sup>1</sup> 치환체가 존재하고);
- [0096] A<sup>1</sup>이 선택적으로 치환된 헤테로아릴을 나타내는 경우, 이는 바람직하게는 5원 또는 6원 헤테로아릴 기(이는 바람직하게는 1개, 2개 또는 3개(예를 들어, 1개)의 헤테로원자(들)를 함유하며, 상기 헤�테로원자는 바람직하게는 질소, 황 및 산소(예를 들어, 황 및/또는 산소)로부터 선택됨)이며, 따라서 예를 들어 티에닐(예를 들어, 2-티에닐 또는 3-티에닐) 또는 푸라닐(예를 들어, 2-푸라닐) 기를 형성하고;
- [0097] A<sup>1</sup>이 선택적으로 치환된 헤�테로아릴을 나타내는 경우, 이때 이는 B<sup>2</sup>로부터 선택된 1개 또는 2개(예를 들어, 1개)의 치환체(들)에 의해 선택적으로 치환되고;
- [0098] A<sup>1</sup>이 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬을 나타내는 경우, 이때 이는 바람직하게는 사이클로헥실이고;
- [0099] B<sup>1</sup>이 할로(예를 들어, 플루오로 또는 클로로), -CN, -OH 또는 C<sub>1-3</sub> 알킬(메틸; 하나 이상의 할로(예를 들어, 플루오로) 원자에 의해 선택적으로 치환되며, 따라서, 예를 들어 -CF<sub>3</sub> 기를 형성함)을 나타내고;
- [0100] B<sup>2</sup>가 바람직하게는 C<sub>1-4</sub> 알킬(예를 들어, C<sub>1-2</sub> 알킬 예컨대 메틸)을 나타내고;
- [0101] A<sup>1</sup>이 할로(예를 들어, 플루오로), -CN, 티에닐(예를 들어, 2- 또는 3-티에닐, 예컨대 3-메틸, 2-티에닐 또는 치환되지 않은 3-티에닐), 푸라닐(예를 들어, 2-푸라닐), C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로헥실) 또는 -O-페닐을 나타내고;
- [0102] R<sup>1</sup>이 아릴(예를 들어, 치환되지 않은 페닐)을 나타내고;
- [0103] Q<sup>1</sup>이 -N(R<sup>z</sup>)-를 나타내는 경우, 이때 R<sup>x</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬(=O 및 A<sup>1</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내며, 따라서, 예를 들어 -C(O)-C(H)(CH<sub>3</sub>)-O-페닐을 형성하며;
- [0104] R<sup>z</sup>는 수소를 나타내고;
- [0105] Q<sup>1</sup>이 직접 결합 또는 -C(O)-를 나타내는 경우, 이때 R<sup>x</sup>는 바람직하게는
- [0106] C<sub>1-6</sub> 알킬(예를 들어, 어사이클릭 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬)(=O 및/또는 A<sup>1</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환되고, 선택적으로 하나 이상(예를 들어, 1개)의 이중 결합을 함유하거나(따라서, C<sub>2-6</sub> 알케닐 기를 형성함), 또는 삼중 결합을 함유하며(따라서, C<sub>2-6</sub> 알키닐 기를 형성함), 따라서, 예를 들어 -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 사이클로프로필, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(H)F<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CN, -C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-[3-메틸, 2-티에닐], -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-[3-플루오로페닐], -CH<sub>2</sub>-[3-티에닐], -CH<sub>2</sub>-[3-클로로-6-OH-페닐], -CH<sub>2</sub>-[3-하이드록시페닐], -CH<sub>2</sub>-[2-하이드록시페닐], -CH<sub>2</sub>-[2-하이드록시-4-클로로-페닐], -CH<sub>2</sub>-[2-하이드록시-5-클로로페닐], -CH<sub>2</sub>-페닐, -CH<sub>2</sub>-사이클로헥실, -CH<sub>2</sub>-[2-티에닐], -CH<sub>2</sub>-[2-푸라닐], -C(O)-C(H)(CH<sub>3</sub>)-O-페닐, -CH<sub>2</sub>-C(H)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 사이클로프로필, -CH<sub>2</sub>-[4-플루오로페닐], -C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-(3-트리플루오로메틸페닐), -CH<sub>2</sub>-(3-시아노페닐), -CH<sub>2</sub>-(4-시아노페닐), -CH<sub>2</sub>-(2,4-디플루오로페닐), -CH<sub>2</sub>-(3-메틸페닐), -CH<sub>2</sub>-(4-메틸페닐), -CH<sub>2</sub>-(2-플루오로페닐), -CH<sub>2</sub>-(2-시아노페닐), -CH<sub>2</sub>-(3,4-디플루오로페닐), -CH<sub>2</sub>-(4-클로로페닐), -CH<sub>2</sub>-(3-클로로페닐), -CH<sub>2</sub>-(2-트리플루오로메틸페닐), -CH<sub>2</sub>-(2,6-디플루오로페닐), -CH<sub>2</sub>-(3,5-디플루오로페닐), -CH<sub>2</sub>-C≡CH 또는 -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>2</sub>)(3-옥세타닐)을 형성함)을 나타내거나(가장 바람직하게는, R<sup>x</sup>는 -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(H)F<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CN, -C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>를 나타냄); 또는
- [0107] R<sup>x</sup>는 아릴(예를 들어, 페닐)(A<sup>2</sup>로부터 선택된 하나 이상(예를 들어, 1개 또는 2개)의 치환체에 의해 선택적으로

치환되며, 따라서, 예를 들어 치환되지 않은 페닐을 형성함)을 나타내고;

[0108]  $R^{10}$ 이  $C_{1-4}$  알킬(예를 들어,  $C_{1-2}$  알킬, 예컨대 메틸)을 나타내고;

[0109]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 가 독립적으로 수소, 또는 바람직하게는  $C_{1-3}$  알킬(예를 들어, 메틸)을 나타내고;

[0110]  $R^y$ ,  $R^{y1}$  및  $R^{y2}$  모두 어느 것이든 수소를 나타내거나, 더 바람직하게는  $R^y$ ,  $R^{y1}$  및  $R^{y2}$  중 적어도 하나(바람직하게는  $R^y$ )는 수소 이외의 치환체를 나타내고 다른 것들(바람직하게는  $R^{y1}$  및  $R^{y2}$ )은 수소를 나타내며(즉, 바람직하게는 페닐 고리 상의, 바람직하게는 메타-위치에 하나의 치환체가 존재하며);

[0111]  $R^y$ ,  $R^{y1}$  및  $R^{y2}$  중 하나(예를 들어,  $R^y$ )가 치환체를 나타내는 경우, 이때 이는 바람직하게는 할로,  $-OCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-CN$  또는  $C_{1-3}$  알킬(하나 이상의 플루오로 원자에 의해 선택적으로 치환됨)로부터 선택되고;

[0112]  $R^y$ 는 수소, 또는 바람직하게는 할로(예를 들어, 플루오로, 또는 바람직하게는 클로로),  $-OCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-CN$  또는  $C_{1-3}$  알킬(예를 들어,  $-CH_3$ )(하나 이상의 플루오로 원자에 의해 선택적으로 치환됨(예를 들어,  $-CF_3$ ))을 나타내며, 가장 바람직하게는  $R^y$ 는  $-OCH_3$  또는  $-CN$ 을 나타내고;

[0113]  $R^{y1}$ 은 수소를 나타내거나, 또는  $R^y$ 가 수소를 나타내는 경우,  $-OCH_3$  및  $C_{1-3}$  알킬(예를 들어, 메틸)로부터 선택된 치환체를 나타낼 수 있고;

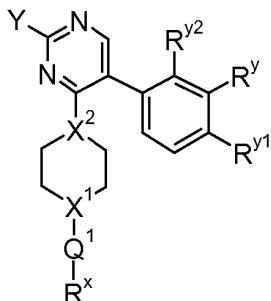
[0114]  $R^{y2}$ 는 수소를 나타내거나, 또는  $R^y$  및  $R^{y1}$ 이 수소를 나타내는 경우, 할로(예를 들어, 플루오로) 및  $C_{1-3}$  알킬(예를 들어, 메틸)로부터 선택된 치환체를 나타낼 수 있고;

[0115]  $R^1$ 이 수소를 나타내고;

[0116]  $A^2$  및  $A^3$ 이 독립적으로 할로(예를 들어, 클로로) 또는  $-OR^1$ (예를 들어,  $-OH$ )를 나타내는 것들이 포함된다.

[0117] 본 명세서에 개시된 본 발명의 소정 화합물은 그 자체로 신규할 수 있다. 그리고 따라서, 본 발명의 추가 구현 예에서는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:

[화학식 I]

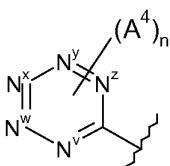


[0119]

[0120] 상기 식에서,

[0121]

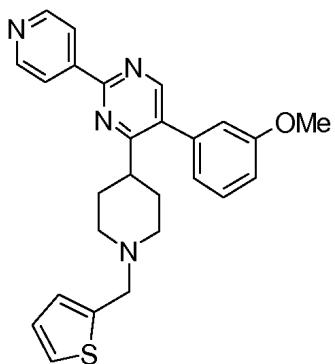
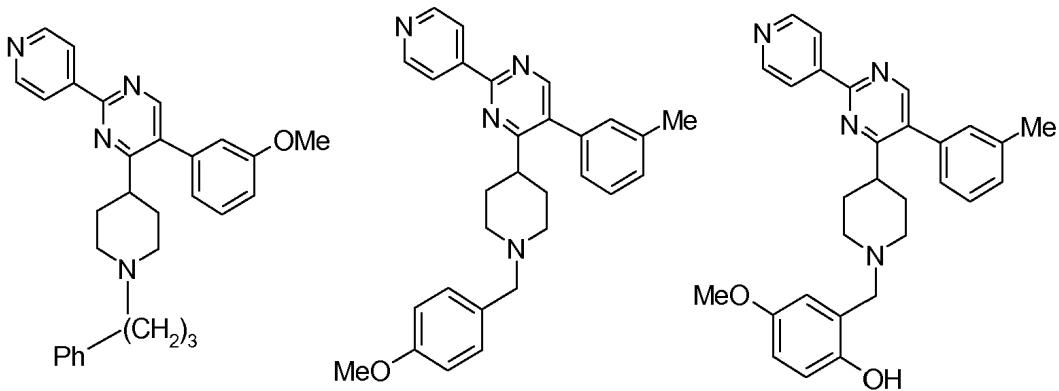
$Y$ 는



[0122]

[0123] 를 나타내며;

- [0124]  $N^v$ ,  $N^w$ ,  $N^x$ ,  $N^y$  및  $N^z$  중 0개 또는 1개(바람직하게는 1개, 예를 들어  $N^x$  또는  $N^y$ )는  $-N=$ 을 나타내고, 다른 것들은  $-C(H)=$ 를 나타내고;
- [0125]  $n$ 은 0 또는 1을 나타내고;
- [0126]  $X^1$  및  $X^2$ 는 독립적으로  $-N-$  또는  $-C(H)-$ 를 나타내며;
- [0127]  $X^1$ 이  $-N-$ 을 나타내는 경우,  $Q^1$ 은 직접 결합을 나타내고;
- [0128]  $X^1$ 이  $-C(H)-$ 를 나타내는 경우,  $Q^1$ 은 직접 결합 또는  $-N(R^z)-$ 를 나타내며;
- [0129]  $R^z$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬을 나타내고;
- [0130]  $R^x$ 는  $C_{1-6}$  알킬( $=0$  및  $A^1$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨), 아릴 또는 헤테로아릴(뒤쪽의 2개의 기는  $A^2$  및  $A^3$ 으로부터 각각 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고;
- [0131]  $R^y$ ,  $R^{y1}$  및  $R^{y2}$ 는 독립적으로 수소, 할로,  $-CN$ ,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{11})(R^{12})$  또는  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로(예를 들어, 플루오로) 원자에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고;
- [0132]  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  및  $A^4$ 는 독립적으로 할로,  $-CN$ ,  $-OR^1$ ,  $-S(O)_{0-2}C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로 치환체에 의해 선택적으로 치환됨), 헤테로사이클로알킬( $C_{1-3}$  알킬 및 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨), 아릴 또는 헤테로아릴(뒤쪽의 2개의 기는 할로,  $C_{1-3}$  알킬 및  $-O-C_{1-3}$  알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내며;
- [0133] 각각의  $R^1$  및  $R^{10}$ 은 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로 치환체에 의해 선택적으로 치환됨), 아릴 또는 헤테로아릴(뒤쪽의 2개의 기는 할로,  $C_{1-3}$  알킬 및  $-O-C_{1-3}$  알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고;
- [0134]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬을 나타내고;
- [0135]  $B^1$  및  $B^2$ 는 독립적으로 할로(예를 들어, 클로로 또는 플루오로),  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로(예를 들어, 플루오로) 원자에 의해 선택적으로 치환됨),  $-OH$  또는  $-O-C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로(예를 들어, 플루오로) 원자에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내되, 단 상기 화합물은



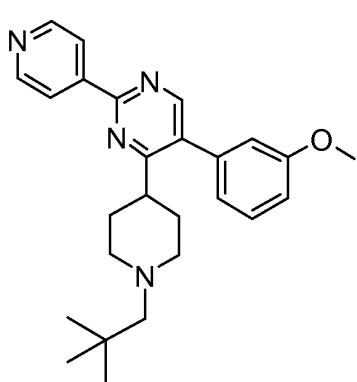
[0136]

이 아니다.

[0137] 본 발명의 이 추가 양태에 따른 본 발명의 바람직한 신규한 화합물은, 앞서 언급된 것들에 있어서,

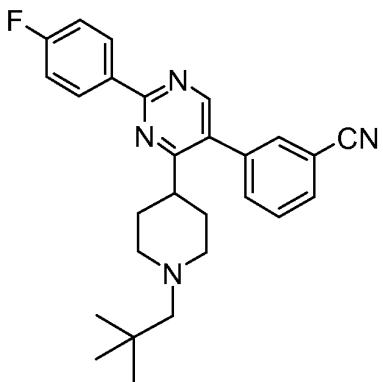
[0139]  $X^1$ 는  $-N-$ 을 나타내고/내거나;[0140]  $X^2$ 는  $-C(H)-$ 를 나타내고/내거나;[0141]  $R^x$ 는  $C_{1-6}$  알킬(=O 및  $A^1$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨)을 나타내고/내거나;[0142]  $A^4$ (이는 바람직하게는 페닐 고리의 탄소 원자 상에 존재하고, 바람직하게는 파라-위치에 있음)는 할로(예를 들어, 플루오로),  $-CN$  또는  $-OC_{1-3}$  알킬(예를 들어,  $-OCH_3$ )을 나타내고/내거나;[0143]  $A^1$ 은 할로(예를 들어, 플루오로),  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $-OR^1$ 을 나타내고/내거나;[0144]  $R^y$ ,  $R^{y1}$  및  $R^{y2}$  모두 어느 것이든 수소를 나타내거나, 더 바람직하게는  $R^y$ ,  $R^{y1}$  및  $R^{y2}$  중 적어도 하나(바람직하게는  $R^y$ )는 수소 이외의 치환체를 나타내고 다른 것들(바람직하게는  $R^{y1}$  및  $R^{y2}$ )은 수소를 나타내며(즉, 바람직하게는 페닐 고리 상의, 바람직하게는 메타-위치에 하나의 치환체가 존재하며);[0145]  $R^y$ 가 수소 이외인 경우, 이는 바람직하게는 할로(예를 들어, 클로로),  $-OCH_3$  또는  $-CN$ 을 나타내고/내거나;[0146]  $R^1$ 은 수소를 나타내는 것들이다.

[0147] 특히, 본 발명의 바람직한 신규한 화합물은 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다:



[0148]

또는

약리학

[0150] 놀랍게도, 본 발명에 따른 화합물은 소정의 비-미코박테리아 감염, 특히 스태필로코쿠스 아우레우스의 치료에 적합한 것으로 밝혀졌다. 따라서, 이들은 약제/의약품으로서 유용하다.

[0151] 추가로 또한, 본 발명은 소정의 비-미코박테리아 감염, 특히 스태필로코쿠스 아우레우스의 치료용 약제를 제조하기 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 N-옥사이드 형태뿐만 아니라, 이하에 기술된 이의 임의의 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0152] 따라서, 또 다른 양태에서, 본 발명은 소정의 비-미코박테리아 감염, 특히 스태필로코쿠스 아우레우스를 앓고 있거나 감염 위험이 있는 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 본 발명에 따른 치료학적 유효량의 화합물 또는 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0153] 본 발명의 화합물은 소정의 비-미코박테리움, 스태필로코쿠스 아우레우스의 치료에 적합한 것으로 밝혀졌을 뿐만 아니라, 그에 대한 선택적인 활성을 대해서도 밝혀졌다. 따라서, 소정의 비-미코박테리움의 "치료"가 본 명세서에서 언급되는 경우, 이는 바람직하게는 "선택적 치료"를 의미하며, 예를 들어, 이는 그 박테리움(스태필로코쿠스 아우레우스)에 대해서는 활성을 갖지만 다른 박테리아에 대해서는 활성을 갖지 않거나 최소한으로(또는 더 적게) 가질 수 있다. 이는, 본 화합물/약물이 단지 스태필로코쿠스 아우레우스에 대해서만 선택적이라면, 이 때에는 다른 균주에 대한 내성이 증가될 수 없고 불필요한 항세균 작용에 대한 필요성이 방지되기 때문에 유리할 수 있다.

[0154] 본 화합물에 의해 치료될 수 있는 세균성 감염에는, 예를 들어 중추 신경계 감염, 외이 감염, 중이 감염, 예컨대 급성 중이염, 경막 정맥동 감염, 눈의 감염, 구강의 감염, 예컨대 치아, 치은 및 점막의 감염, 상기도 감염, 하기도 감염, 비뇨생식기 감염, 위장관 감염, 부인과적 감염, 폐혈증, 뼈 및 관절 감염, 피부 및 피부 구조 감염, 세균성 심내막염, 화상, 수술의 항세균성 예방, 및 면역억제 환자에서의 항세균성 예방, 예컨대 암 화학요법을 받는 환자, 또는 기관 이식 환자가 포함된다.

[0155] 이상 또는 이하에서 사용되는 경우에는 언제든지, 본 화합물이 세균성 감염을 치료할 수 있다는 것은, 본 화합물이 소정의 비-미코박테리아 감염, 특히 스태필로코쿠스 아우레우스에 의한 감염을 치료할 수 있다는 것을 의미한다.

[0156] 본 발명은 또한 약제학적으로 허용되는 담체, 및 활성 성분으로서 본 발명에 따른 치료학적 유효량의 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화합물은 투여 목적을 위한 다양한 약제학적 형태로 제형화될 수 있다. 적절한 조성물로서, 약물을 전신 투여하는 데 통상 사용되는 모든 조성물이 언급될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 활성 성분으로서, 선택적으로 부가 염 형태의 유효량의 특정 화합물이 약제학적으로 허용되는 담체와 친밀한 혼합물(intimate admixture) 상태로 배합되며, 이때 이러한 담체는 투여에 요구되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 이들 약제학적 조성물은, 특히 경구 투여하기에 또는 비경구 주사에 의해 투여하기에 적합한 단일 투여형으로 바람직하다. 예를 들어, 경구 투여형으로 조성물을 제조할 때, 예를 들어, 혼탁액, 시럽, 엘리서제, 에멀젼 및 용액과 같은 경구 액체 제제의 경우에 물, 글리콜, 오일, 알코올 등; 또는 분말, 환제, 캡슐 및 정제의 경우에 전분, 당, 카올린, 희석제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등과 같은 고체 담체와 같은 통상의 약제학적 매체 중 임의의 것이 사용될 수 있다. 투여 용이성으로 인해, 정제 및 캡슐이 가장 유리한 경구 투여 단위형을 나타내며, 이 경우에는 고체 약제학적 담체가 명백히 사용된다. 비경구 조성물의 경우, 담체는 적어도 대부분으로서 멸균수를 통상 포함하겠지만, 예를 들어 용

해성을 돋기 위하여 다른 성분들이 포함될 수 있다. 예를 들어 주사용 용액이 제조될 수 있는데, 여기서 담체는 식염수 용액, 글루코스 용액 또는 식염수 및 글루코스 용액의 혼합물을 포함한다. 주사용 혼탁액이 또한 제조될 수 있는데, 이 경우에는 적절한 액체 담체, 혼탁화제 등이 사용될 수 있다. 또한, 사용 직전에 액체 형태 제제로 변환될 것으로 의도된 고체 형태 제제가 포함된다.

[0157] 투여 방식에 따라, 약제학적 조성물은 바람직하게는 0.05 내지 99중량%, 더 바람직하게는 0.1 내지 70중량%, 더욱 더 바람직하게는 0.1 내지 50중량%의 활성 성분(들), 및 1 내지 99.95중량%, 더 바람직하게는 30 내지 99.9 중량%, 더욱 더 바람직하게는 50 내지 99.9중량%의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 것이며, 모든 백분율은 전체 조성물을 기준으로 한다.

[0158] 약제학적 조성물은 당업계에 알려진 다양한 다른 성분들, 예를 들어 윤활제, 안정제, 완충제, 유화제, 점도 조절제, 계면활성제, 방부제, 향미제 또는 착색제를 추가로 함유할 수 있다.

[0159] 상기 언급된 약제학적 조성물은 투여 용이성 및 투여량의 균일성 때문에 단위 투여형으로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단위 투여형은 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 필요한 약제학적 담체와 결합하여 원하는 치료학적 효과를 생성하기 위해 계산된 사전결정된 양의 활성 성분을 함유한다. 이러한 단위 투여형의 예는 정제(스코링 또는 코팅 정제를 포함함), 캡슐, 환제, 분말 패킷, 웨이퍼, 좌제, 주사용 용액 또는 혼탁액 등, 및 이들의 분리된 다중회분(segregated multiple)이다.

[0160] 물론, 본 발명에 따른 화합물의 일일 투여량은 사용되는 화합물, 투여 방식, 원하는 치료 및 적응된 미코박테리아 질병에 따라 달라질 것이다. 그러나 일반적으로는, 본 발명에 따른 화합물이 1그램을 초과하지 않는, 예를 들어 10 내지 50mg/kg-체중 범위의 일일 투여량으로 투여되는 경우 만족스러운 결과가 얻어질 것이다.

[0161] 본 발명의 화합물이 세균성 감염(예를 들어, 본 명세서에 정의된 소정 유형)에 대해 활성이라는 사실을 고려하면, 본 화합물은 세균성 감염에 효과적으로 대항하기 위해 다른 항세균제와 병용될 수 있다.

[0162] 따라서, 본 발명은 또한 (a) 본 발명에 따른 화합물과 (b) 하나 이상의 다른 항세균제의 병용물에 관한 것이다.

[0163] 본 발명은 또한, 의약으로서 사용하기 위한, (a) 본 발명에 따른 화합물과 (b) 하나 이상의 다른 항세균제의 병용물에 관한 것이다.

[0164] 본 발명은 또한, 세균성 감염(예를 들어, 본 명세서에 정의된 소정 유형, 스태필로코쿠스 아우레우스)의 치료(예를 들어, 선택적 치료)를 위한 상기에 직접 정의된 병용물 또는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0165] 약제학적으로 허용되는 담체, 및 활성 성분으로서 치료학적 유효량의 (a) 본 발명에 따른 화합물, 및 (b) 하나 이상의 다른 항세균제를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 본 발명에 의해 포함되는데, 이는 특히 본 명세서에 정의된 소정 세균성 감염의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0166] 병용물로서 제공되는 경우, (a) 본 발명에 따른 화합물과 (b) 다른 항세균제(들)의 중량비는 당업자에 의해 결정될 수 있다. 상기 비 및 정확한 투여량 및 투여 빈도는, 당업자에게 잘 알려진 바와 같이, 사용되는 본 발명에 따른 특정 화합물 및 다른 항세균제(들), 치료되는 특정 질환, 치료되는 질환의 중증도, 특정 환자의 연령, 체중, 성별, 식이, 투여 시간 및 전반적인 신체 상태, 투여 방식뿐만 아니라 개개인이 복용하고 있을 수 있는 다른 투약물에 좌우된다. 더욱이, 치료받는 대상의 반응에 따라 및/또는 본 발명의 화합물을 처방하는 의사의 평가에 따라 일일 유효량을 낮추거나 증가시킬 수 있음이 명백하다. 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 본 화합물과 또 다른 항세균제에 대한 특정 중량비는 1/10 내지 10/1, 더 특히 1/5 내지 5/1, 더욱 더 특히 1/3 내지 3/1의 범위일 수 있다.

[0167] 본 발명에 따른 화합물과 하나 이상의 다른 항세균제는 단일 제제로 병용될 수 있거나, 또는 이들은 개별 제제들로 제형화되어서, 동시에, 별개로 또는 순차로 투여되도록 할 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한, 세균성 감염의 치료에서 동시, 별개 또는 순차 사용을 위한 병용 제제로서, (a) 본 발명에 따른 화합물, 및 (b) 하나 이상의 다른 항세균제를 포함하는 제품에 관한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

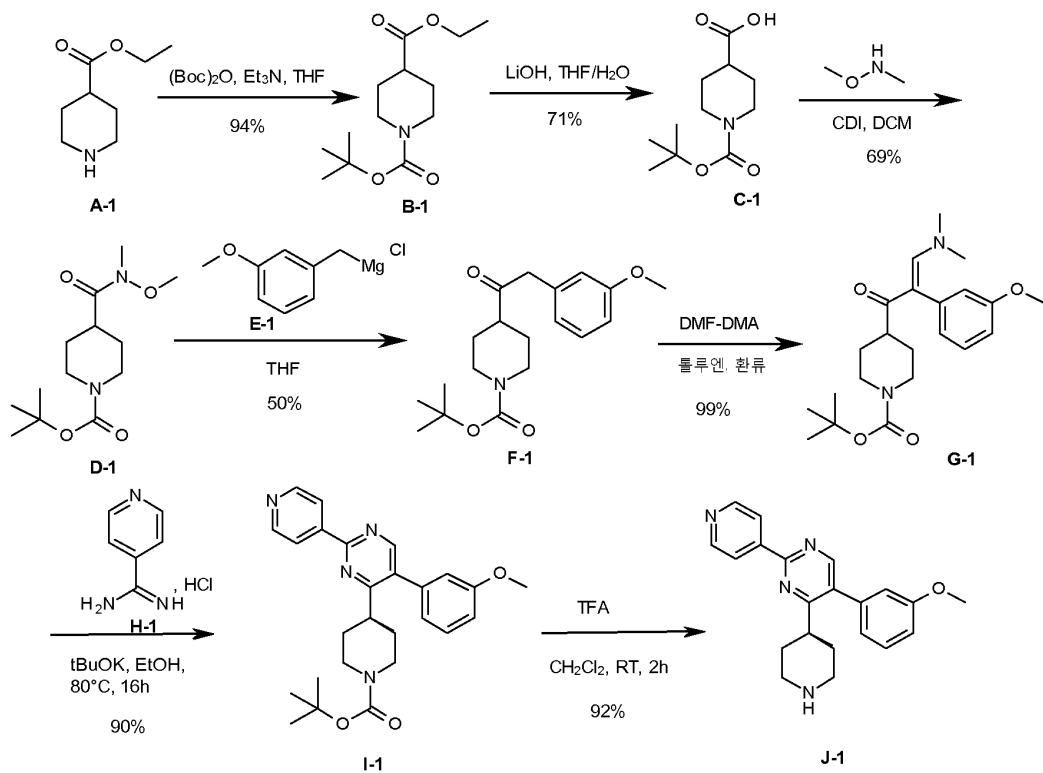
#### 일반적 제조

[0168] 본 발명에 따른 화합물은 일반적으로 연속된 단계들로 제조될 수 있으며, 이를 단계 각각은 당업자에게 알려져

있고/있거나 하기에 이어지는 일반적 반응도식에 설명되어 있다:

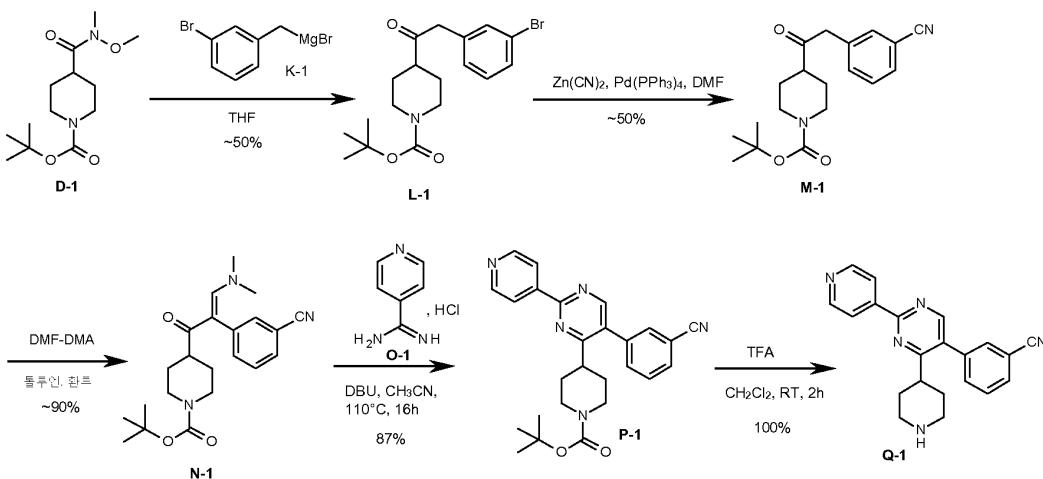
[0170]

## 일반적 반응도식 1:



[0171]

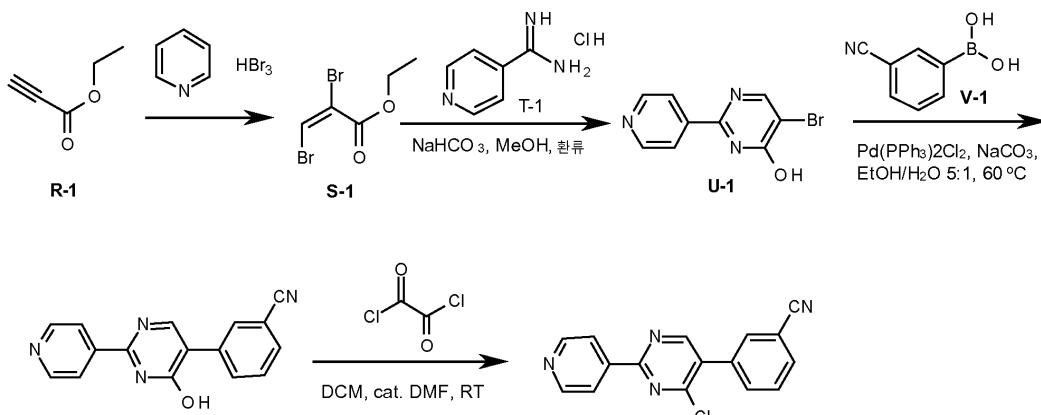
## 일반적 반응도식 2:



[0173]

[0174]

## 일반적 반응도식 3:



[0175]

[0176]

목적 화합물을 수득하기 위해 상기 반응들을 최적화하기 위하여 적절한 온도, 화학, 및 반응 시간을 조사하는 것은 당업자의 지식 범위 내에 있는 것으로 여겨진다.

[0177]

화학식 I의 화합물은, 3가 질소를 이의 *N*-옥사이드 형태로 전환시키기 위한 당업계에 공지된 절차에 따라, 상응하는 *N*-옥사이드 형태로 전환될 수 있다. 일반적으로, 상기 *N*-산화 반응은 화학식 I의 출발 물질을 적절한 유기 또는 무기 과산화물과 반응시킴으로써 수행될 수 있다. 적절한 무기 과산화물에는, 예를 들어 과산화수소, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 과산화물, 예를 들어 과산화나트륨, 과산화칼륨이 포함되며; 적절한 유기 과산화물에는 퍼옥시산, 예컨대 벤젠카르보퍼옥소산 또는 할로 치환된 벤젠카르보퍼옥소산, 예를 들어 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산, 퍼옥소알칸산, 예를 들어 퍼옥소아세트산, 알킬하이드로퍼옥사이드, 예를 들어 삼자.부틸 하이드로-퍼옥사이드가 포함될 수 있다. 적합한 용매는, 예를 들어 물, 저급 알코올, 예를 들어 에탄올 등, 탄화수소, 예를 들어 톨루엔, 케톤, 예를 들어 2-부타논, 할로겐화 탄화수소, 예를 들어 디클로로메탄, 및 이러한 용매들의 혼합물이다.

[0178]

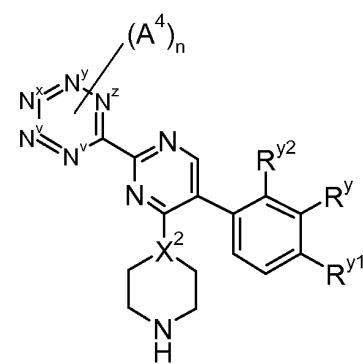
예를 들어, Y가 N<sup>v</sup> 내지 N<sup>w</sup>-함유 고리를 나타내는 화학식 I의 화합물은 하기 방법에 의해 제조될 수 있다:

[0179]

(i) X<sup>1</sup>이 -N<sup>z</sup>-을 나타내는 화학식 I의 화합물의 경우, 화학식 II의 화합물과:

[0180]

[화학식 II]



[0181]

[0182]

(상기 식에서, N<sup>v</sup>, N<sup>w</sup>, N<sup>x</sup>, N<sup>y</sup>, N<sup>z</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>y1</sup>, R<sup>y2</sup>, A<sup>4</sup> 및 n은 앞서 정의된 바와 같음)

[0183]

(a) 화학식 III의 화합물의 반응:

[0184]

[화학식 III]

[0185]

L<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup>-R<sup>x</sup>

[0186]

(상기 식에서, L<sup>1</sup>은 적합한 이탈기, 예컨대 클로로, 브로모, 요오도 또는 설포네이트 기를 나타냄);

[0187] (b) Q<sup>1</sup>이 직접 결합을 나타내고, R<sup>x</sup>가 -CH<sub>2</sub>-R<sup>xx</sup> 부분(moiety)에 의해 Q<sup>1</sup>에 부착된 기(여기서, 집합적으로, 이 기는 R<sup>x</sup> 부분을 나타냄)를 나타내는 화학식 I의 화합물의 경우,

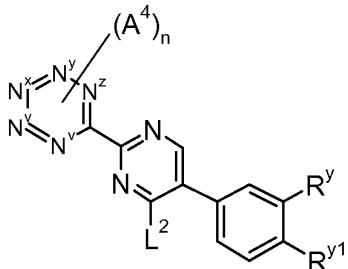
[화학식 IV]

[0189] O=C(H)(R<sup>xx</sup>)

[0190] (상기 식에서, R<sup>xx</sup>는 R<sup>x</sup> 부분(R<sup>x</sup>는 앞서 정의됨)의 일부를 나타내고, 이 반응은 적합한 용매(예를 들어, 디클로로메탄) 중에서, 예를 들어 약산(예를 들어, 아세트산)의 존재 하에서, 시아노붕수소화나트륨, 또는 바람직하게는 트리아세톡시붕수소화나트륨과 같은 선택적 환원제(이는 이민 중간체는 환원시키지만, 알데하이드 출발 물질은 환원시키지 않음)의 존재 하에서 환원적 아민화 반응 조건, 예를 들어, 예컨대 "원 포트(one pot)"에서의 반응으로서 당업자에게 공지된 조건 하에서 수행된다. 대안적인 조건이 또한 사용될 수 있는데, 예를 들어 먼저 촉합 반응이 행해지고, 후속하여 환원제(이는 "이민" 선택적일 필요가 없으며, 예를 들어 이 반응이 2개의 단계로 수행될 때 봉수소화나트륨이 사용될 수 있음)의 존재 하에서의 반응이 행해진다);

[0191] (ii) 필요한 피리미딘이 X<sup>2</sup>(여기서, X<sup>2</sup>는 -N-을 나타냄)에 부착된 화학식 I의 화합물의 경우, 예를 들어 염기(예컨대, 유기 염기, 예를 들어 디알킬아민 염기, 예를 들어 N,N-디이소프로필에틸아민)의 존재 하에서, 예를 들어 당업계에 공지된 것과 같은 방향족 친핵성 치환 반응 조건 하에서, 화학식 V의 화합물과 화학식 VI의 화합물의 반응:

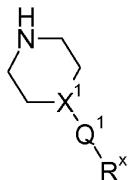
[화학식 V]



[0193]

[0194] (상기 식에서, L<sup>2</sup>는 적합한 이탈기, 예컨대 할로(예를 들어, 클로로)를 나타냄)

[화학식 VI]



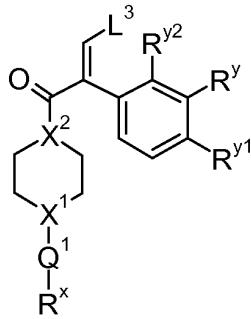
[0196]

[0197] (상기 식에서, X<sup>1</sup>, Q<sup>1</sup> 및 R<sup>x</sup>는 앞서 정의된 바와 같음);

[0198] (iii) -CH<sub>2</sub>- 부분이 존재하는 화합물의 경우, 적합한 환원제, 예를 들어 LiAlH<sub>4</sub>의 존재 하에서의 -C(O)- 부분이 존재하는 상응하는 화합물의 환원;

[0199] (iv) 환화를 촉진시키는 반응 조건 하에서의 (예를 들어, 무기 염기(예를 들어, tBuOK)와 같은 염기 및 알코올성 용매(예를 들어, 에탄올)와 같은 적합한 용매의 존재 하에서이며, 이 반응은 송온에서 수행될 수 있음) 화학식 VII의 화합물과 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 유도체(예를 들어, 염, 예컨대 HCl 염)의 반응;

[화학식 VII]

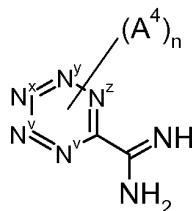


[0201]

[0202] (상기 식에서,  $L^3$ 은 적합한 이탈기(바람직하게는 아미노 부분, 예컨대  $-N(CH_3)_2$ 를 나타내고, 기호(예를 들어,  $R^y$ ,  $R^{y1}$ ,  $R^{y2}$ ,  $Q^1$ ,  $R^x$ ,  $X^1$  및  $X^2$ )는 앞서 정의된 바와 같음)

[0203]

[화학식 VIII]



[0204]

[0205] (상기 식에서, 기호(예를 들어,  $N^y$ ,  $N^w$ ,  $N^x$ ,  $N^y$ ,  $N^z$ ,  $A^4$  및  $n$ )는 앞서 정의된 바와 같음);

[0206]

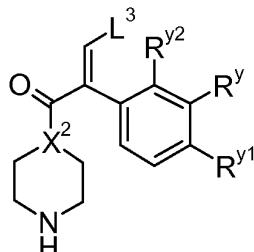
(v)  $-C(F)_2-$  부분을 함유하는 화합물의 경우, 적절한 "플루오라이드" 시약(예를 들어, 디에틸 아미노 황 트리플루오라이드; 예를 들어, 디클로로메탄과 같은 적합한 용매의 존재 하에서)과의 반응에 의한,  $-C(O)-$  부분을 함유하는 상응하는 화합물의 반응.

[0207]

화학식 II의 화합물은 화학식 IX의 화합물 또는 이의 유도체(예컨대, 보호된 유도체, 예를 들어  $-N(H)-$  부분 상에서, 예를 들어 Boc 기에 의해 보호된 것)와 앞서 정의된 화학식 VIII의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다:

[0208]

[화학식 IX]



[0209]

[0210]

(상기 식에서, 기호(예를 들어,  $L^3$ ,  $R^y$ ,  $R^{y1}$ ,  $R^{y2}$ ,  $Q^1$ ,  $R^x$  및  $X^2$ )는 앞서 정의된 바와 같음).

[0211]

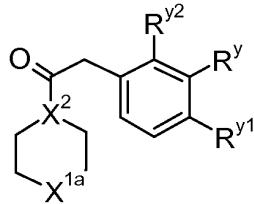
화학식 V의 화합물은 본 명세서에 기술된 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0212]

화학식 VII 및 화학식 IX의 화합물은, 환류 하에 적합한 용매(예를 들어, 방향족 용매, 예컨대 톨루엔)의 존재 하에서, 화학식 X의 상응하는 화합물과 화학식 XI의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다:

[0213]

[화학식 X]



[0214]

[0215]

(상기 식에서, X<sup>1a</sup>는 -X<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup>-R<sup>x</sup>(화학식 VII의 화합물의 제조의 경우) 또는 -N(H)-(화학식 IX의 화합물의 제조의 경우, 또는 이의 보호된 부분, 예를 들어 -N(Boc)-)를 나타내고, 다른 기호(예를 들어, X<sup>2</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>y1</sup> 및 R<sup>y2</sup>)는 앞서 정의된 바와 같음)

[0216]

[화학식 XI]

[0217]

O=C(H)-L<sup>3</sup>

[0218]

(상기 식에서, L<sup>3</sup>은 앞서 정의된 바와 같음(특히, 이는 아미노 기, 예컨대 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>를 나타내며, 따라서, 예를 들어 DMF를 형성함) (예를 들어, DMF-DMA의 반응)).

[0219]

화학식 X의 화합물은 본 명세서에 기술된 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0220]

상기 및 하기의 반응에서, 반응 생성물은 반응 매체로부터 단리될 수 있으며, 필요하다면, 당업계에 일반적으로 공지된 방법, 예컨대 추출, 결정화 및 크로마토그래피에 따라 추가로 정제될 수 있음이 명백하다. 하나 초과의 거울상 이성체 형태로 존재하는 반응 생성물은 공지된 기술, 특히 분취용 크로마토그래피, 예컨대 분취용 HPLC, 키랄 크로마토그래피에 의해 이들의 혼합물로부터 단리될 수 있음이 추가로 명백하다. 개별 부분입체 이성체들 또는 개별 거울상 이성체들이 또한 초임계 유체 크로마토그래피(SCF)에 의해 수득될 수 있다.

[0221]

출발 물질 및 중간체는, 구매가능하거나 당업계에 일반적으로 공지된 통상의 반응 절차에 따라 제조될 수 있는 화합물이다.

[0222]

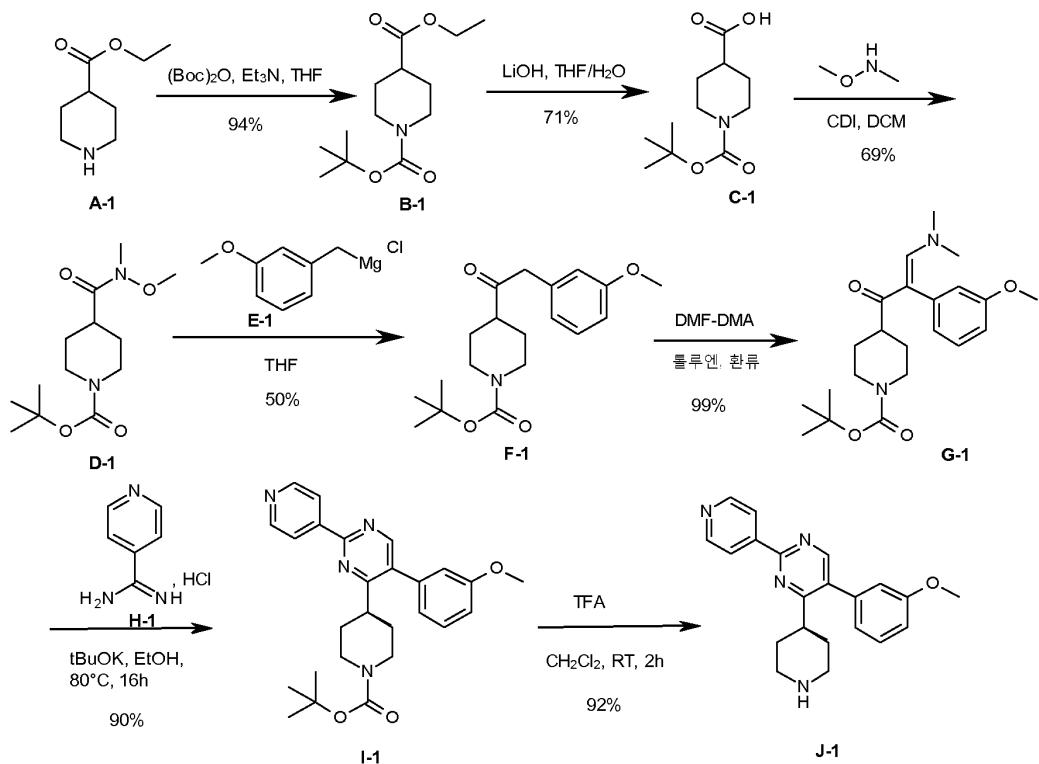
하기의 실시예는 본 발명을 예시하지만 본 발명은 이로 제한되지 않는다.

[0223]

실험 부분

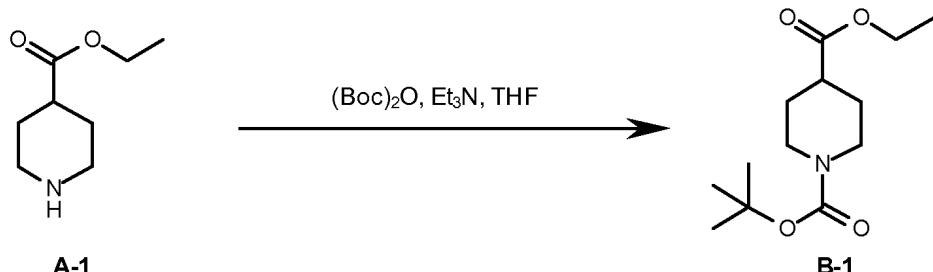
[0224]

## 일반적 반응도식 1:



[0225]

[0226] 1. 중간체 B-1의 합성:



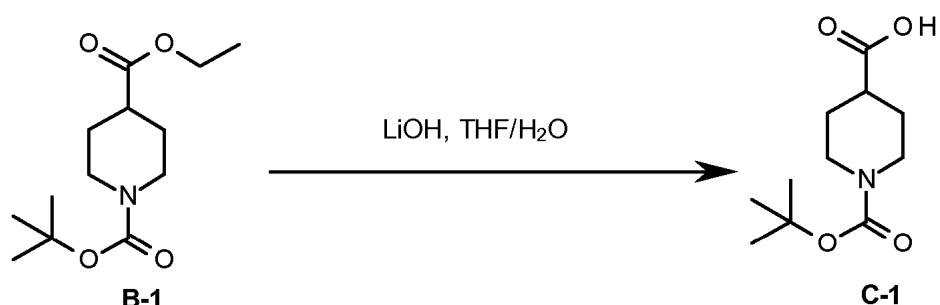
[0227]

[0228]

THF(1000ml) 중 A-1(100g, 0.64mol) 및 Et<sub>3</sub>N(64.37g, 0.64mol)의 용액에 0℃에서 Boc<sub>2</sub>O(138.82g, 0.64mol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(1000ml) 내로 붂고, EtOAc(500ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 중간체(B-1)(138.10g, 수율: 84%)를 수득하였다.

[0229]

2. 중간체 C-1의 합성:



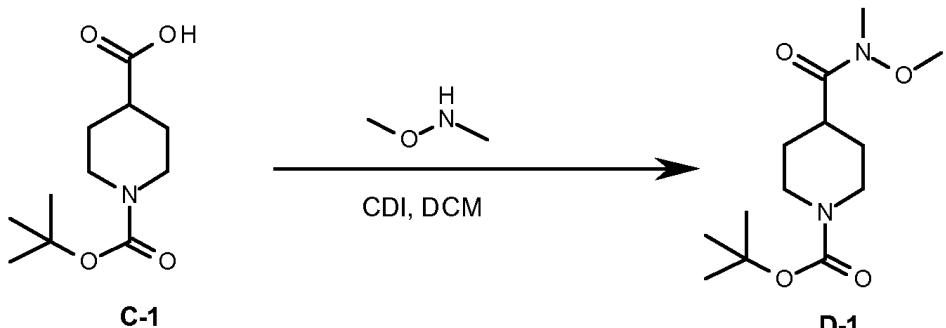
[0230]

[0231]

1ℓ의 THF 및 1ℓ의 H<sub>2</sub>O 중 B-1(138g, 0.54mol)의 용액에 0℃에서 LiOH·H<sub>2</sub>O(67.51g, 1.61mol)를 첨가하였다. 첨

가 후, 이 혼합물을 25°C에서 15시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 이 혼합물을 EtOAc(500mL x 3)로 추출하였으며, 수성 층을 분리하고, 0.5M 수성 HCl로 처리하여 pH = 3으로 조정하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1L x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 백색 고체로서 중간체(C-1)(80g, 65%)를 수득하였다.

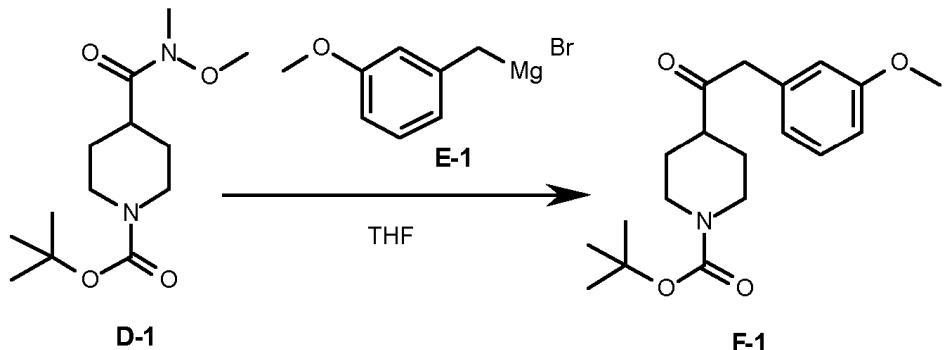
[0232] 3. 중간체 D-1의 합성:



[0233]

[0234] 1L의 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 C-1(80g, 0.35mol)의 교반된 용액에 0°C에서 N<sub>2</sub> 하에서 CDI(62.24g, 0.38mol)를 첨가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하고, 가스 형성을 관찰하였다. Et<sub>3</sub>N(42.37g, 42mol)을 첨가하고, 이 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반하였으며, 이어서 O,N-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(42.54g, 0.44mol)를 첨가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 25°C에서 15시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물, 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 수성 시트르산 1수화물로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 백색 고체로서 중간체(D-1)(80g, 95%)를 수득하였다.

[0235] 4. 중간체 F-1의 합성:

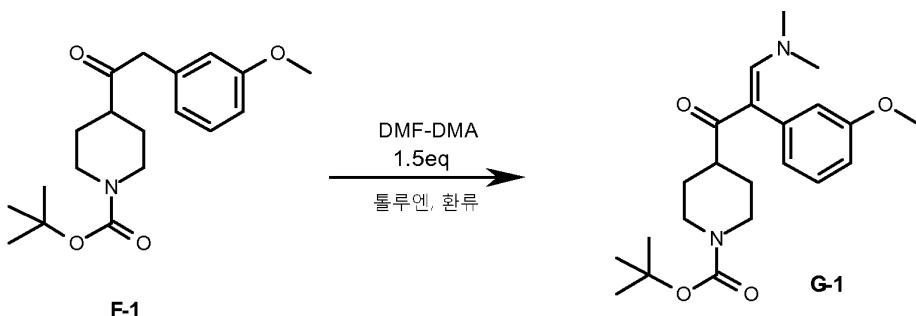


[0236]

[0237] 500mL의 무수 THF 중 D-1(20g, 73.44mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 N<sub>2</sub> 하에서 E-1(350mL, 88mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 0°C에서 2시간 동안, 그리고 15°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 여과하였다. 고체를 NH<sub>4</sub>Cl(100mL) 중에 용해시키고, EtOAc(200mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(200mL x 2)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 백색 고체로서 16.2g의 중간체(F-1)를 수득하였다.

[0238]

## 5. 중간체 G-1의 합성:



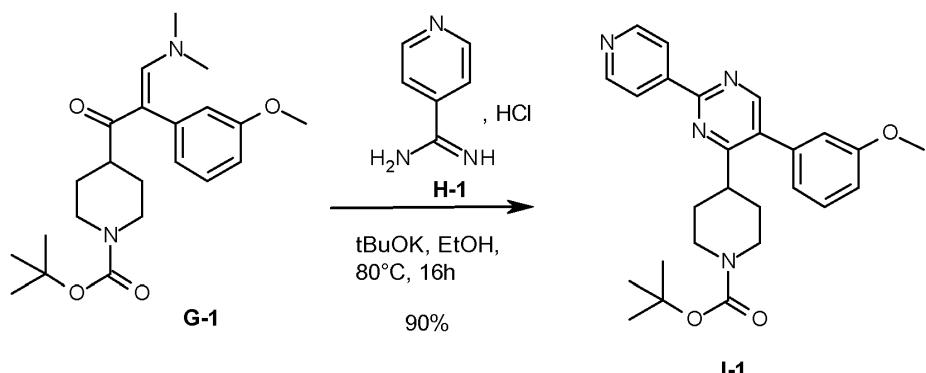
[0239]

[0240]

300mℓ의 무수 톨루エン 중 F-1(15g, 45mmol) 및 DMF-DMA(9mℓ, 67.48mmol)의 교반된 용액을 N<sub>2</sub> 하에서 110℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 증발시켜 12.15g의 중간체(G-1)를 수득하였다.

[0241]

## 6. 중간체 I-1의 합성:



[0242]

[0243]

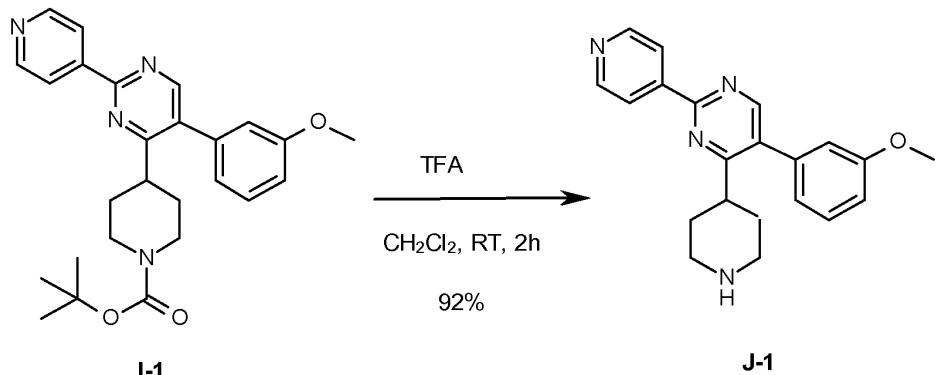
에탄올(24mℓ) 중 G-1(2.5g, 6.4mmol)의 교반된 용액에 실온에서 이소니코틴이미다미드 하이드로클로라이드(H-1)(1.5g, 9.65mmol)에 이어 포타슘 삼차-부톡사이드(1.44g, 12.9mmol)를 첨가하였다.

[0244]

이어서, 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. G-1의 100% 소비(LCMS에 의한 모니터링) 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고 진공 중에서 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 디클로로메탄(150mℓ)로 희석시키고, 물(150mℓ)로 처리하였다. 수성 조 혼합물을 디클로로메탄(2 × 150mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 이어서, 조 화합물을 디클로로메탄/에틸 아세테이트: 50/50을 사용하여 실리카 젤 상에서 정제하여 담백색 고체로서 목적 중간체(I-1)(2.58g, 90% 수율)를 수득하였다.

[0245]

## 7. 중간체 J-1의 합성:



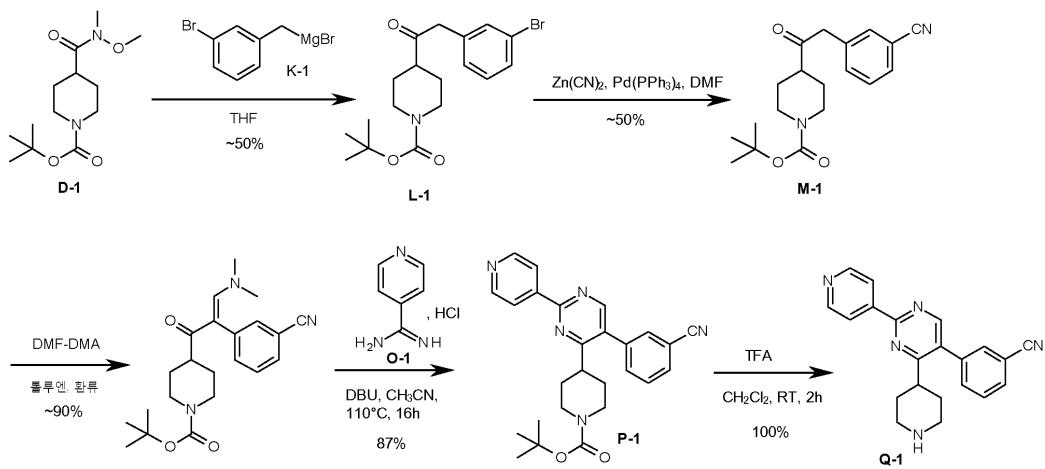
[0246]

[0247]

디클로로메탄(31mℓ) 중 I-1(2.8g, 6.25mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(5.7mℓ)을 실온에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. I-1의 완전 소비(TLC에 의한 모니터링) 후, 반응 혼합물

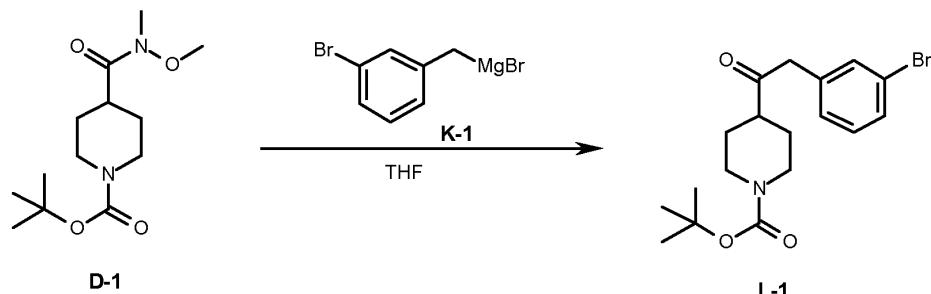
을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 디클로로메탄(100mℓ) 중에 흡수시키고, 포화 탄산칼륨 수용액(100mℓ)으로 처리하였다. 수성 조 혼합물을 디클로로메탄(2 × 100mℓ)으로 추출하였다. 혼한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 베이지색 고체로서 목적 중간체(**J-1**)(2g, 92%)를 수득하였으며, 이를 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0248] 일반적 반응도식 2:



[0249]

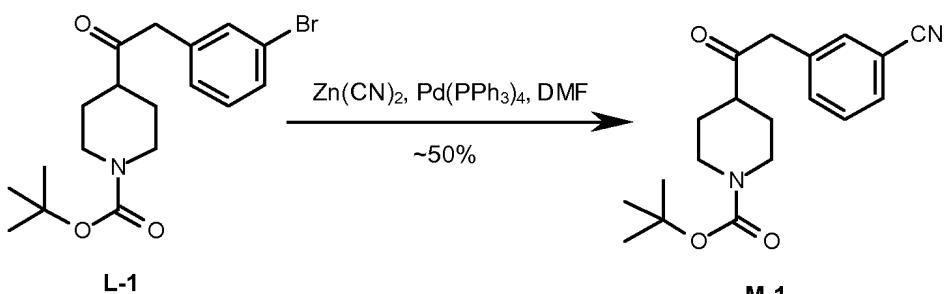
[0250] 1. 중간체 **L-1**의 합성:



[0251]

[0252] 500mℓ의 무수 THF 중 **D-1**(30g, 104mmol)의 교반된 용액에 N<sub>2</sub> 하에서 0℃에서 **K-1**(500mℓ, 125mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 15℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl(250mℓ) 및 EtOAc(500mℓ)로 희석시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 상에서의 크로마토그래피(석유 에테르:에틸아세테이트 = 20:1)로 정제하여 15.12g의 중간체(**L-1**)를 수득하였다.

[0253] 2. 중간체 **M-1**의 합성:

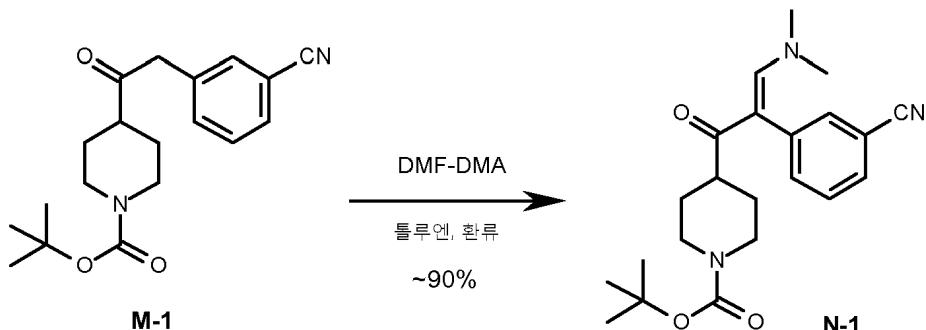


[0254]

[0255] DMF(140mℓ) 중 **L-1**(14.20g, 37.14mmol), Zn(CN)<sub>2</sub>(6.54g, 55.72mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(2.15g, 1.86mmol)의 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, NaHCO<sub>3</sub>(200mℓ)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(200mℓ × 2)로 추출하였다. 혼한 유기 층을 NaHCO<sub>3</sub>(100mℓ), 염수(100mℓ)로

세척하고,  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 상에서의 크로마토그래피(석유 에테르:에틸아세테이트 = 10:1)로 정제하여 백색 고체로서 중간체(**M-1**)(12.04g)를 수득하였다.

### [0256] 3. 중간체 **N-1**의 합성:

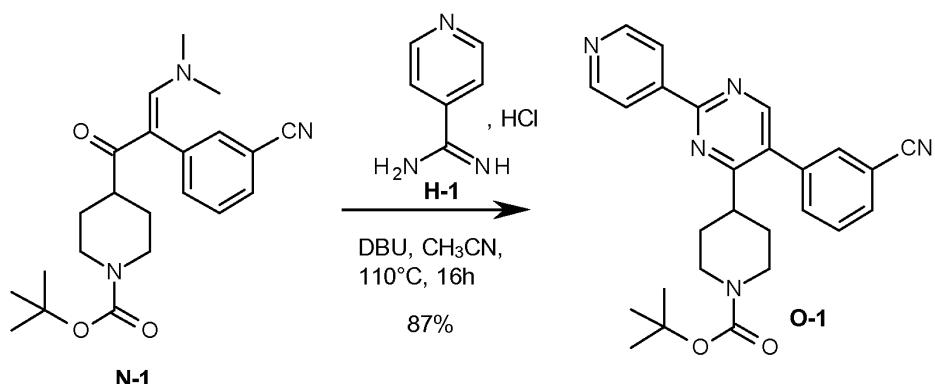


[0257]

300m $\ell$ 의 무수 톨루엔 중 **M-1** (12.00g, 36.54mmol) 및 DMF-DMA(6.53g, 58.81mmol)의 교반된 용액을  $N_2$  하에서 110°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 상에서의 크로마토그래피(석유 에테르:에틸아세테이트 = 1:1)로 정제하여 백색 고체로서 중간체(**N-1**)(10.05g)를 수득하였다.

[0258]

### 4. 화합물 **P-1**의 합성:

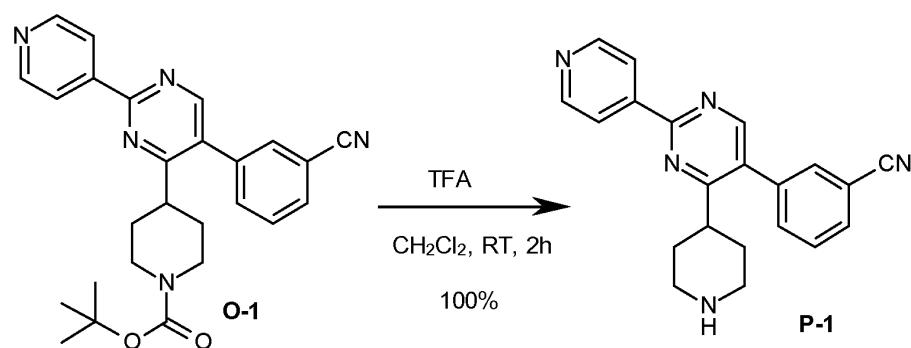


[0259]

실온에서 아세토니트릴(8m $\ell$ ) 중 **N-1**(800mg, 2.0mmol)의 교반된 용액에 이소니코틴이미다미드 하이드로클로라이드(**H-1**)(657mg, 4.1mmol)을 첨가하고, 이어서 DBU(0.93m $\ell$ , 6.2mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 밀봉관 내에서 가열하였다. **N-1**의 완전 소비(LCMS에 의한 모니터링) 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 물(30m $\ell$ )로 처리하였다. 수성 조 혼합물을 디클로로메탄(3 × 30m $\ell$ )으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 이어서, 조 화합물(1.3g)을 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄 용액( $H_2O$  중 33%): 98/2/0.1을 사용하여 실리카 젤 상에서 정제하여 담황색 고체로서 목적 중간체(**O-1**)(800mg, 87% 수율)를 수득하였다.

[0260]

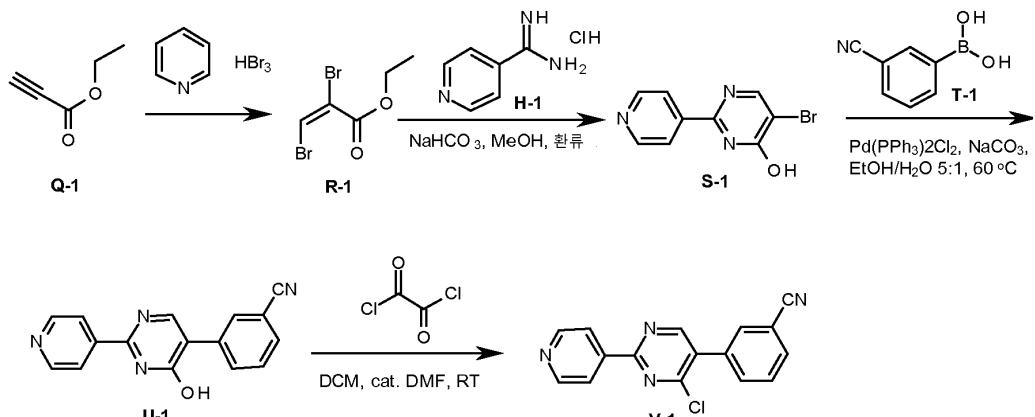
### 5. 중간체 **P-1**의 합성:



[0261]

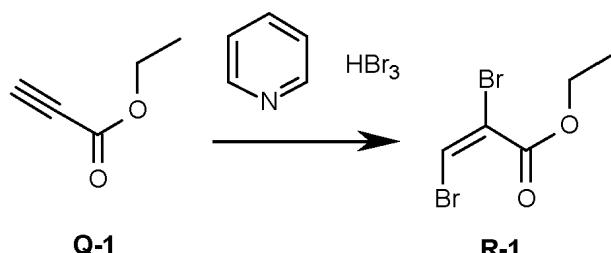
[0264] 디클로로메탄(10mL) 중 Q-1(800mg, 1.8mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(2.15mL)을 실온에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. Q-1의 완전 소비(TLC에 의한 모니터링) 후, 반응 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액(30mL)으로 처리하였다. 수성 조 혼합물을 디클로로메탄(3 × 30mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 담황색 고체로서 목적 중간체(P-1)(695mg, 정량적 수율)를 수득하였으며, 이를 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0265] 일반적 반응도식 3:



[0266]

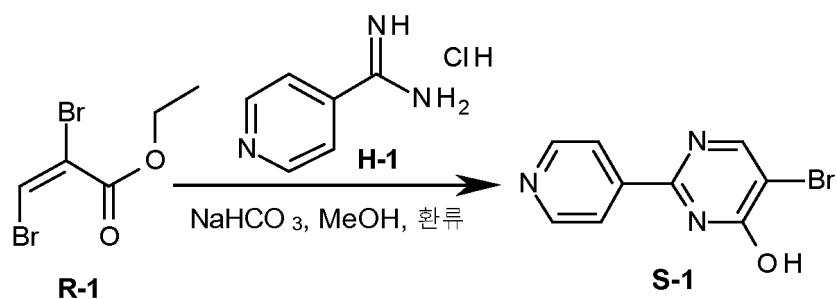
[0267] 1. 중간체 R-1의 합성:



[0268]

[0269]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2ℓ) 중 Q-1(150g, 1.53mol) 및 피리디늄 트리브로마이드(635g, 1.99mol)의 혼합물을 20℃에서 96시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  수용액( $2 \times 1\ell$ ) 및 염수( $1\ell$ )로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 액체로서 중간체(R-1)(380g, 96%)를 수득하였다.

[0270] 2. 중간체 S-1의 합성:

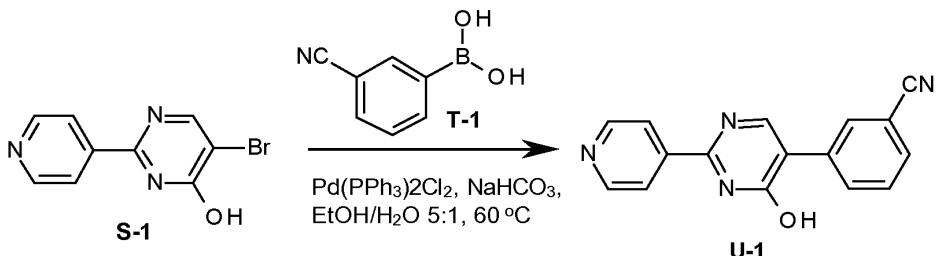


[0271]

[0272] 2.5ℓ의 무수 MeOH 중 R-1(170g, 1.08mol), H-1(334.00g, 1.29mol) 및  $\text{NaHCO}_3$ (362.45g, 4.31mol)의 혼합물을  $\text{N}_2$  하에서 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 냉각시키고 여과하였으며, 이 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 상에서의 크로마토그래피( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH=10:1)로 정제하여 갈색 고체로서 중간체(S-1)(170g)를 수득하였다.

[0273]

### 3. 중간체 U-1의 합성:



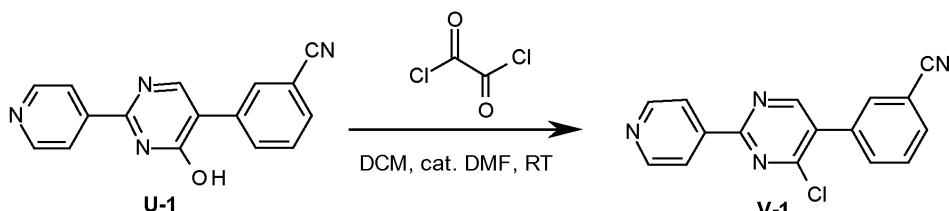
[0274]

[0275]

1500mL의 EtOH 및 300mL의 H<sub>2</sub>O 중 **S-1**(150g, 595.08mmol) 및 **T-1**(131.16g, 892.62mmol)의 교반된 혼합물에 N<sub>2</sub> 하에서 NaHCO<sub>3</sub>(189.21g, 1.79mol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에서 60°C에서 8시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 여과하고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc로 세척하여 중간체(**U-1**)를 수득하였다. 조 화합물을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0276]

#### 4. 중간체 V-1의 합성:



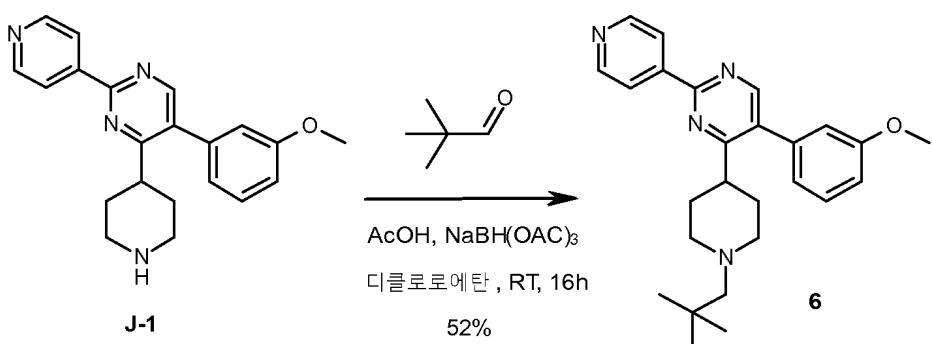
[0277]

[0278]

1500mL의 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 U-1(100g, 조 물질)의 교반된 혼탁액을  $\text{N}_2$  하에서 0°C에서 이염화옥살릴(462.77g, 3.65mol)에 적가하였다. 이어서, DMF(53.30g, 7.29mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을  $\text{N}_2$  하에서 4시간 동안 15°C에서 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을  $\text{EtOAc}(1\ell)$  및  $\text{NaHCO}_3$  수용액( $1\ell$ ) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 상에서의 크로마토그래피( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :  $\text{MeOH}=20:1$ )로 정제하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을  $\text{EtOH}$ 로 세척하여 갈색 고체로서 9.4g의 중간체(V-1)를 수득하였으며, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0279]

## 최종 화합물 6의 합성:



[0280]

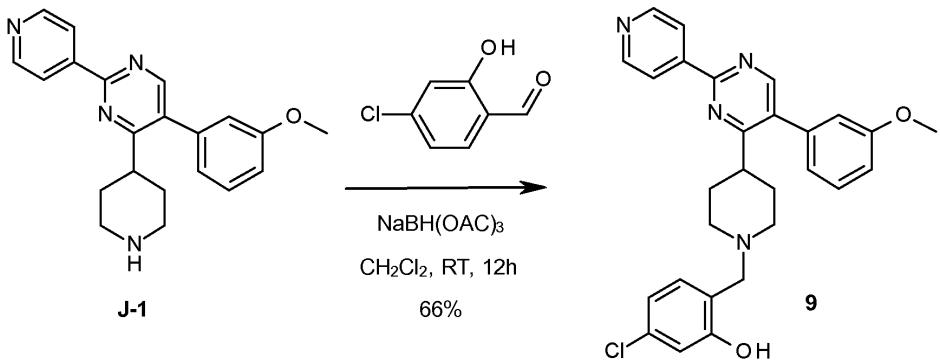
[0281]

디클로로에탄(10mL) 중 J-1(250mg, 0.722mmol)의 용액에 아세트산(0.124mL, 2.17mmol) 및 2,2-디메틸프로파닐(0.157mL, 1.45mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 트리아세톡시붕수소화나트륨(428mg, 2mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응을 완료하기 위해, 2,2-디메틸프로파닐(0.157mL, 1.45mmol) 및 아세트산(0.124mL, 2.17mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 트리아세톡시붕수소화나트륨(428mg, 2mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 처리하였다. 수성 충을 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합 유키 충을 황사나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서

축시켰다. 이어서, 조 화합물을 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄 용액( $H_2O$  중 33%): 98/2/0.1을 사용하여 실리카 젤 상에서 정제하여 백색 고체로서 목적 화합물(6)(156mg, 52% 수율)을 수득하였다.

[0282]

### 최종 화합물 9의 합성:



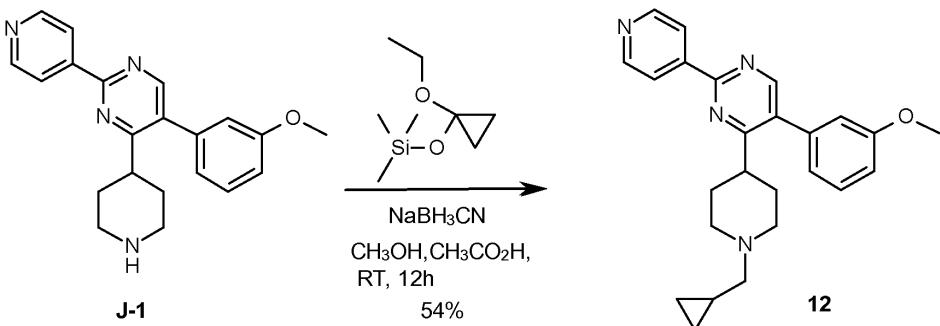
[0283]

[0284]

$\text{N}_2$ -분위기 하에서 디클로로메탄(4mL) 중 J-1(0.15g, 0.433mmol) 및 4-클로로-2-하이드록시벤즈알데하이드(0.068g, 0.433mmol)의 용액에 트리아세톡시붕수소화나트륨(0.138g, 0.649mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 분취용 TLC 상에 직접 로딩하고, [헵탄(1):EtOAc(2)]로 4회 용리하였다. 주 밴드(band)를 긁어내고, [EtOAc(9):MeOH(1)]을 사용하여  $\text{SiO}_2$ 로부터 용리하였다. 용리물(elute)을 건조될 때까지 증발시켜 0.139g의 화합물(9)(66%)을 산출하였다.

[0285]

## 최종 화합물 12의 합성:



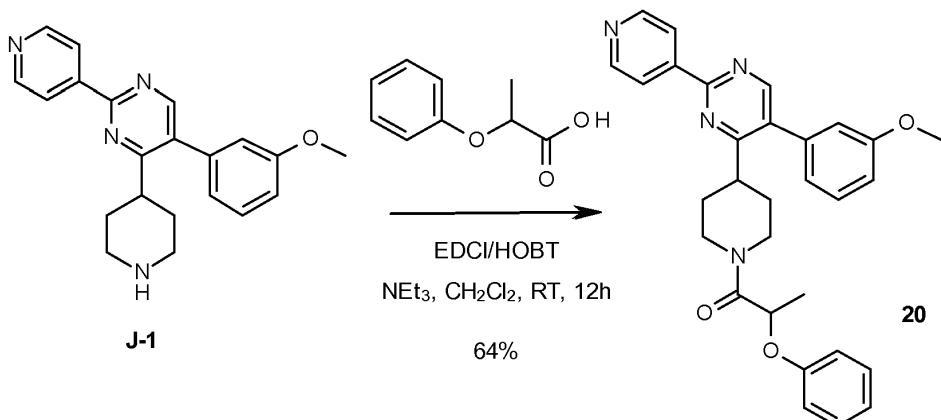
[0286]

[0287]

$\text{N}_2$ -분위기 하에서 메탄올(엑스트라 드라이(extra dry))(3mℓ) 및 아세트산(0.1mℓ) 중 J-1(0.1g, 0.289mmol)의 용액에 (1-에톡시사이클로프로포록시)트리메틸실란(0.061mℓ, 0.303mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 시아노붕수소화나트륨(0.027g, 0.433mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 가열 환류하고, 이어서 실온으로 냉각되게 하고, 24시간 교반하였다. 반응 혼합물을 분취용 TLC 상에 직접 로딩하고,  $[\text{CH}_2\text{Cl}_2(95) : \text{MeOH}(5)]$ 로 용리하였다. 주 밴드를 긁어내고,  $[\text{EtOAc}(9):\text{MeOH}(1)]$ 을 사용하여  $\text{SiO}_2$ 로부터 용리하였다. 용리물을 건조될 때까지 증발시켜 0.089 g의 최종 화합물(12)(54%)을 산출하였다.

[0288]

## 최종 화합물 20의 합성:



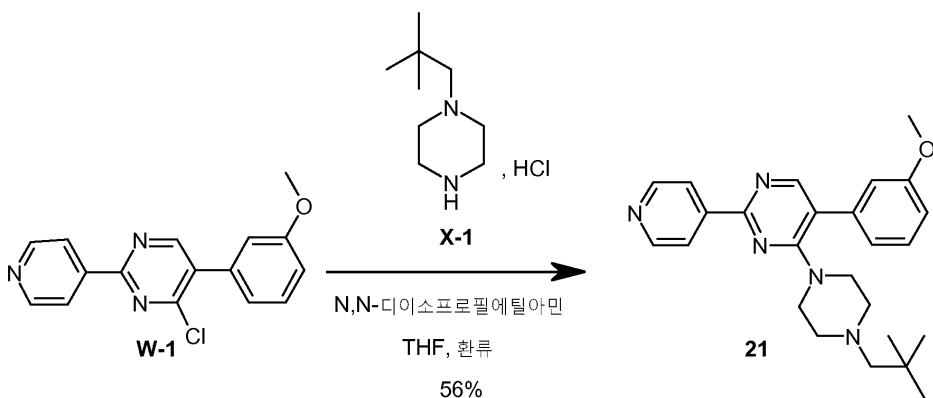
[0289]

[0290]

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mℓ) 중 J-1(100mg, 0.289mmol), 2-페녹시프로파온산(62.4mg, 0.375mmol), EDCl(83mg, 0.433mmol), HOBT(58.5mg, 0.433mmol) 및 NEt<sub>3</sub>(61μℓ, 0.433mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 물을 첨가하고, 층들을 경사분리(decant)하였다. 유기 층을 물로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 조 화합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97.5/2.5/0.1을 사용하여 실리카겔(15 내지 40 μm, 30g) 상에서의 크로마토그래피로 정제하였다. 용매를 증발시켜 최종 화합물(20)(64%)을 수득하였다.

[0291]

## 최종 화합물 21의 합성:



[0292]

[0293]

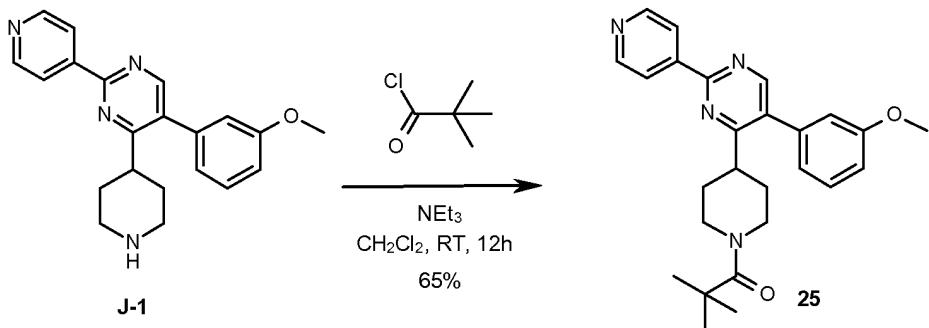
T-1 대신에 (3-메톡시페닐)보론산을 사용하여, 중간체(V-1)에 대해 기술된 절차에 따라 중간체(W-1)를 합성하였다.

[0294]

THF(20mℓ) 중 W-1(99mg, 0.333mmol), X-1(77mg, 0.399mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.142mℓ, 0.831mmol)의 용액을 환류 하에 하룻밤 교반하였다. 반응을 완료하기 위하여, X-1(236mg, 1.22mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.63mℓ, 3.7mmol)을 2일에 걸쳐 일부씩 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 되게 하고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔류 갈색 오일(대략 0.5g)을 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에 용해시키고, 고체를 여과하였다. 분취용 TLC(헵탄/디에틸에테르, 4:1[3x], 9:1[3x])를 수행하여 80mg의 무색 오일을 수득하였다. 물질을 DIPE 중에 용해시키고, 헵탄을 첨가하였다. 진공 중에서 용매를 제거하여 무색 고체로서 화합물(21)(70mg, 56%)을 수득하였다.

[0295]

## 최종 화합물 25의 합성:



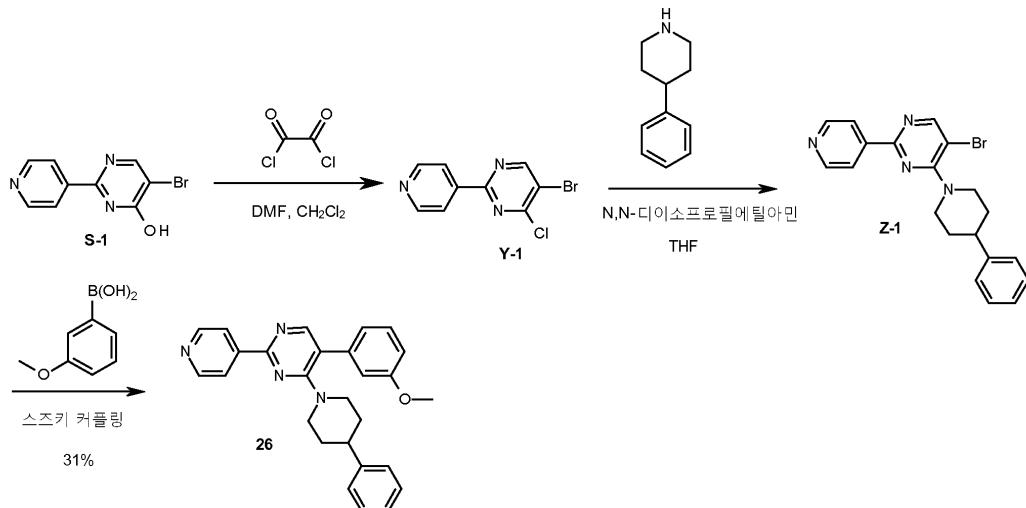
[0296]

[0297]

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4mℓ) 중 J-1(100mg, 0.29mmol), 트리메틸아세틸 클로라이드(35.5μℓ, 0.29mmol), NEt<sub>3</sub>(40μℓ, 0.29mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 내로 끓고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 120mg를 수득하였다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(안정성 실리카(5μm, 150x30.0mm) 상에서의 순상, 0% NH<sub>4</sub>OH, 100% DCM, 0% MeOH로부터 0.6% NH<sub>4</sub>OH, 94% DCM, 6% MeOH까지의 이동상 구배)로 정제하였다. 고체를 디이소프로필에테르 중에서 결정화하고, 70℃에서 진공 압력 하에서 건조시켜 화합물(25)(81mg, 65%)을 수득하였다.

[0298]

## 최종 화합물 26의 합성:



[0299]

[0300]

질소 하에서, 염화옥살릴(0.22mℓ, 2.55mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mℓ) 중 S-1의 혼탁액에 첨가하였다. DMF(0.02mℓ)를 적 가하고(발열), 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하였다. 조 물질(Y-1)을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0301]

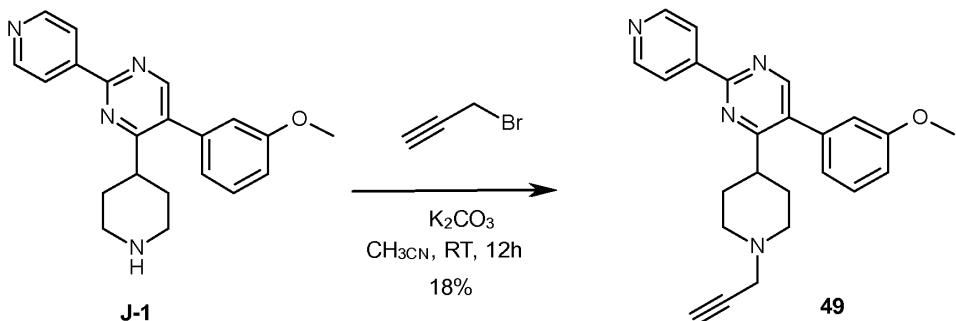
4-페닐 피페리딘(0.089g, 0.549mmol)을 THF(8mℓ) 중 Y-1(0.099g, 0.366mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 첨가시, 고체가 용해되었으며, 갈황색에서 자주색으로 색이 변했다. N,N-디이소프로필에틸아민(0.188mℓ, 1.098mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 하룻밤 교반하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2% MeOH)로 정제하여 황색 오일로서 중간체(Z-1)(66mg, 46%)를 수득하였다.

[0302]

DME(8mℓ)/H<sub>2</sub>O(2mℓ) 중 Z-1(0.066g, 0.167mmol), 2-메톡시페닐보론산(0.038g, 0.25mmol) 및 탄산나트륨(0.060g, 0.566mmol)의 혼탁액을 5분 동안 아르곤으로 풀러싱하였다. 트랜스-비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(6mg, 8.6 μmol)를 첨가하고, 이 혼탁액을 5분 동안 아르곤으로 풀러싱하였다. 반응 혼합물(혼탁액)을 아르곤 하에서 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. H<sub>2</sub>O 및 EtOAc를 첨가하였다. 고체를 여과하였다. 층들을 분리하였다.

수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 진공 하에서 제거하였다. 물질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에 용해시켰다. 물을 첨가하고, 이 혼합물을 하룻밤 격렬하게 교반하였다. 층들을 분리하였다. 수성 층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 진공 하에서 제거하였다. 물질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>와 함께 공중발시켰다. Et<sub>2</sub>O를 황색 오일에 첨가하였다. 물질이 고화하였다. 이 혼탁액을 하룻밤 Et<sub>2</sub>O 중에서 교반하였다. 고체를 여과하고, Et<sub>2</sub>O 및 H<sub>2</sub>O로 세척하고, 건조시켜 최종 화합물(26)(31%)을 수득하였다.

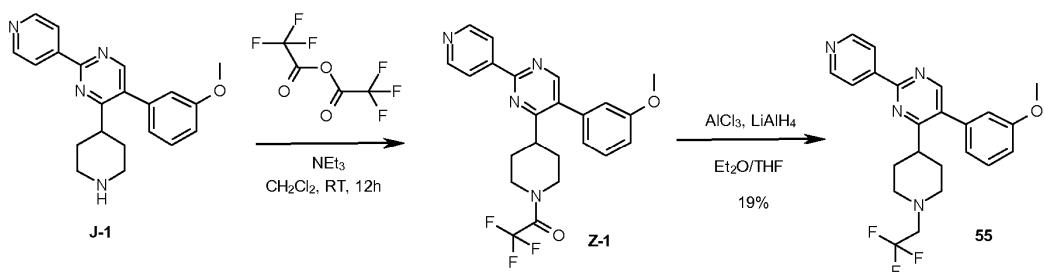
#### [0303] 최종 화합물 49의 합성:



#### [0304]

CH<sub>3</sub>CN(4ml) 중 J-1(100mg, 0.289mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(80mg, 0.57mmol), 프로파르길 브로마이드(톨루엔 중 80중량% 용액, 39 $\mu$ l, 0.35mmol)를 실온에서 하룻밤 교반하였다. H<sub>2</sub>O 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 첨가하고, 유기 상을 경사분리하고, MgSO<sub>4</sub> 분말로 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 조 화합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0.5에서 실리카-겔 컬럼(15 내지 40  $\mu$ m, 30g) 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, CH<sub>3</sub>CN/디이소프로필에테르(18%) 중에서의 결정화 후에 20mg의 화합물(49)을 수득하였다.

#### [0306] 최종 화합물 55의 합성:



#### [0307]

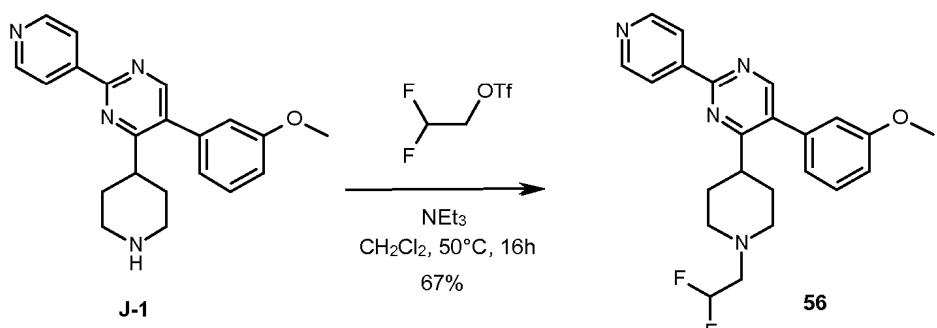
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4ml) 중 J-1(200mg, 0.58mmol), 트리플루오로아세트산 무수물(177 $\mu$ l, 1.27mmol), NEt<sub>3</sub>(642 $\mu$ l, 4.62mmol)를 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 내로 붓고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 248mg의 중간체(Z-1)를 수득하였다. 조 화합물을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

#### [0309]

-70°C에서 N<sub>2</sub> 유동 하에서, Et<sub>2</sub>O(5ml)를 AlCl<sub>3</sub>(97mg, 0.73mmol)에 첨가하고, 이어서 이 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. LiAlH<sub>4</sub>(1.12ml, 2.24mmol)를 0°C에서 적가하고, 이 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응을 얼음으로 켄칭(quench)하고, EtOAc를 첨가하였다. 층들을 경사분리하였다. 유기 층을 물로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 조 물질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1에서 실리카-겔(15 내지 40  $\mu$ m, 30g) 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이어서, 이 화합물을 2-에틸피리딘(6  $\mu$ m, 150x21.2mm) 상에서의 아키랄 초임계 유체 크로마토그래피(이동상: 92% CO<sub>2</sub>, 8% MeOH)로 정제하여 화합물(55)(45mg, 19%)을 수

득하였다.

[0310] 최종 화합물 56의 합성:

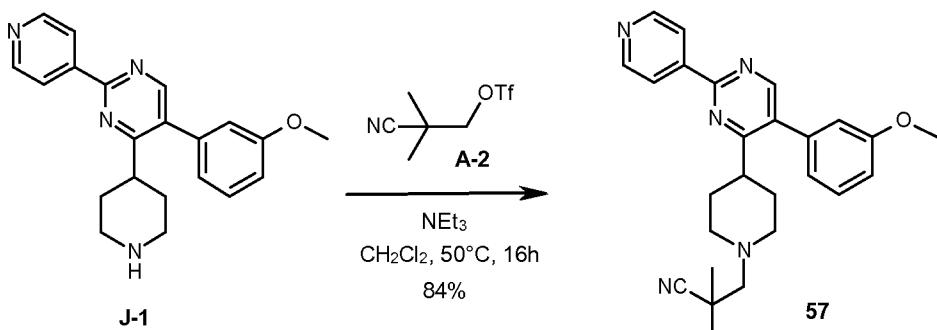


[0311]

디클로로메탄(3.6㎖) 중 J-1(250mg, 0.72mmol)의 용액에 실온에서 2,2-디플루오로에틸 트리플레이트(230mg, 1.08mmol)에 이어 트리에틸아민(0.36㎖, 2.16mmol, 3 eq)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하고, 물(5㎖)로 처리하였다. 수성 조 혼합물을 디클로로메탄(3 × 10㎖)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다(300mg). 이어서, 조 화합물을 에틸 아세테이트(100%)를 사용하여 실리카 겔 상에서 정제하여 백색 고체로서 목적 화합물(56)(200mg, 67% 수율)을 수득하였다.

[0312]

최종 화합물 57의 합성:

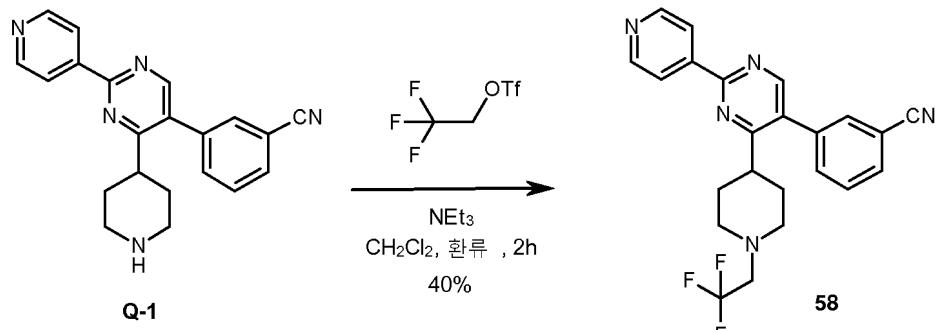


[0313]

디클로로메탄(3.6㎖) 중 J-1(250mg, 0.72mmol)의 용액에 실온에서 A-2(247mg, 1.08mmol)에 이어 트리에틸아민(0.36㎖, 2.16mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하고, 물(5㎖)로 처리하였다. 수성 조 혼합물을 디클로로메탄(3 × 10㎖)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다(650mg). 이어서, 조 화합물을 에틸 아세테이트/디클로로메탄: 70/30을 사용하여 실리카 겔 상에서 정제하여 백색 고체로서 목적 화합물(57) (260mg, 84% 수율)을 수득하였다.

[0314]

최종 화합물 58의 합성:

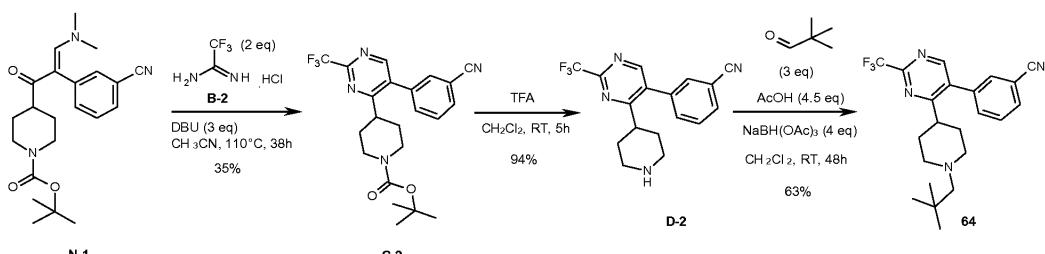


[0315]

디클로로메탄(3㎖) 중 Q-1(200mg, 0.58mmol)의 용액에 실온에서 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플레이트(0.13㎖,

0.88mmol)에 이어 트리에틸아민(0.24mL, 1.76mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. Q-1의 80% 소비(LCMS에 의한 모니터링) 후, 반응 혼합물을 물(5mL)로 처리하였다. 수성 조 혼합물을 디클로로메탄( $3 \times 10\text{mL}$ )으로 추출하였다. 합한 유기 총을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다(185mg). 이어서, 조 화합물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 50/50을 사용하여 실리카 젤 상에서 정제하여 백색 고체로서 목적 화합물(58)(100mg, 40% 수율)을 수득하였다.

## 최종 화합물 64의 합성:



[0320]

[0321]

아세토니트릴(8mℓ) 중 N-1(800mg, 2.0mmol)의 교반된 용액에 실온에서 2,2,2-트리플루오로아세트이미다미드 하이드로클로라이드(B-2)(620mg, 4.1mmol)에 이어 DBU(0.93mℓ, 6.2mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 110℃에서 38시간 동안 밀봉관 내에서 가열하였다. N-1의 54% 소비(LCMS에 의한 모니터링) 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 디클로로메탄(30mℓ)으로 희석시키고, 물(30mℓ)로 처리하였다. 수성 조 혼합물을 디클로로메탄( $3 \times 30\text{mL}$ )으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 이어서, 조 화합물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 70/30을 사용하여 실리카겔 상에서 정제하여 담황색 고체로서 목적 중간체(C-2)(315mg, 35% 수율)를 수득하였다.

[0322]

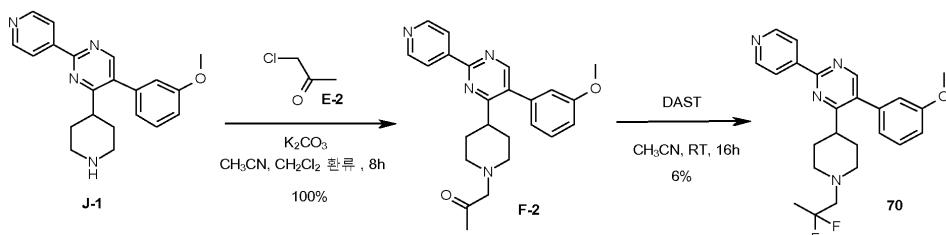
디클로로메탄(5mℓ) 중 C-2(465mg, 1.08mmol)의 용액에, 트리플루오로아세트산(1mℓ)을 실온에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. C-2의 완전 소비(TLC에 의한 모니터링) 후, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 디클로로메탄(30mℓ) 중에 흡수시키고, 포화 탄산칼륨 수용액(30mℓ)으로 처리하였다. 수성 조 혼합물을 디클로로메탄( $3 \times 30\text{m}\ell$ )으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 담황색 고체로서 목적 중간체(D-2)(340mg, 94% 수율)를 수득하였으며, 이를 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0323]

디클로로에탄(13mℓ) 중 D-2(340mg, 1.02mmol)의 용액에 아세트산(0.19mℓ, 4.59mmol)을 실온에서 첨가한 후, 2,2-디메틸프로파날(0.33mℓ, 3.07mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 트리아세톡시붕수소화나트륨(867mg, 4.08mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 이어서 디클로로메탄(30mℓ)으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 용액(30mℓ)으로 처리하였다. 수성 총을 디클로로메탄( $3 \times 40\text{m}\ell$ )으로 추출하였다. 합한 유기 총을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다(400mg). 이어서, 조 화합물을 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄 용액( $\text{H}_2\text{O}$  중 33%): 99/1/0.1을 사용하여 실리카겔상에서 정제하여 백색 고체로서 목적 화합물(64)(260mg, 63% 수율)을 수득하였다.

[0324]

### 최종 화합물 70의 합성:



[0325]

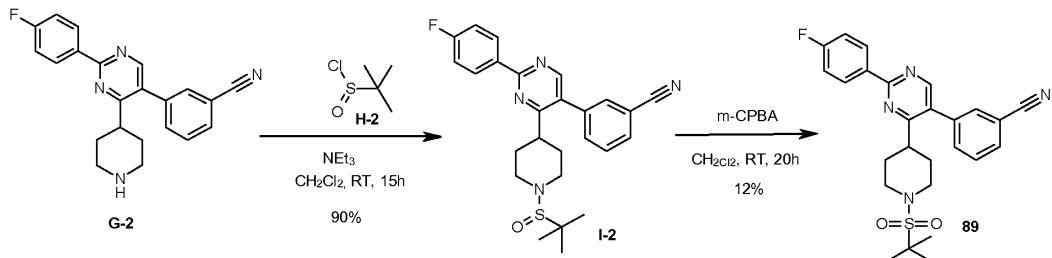
[0326]

아세토니트릴(9.2mL) 및 디클로로메탄(4.8mL) 중 J-1(800mg, 2.3mmol)의 교반된 용액에 실온에서 클로로아세톤(E-2)(0.27mL, 3.45mmol)에 이어 탄산칼륨(0.64g, 4.6mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 환류 하에 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 디클로로메탄(30mL)으로 희석시키고, 물(30mL)로 처리하였다. 수성 조 혼합물을 디클로로메탄( $2 \times 30\text{mL}$ )으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 쥐조시키고, 여과하고, 친공 쪽에서 농축시켜 적색 오일로서 목적 중간체(E-2) (930mg, 100% 수율)를 수득하였다.

으며, 이를 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0327] 디클로로메탄(115mL) 중 **F-2**(930mg, 2.3mmol)의 용액에 디에틸 아미노 황 트리플루오라이드(DAST)(0.57mL, 6.9mmol)를 -78°C에서 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(50mL)으로 희석시키고, 0°C에서 포화 탄산나트륨 수용액(50mL)으로 처리하였다. 수성 조 혼합물을 디클로로메탄( $2 \times 50\text{mL}$ )으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 화합물을 먼저 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄 용액(H<sub>2</sub>O 중 33%): 99/1/0.1을 사용하여 실리카겔 상에서 정제하고, 이어서 디클로로메탄/에틸 아세테이트: 80/20을 사용하여 추가 정제를 수행하였다. 마지막으로 잔류물을 펜坦으로 분쇄하여 갈색 겉질(gummy) 고체로서 목적 화합물(**70**)(60mg, 6%)을 수득하였다.

#### 최종 화합물 89의 합성:



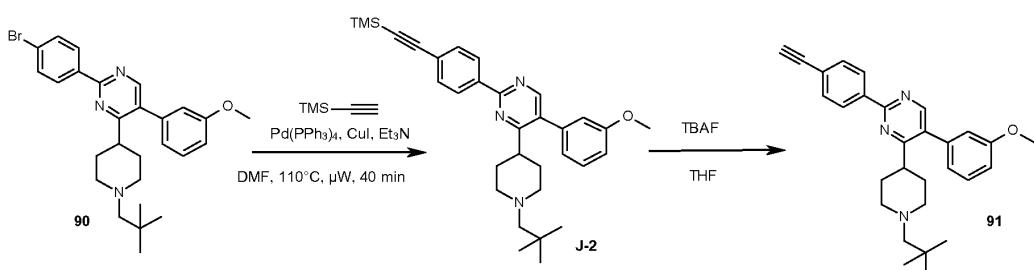
[0329]

[0330] 디클로로메탄(20mL) 중 중간체 **G-2**(0.15g, 0.38mmol)의 혼합물에 0°C에서 트리에틸아민(0.12g, 1.14mmol)에 이어 화합물 **I-2**(0.053g, 0.38mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에서 25°C에서 15시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 역추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 중간체(**I-2**)(0.16g, 90%)를 수득하였다.

[0331]

디클로로메탄(15mL) 중 중간체(**I-2**)(0.16g, 0.35mmol)의 용액에 0°C에서 *m*-CPBA(0.066g, 0.38mmol)를 일부씩 첨가하였다. 이 혼합물을 15°C에서 20시간 동안 교반하였다. 고체를 침전시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과액을 고성능 액체 크로마토그래피로 정제하여 화합물(**89**)(16mg, 12%)을 수득하였다.

[0332] 최종 화합물 91의 합성:



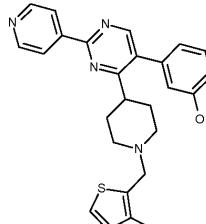
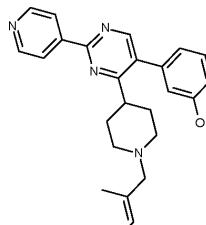
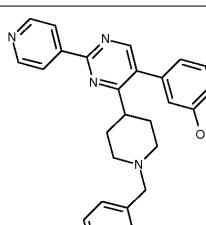
[0333]

[0334] 트리에틸실릴 아세틸렌(38mg, 0.27mmol)을 마이크로파 용기(microwave vessel) 내에서 N<sub>2</sub> 하에서 실온에서 DMF(3mL) 중 화합물(**90**)(0.12g, 0.18mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(21mg, 0.018mmol), 트리에틸아민(0.22g, 2.16mmol) 및 요오드화구리(I)(3mg, 0.011mmol)의 용액에 첨가하였다. 용기를 캡핑하고, 110°C에서 40분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰으며, 잔류물을 에틸 아세테이트(30mL) 및 물(10mL)로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 진공 하에서 건조시키고, 다음 단계에서 직접 사용하였다. 0.15 g의 조 중간체(**J-2**)를 수득하였다.

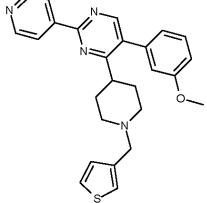
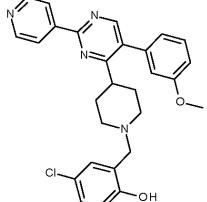
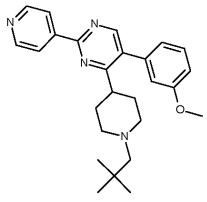
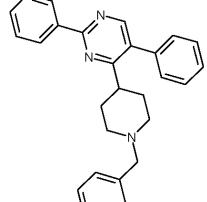
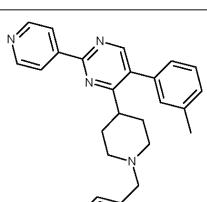
[0335]

건조 THF(35mL) 중 중간체(**J-2**)(조 물질, 0.18mmol)를 테트라-부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1M, 7.5mL)의 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰으며, 조 생성물을 염기성 분취용 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: C18, 용리액: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 97/3, 0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)로 직접 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 이 생성물을 진공 하에서 건조시켜 화합물

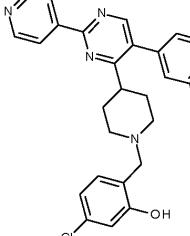
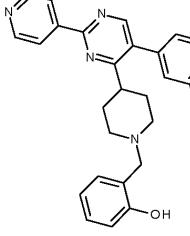
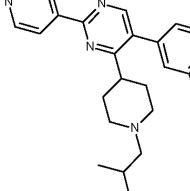
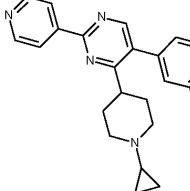
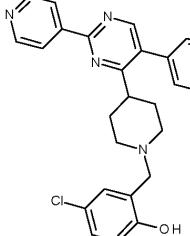
(91)(10mg, 13%)을 수득하였다.

#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H]	LCMS 체류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
1		456.20	457	1.53 B5501	중간체 J1  최종 화합물 9	
2		414.24	415	1.46 B5501	중간체 J1  최종 화합물 9	
3		454.22	455	4.23 MERC22	중간체 J1  최종 화합물 9	111-114

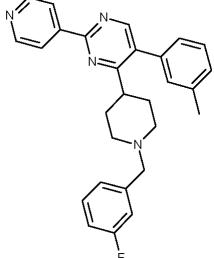
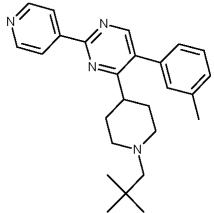
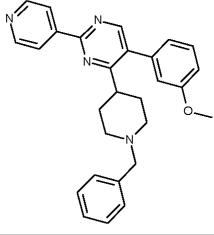
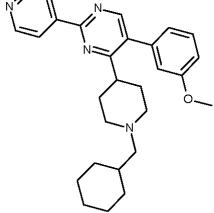
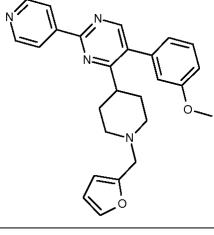
[0336]

#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H]	LCMS 채류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
4		442.18	443	4.3 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	135 (K)
5		486.18	487	4.23 MERC22	중간체 J1  최종 화합물 9	227-228
6		416.26	417	5.45 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	118 (K)
7		422.21	423	1.43 B5501	중간체 J1  최종 화합물 9	
8		436.23	437	4.47 MERC20	중간체 J1  최종 화합물 9	149-151

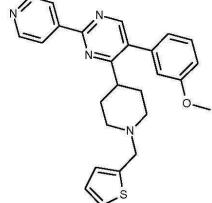
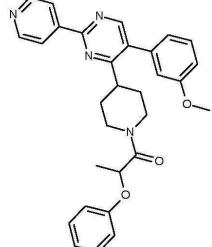
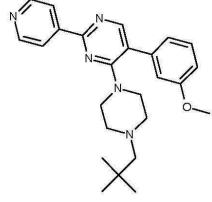
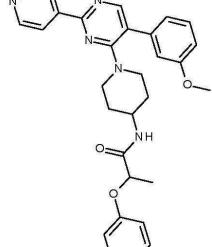
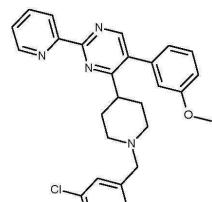
[0337]

#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H]	LCMS 체류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
9		486.18	487	4.29 MERC22	중간체 J1  최종 화합물 9	119-123
10		452.22	453	4.17 MERC22	중간체 J1  최종 화합물 9	142-146
11		402.24	403	4.3 MERC22	중간체 J1  최종 화합물 6	105-106
12		386.21	387	4.06 MERC22	중간체 J1  최종 화합물 12	153-156
13		470.19	469 (M-H)	4.42 MERC22	중간체 J1  최종 화합물 9	180-181

[0338]

#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H] [M+H]	LCMS 체류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
14		438.22	439	4.38 MERC22	중간체 J1  최종 화합물 9	195-196
15		400.26	401	4.62 MERC22	중간체 J1  최종 화합물 6	123-127
16		436.23	437	4.63 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 9	174 (K)
17		442.27	443	4.86 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	130 (K)
18		426.21	427	4.23 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	120 (K)

[0339]

#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H]	LCMS 체류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
19		442.18	443	4.65 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	130 (K)
20		494.23	495	4.1 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 20	
21		417.25	418	4.63 MERC22	중간체 X1  최종 화합물 21	117-120
22		509.24	510	3.19 MERC26	중간체 X1  최종 화합물 21	106-108
23		486.18	487	4.16 MERC27	중간체 J1  최종 화합물 9	165-166

#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H]	LCMS 체류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
24		416.26	417	4.89 MERC27	중간체 J1  최종 화합물 6	222-224
25		430.24	431	4.05 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 25	165 (K)
26		422.21	423	4.4 MERC28	최종 화합물 26	157-159
27		494.23	495	3.77 MERC28	중간체 J1  최종 화합물 20	138-140
28		504.21	505	5.08 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	156 (K)

[0341]

#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H] [M+H] [M+H]	LCMS 체류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
29		454.22	455	4.67 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	152 (K)
30		431.27	432	4.86 MERC27	최종 화합물 26	137-138
31		461.22	462	4.5 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	140 (K)
32		472.21	473	4.82 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	138 (K)
33		450.24	451	4.86 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	160 (K)

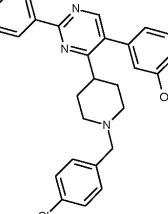
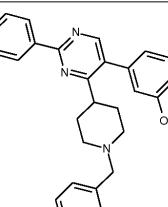
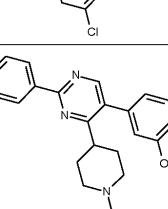
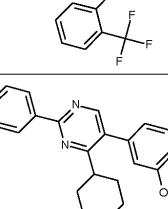
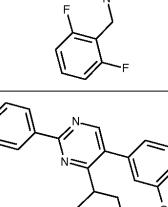
[0342]

#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H]	LCMS 체류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
34		461.22	462	4.5 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	168 (K)
35		450.24	451	4.77 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	141 (K)
36		416.26	417	4.95 MERC25	중간체 J1  최종 화합물 6	154-156
37		429.29	430	5.22 MERC30	중간체 J1  최종 화합물 6	140-142
38		400.26	401	5.6 MERC27	중간체 J1  최종 화합물 6	170-171

[0343]

#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H]	LCMS 체류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
39		420.21	421	5.48 MERC27	중간체 J1  최종 화합물 6	119-121
40		454.23	455	5.32 MERC27	중간체 J1  최종 화합물 6	112-114
41		454.22	455	4.74 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	139 (K)
42		461.22	462	4.57 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	158 (K)
43		472.21	473	4.87 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	158 (K)

[0344]

#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H] [M+H]	LCMS 체류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
44		470.19	471	5.09 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	131 (K)
45		470.19	471	5.15 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	133 (K)
46		504.21	505	5.38 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	144 (K)
47		472.21	473	4.99 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	184 (K)
48		472.21	473	4.99 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	181 (K)

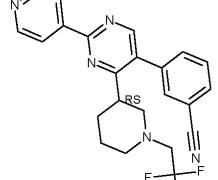
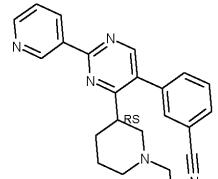
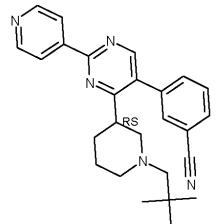
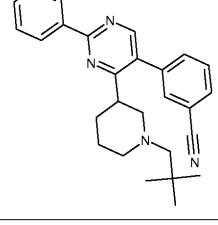
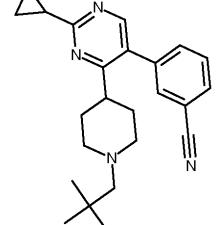
[0345]

#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H] [M+H]	LCMS 체류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
49		384.20	385	3.92 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 49	160 (K)
50		400.26	401	5.91 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 6	208 (K)
51		370.25	371	6.08 B5301	-	
52		386.22	387	6.65 B5301	-	
53		382.27	383	5.85 B5301	-	

[0346]

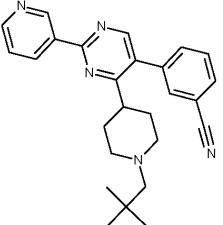
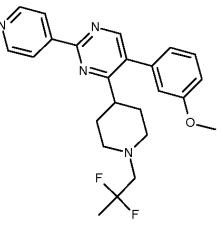
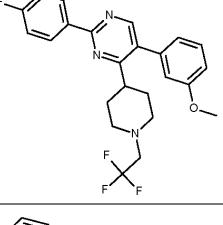
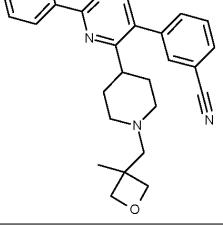
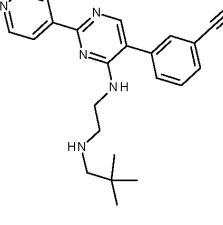
#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H]	LCMS 체류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
54		411.24	412	4.7 V3007V3001	중간체 Q1  최종 화합물 6	155 (K)
55		428.18	429	4.49 V3007V3001	중간체 J1  최종 화합물 55	
56		410.19	411	11.52 NOVA1	중간체 J1  최종 화합물 56	123 (B)
57		427.24	428	11.77 NOVA1	중간체 J1  최종 화합물 57	117 (B)
58		423.17	424	11.73 NOVA1	중간체 Q1  최종 화합물 58	168-172 (B)

[0347]

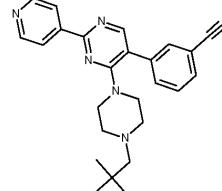
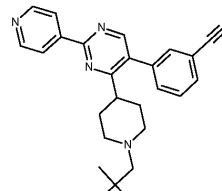
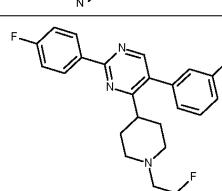
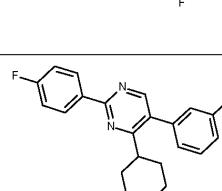
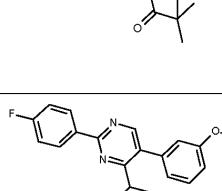
#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H]	LCMS 체류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
59		423.17	424	12.3 NOVA1	중간체 Q1  최종 화합물 58	163-164 (B)
60		423.17	424	12.46 NOVA1	중간체 Q1  최종 화합물 58	52-92 (B)
61		411.24	412	11.74 NOVA1	중간체 Q1  최종 화합물 6	65-153 (B)
62		411.24	412	11.98 NOVA1	중간체 Q1  최종 화합물 6	57-113 (B)
63		374.25	375	13.38 NOVA1	최종 화합물 64	125-126 (B)

#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H]	LCMS 체류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
64		402.20	403	13.63 NOVA1	최종 화합물 64	114-116 (B)
65		435.24	436	14.25 NOVA1	중간체 Q1 최종 화합물 6	247-249 (B)
66		428.24	429	14.62 NOVA1	중간체 Q1 최종 화합물 6	154-158 (B)
67		441.25	442	14.14 NOVA1	중간체 Q1 최종 화합물 6	144-145 (B)
68		412.24	413	13.13 NOVA1	중간체 Q1 최종 화합물 6	163-170 (B)

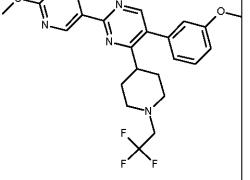
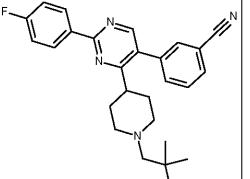
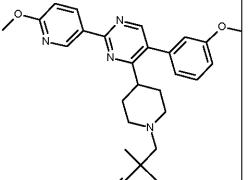
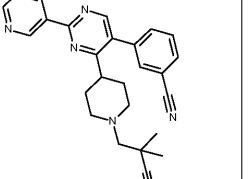
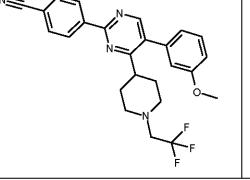
[0349]

#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H]	LCMS 체류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
69		411.24	412	11.88 NOVA1	중간체 Q1  최종 화합물 6	148-150 (B)
70		424.21	425	11.7 NOVA1	중간체 J1  최종 화합물 70	
71		445.18	446	4.95 WUXI2	중간체 J1  최종 화합물 58	
72		425.22	426	3.7 WUXI1	중간체 Q1  최종 화합물 6	
73		386.22	387	2.85 WUXI2	중간체 X1  최종 화합물 21	

[0350]

#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H]	LCMS 채류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
74		412.24	413	2.7 WUXI2	중간체 X1  최종 화합물 21	155-164 (WRS-2A)
75		422.22	423	3.82 WUXI1	중간체 Q1  최종 화합물 57	79-87 (WRS-2A)
76		440.16	441	4.64 WUXI2	중간체 Q1  최종 화합물 58	157-158 (WRS-2A)
77		442.22	443	6.72 WUXI1	중간체 Q1  최종 화합물 25	75-80 (WRS-2A)
78		444.23	445	4.04 WUXI2	중간체 J1  최종 화합물 57	119 (WRS-2A)

[0351]

#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H]	LCMS 체류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
79		458.19	459	4.5 WUXI2	중간체 J1  최종 화합물 58	
80		439.22	440	3.91 WUXI2	중간체 Q1  최종 화합물 57	171 (WRS-2A)
81		457.25	458	3.47 WUXI14	중간체 J1  최종 화합물 57	
82		423.22	424	4.23 WUXI1	중간체 Q1  최종 화합물 57	182 (WRS-2A)
83		452.18	453	4.69 WUXI2	중간체 J1  최종 화합물 58	180-182 (WRS-2A)

[0352]

#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H] <sup>+</sup>	LCMS 체류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
84		447.17	448	4.45 WUXI2	중간체 Q1  최종 화합물 58	249-251 (WRS-2A)
85		452.23	453	4.85 WUXI1	중간체 Q1  최종 화합물 57	165 (WRS-2A)
86		451.24	452	3.94 WUXI2	중간체 J1  최종 화합물 57	207 (WRS-2A)
87		499.20	500	4.62 WUXI1	중간체 Q1  최종 화합물 57	101-122 (WRS-2A)
88		504.15	505	4.25 WUXI2	중간체 J1  최종 화합물 57	
89		478.18	479	5.1 WUXI2	중간체 Q1  최종 화합물 89	

[0353]

#	구조	정확한 질량	확인된 질량 [M+H] [M+H] [M+H]	LCMS 체류 시간, 방법	합성 방법	MP (°C)
90		493.17	494	3.27 WUXI3	중간체 J1  최종 화합물 6	
91		439.26	440	4.41 WUXI2	최종 화합물 91	
92		450.24	451	4.27 WUXI2	최종 화합물 91	
93		451.19	452	5.18 WUXI2	최종 화합물 91	

[0354]

분석 방법.

모든 화합물을 LC-MS에 의해 특성화하였다. 하기의 LC-MS 방법을 사용하였다:

일반적 절차 NOVA(방법 NOVAX에 대하여)

[0355]

탈가스기, 오토샘플러, 다이오드-어레이 검출기(DAD) 및 하기의 각각의 방법에서 명시된 컬럼과 함께 4원 펌프 (quaternary pump)를 포함하는 HPLC 1100/1200(Agilent사) 시스템을 사용하여 HPLC 측정을 수행하였으며, 이때 컬럼은 실온으로 유지된다. MS 검출기(MS-Agilent 단순 사중극자)에는 전기분무-APCI 이온화 공급원을 구성하였다. 네뷸라이저 가스로서 질소를 사용하였다. Chemstation 데이터 시스템을 사용하여 데이터 획득을 수행하였다.

[0356]

방법 NOVA1: 일반적 절차 NOVA에 더하여, 0.42mL/min의 유량으로 Nucleosil C18 컬럼( $3\text{ }\mu\text{m}$ ,  $3 \times 150\text{mm}$ ) 상에서 역상 HPLC를 수행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 물 TFA 0.1%; 이동상 B: 100% 아세토니트릴)을 사용하여 하기의 구배 조건을 실시하였다: 3분 동안 98% A에서; 12분 내에 100% B까지; 5분 동안 100% B; 이어서 2분 내에 다시 98% A로; 그리고 6분 동안 98% A로 재평형화.  $2\mu\text{l}$ 의 주입 부피를 사용하였다. 모세관 전압은 2kV였으며, 코로나 방전은  $1\mu\text{A}$ 로 유지하였으며, 소스 온도는  $250^\circ\text{C}$ 로 유지하였다. 단편화기(fragmentor)를 위해 가변 전압을 사용하였다. 양이온 모드(positive mode)에서의 전기분무 이온화 및 APCI에서, 100amu에서 1100amu까지 스캔함으로써, 질량 스펙트럼을 획득하였다.

[0357]

방법 NOVA2: 일반적 절차 NOVA에 더하여, 1mL/min의 유량으로 Agilent Eclipse C18 컬럼( $5\text{ }\mu\text{m}$ ,  $4.6 \times 150\text{mm}$ ) 상에서 역상 HPLC를 수행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 물 TFA 0.1%; 이동상 B: 100% 아세토니트릴)을 사용하여 하기의 구배 조건을 실시하였다: 3분 동안 98% A에서; 12분 내에 100% B까지; 5분 동안 100% B; 이어서 2분 내에 다시 98% A로; 그리고 6분 동안 98% A로 재평형화.  $2\mu\text{l}$ 의 주입 부피를 사용하였다. 모세관 전압은 2kV였으며, 코로나 방전은  $1\mu\text{A}$ 로 유지하였으며, 소스 온도는  $250^\circ\text{C}$ 로 유지하였다. 단편화기에 가변 전압을 사용하였다. 양이온 모드에서의 전기분무 이온화 및 APCI에서, 80amu에서 1000amu까지 스캔함으로써, 질량 스펙트럼을 획득하였다.

[0361] 방법 NOVA3: 일반적 절차 NOVA에 더하여, 0.7mL/min의 유량으로 Phenomenex Gemini C18 컬럼(3 μm, 3 x 30mm) 상에서 역상 HPLC를 수행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 물 TFA 0.1%; 이동상 B: 100% 아세토니트릴)을 사용하여 하기의 구배 조건을 실시하였다: 2분 내에 98% A에서 100% B까지; 0.5분 동안 100% B; 이어서 0.1분 내에 다시 98% A로; 그리고 2.4분 동안 98% A로 재평형화. 2μL의 주입 부피를 사용하였다. 모세관 전압은 2kV였으며, 코로나 방전은 1 μA로 유지하였으며, 소스 온도는 250°C로 유지하였다. 단편화기에 가변 전압을 사용하였다. 양이온 모드에서의 전기분무 이온화 및 APCI에서, 80amu에서 1000amu까지 스캔함으로써, 질량 스펙트럼을 획득하였다.

#### 일반적 절차 B(방법 BXXXX에 대하여)

[0363] 탈가스기, 오토샘플러, 다이오드-어레이 검출기(DAD), CLND 검출기(Antek사) 및 하기의 각각의 방법에서 명시된 컬럼과 함께 4원 펌프를 포함하는 HPLC Alliance 2695(Waters사) 시스템을 사용하여 HPLC 측정을 수행하였으며, 이때 컬럼은 40°C로 유지된다. MS 검출기(ZQ-Waters 단순 사중극자)에는 전기분무 이온화 공급원을 구성하였다. 네뷸라이저 가스로서 질소를 사용하였다. Masslynx-Openlynx 데이터 시스템을 사용하여 데이터 획득을 수행하였다.

[0364] 방법 B5301: 일반적 절차 B에 더하여, 1.5mL/min의 유량으로 X-terra MS C18 컬럼(3.5 μm, 4.6 x 100mm) 상에서 역상 HPLC를 수행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 0.1% 포름산을 갖는 물: 95 / 메탄올: 5%; 이동상 B: 100% 메탄올)을 사용하여 하기의 구배 조건을 실시하였다: 12분 내에 100% A에서 5% A/95% B까지; 그리고 1분 내에 다시 100% A로. 10μL의 주입 부피를 사용하였다. 콘(cone) 전압은 양이온화 및 음이온화 둘 모두에 대해 30V였다. 양이온 모드에서의 전기분무 이온화 및 APCI에서, 100amu에서 1500amu까지 스캔함으로써, 질량 스펙트럼을 획득하였다.

[0365] 방법 B5501: 일반적 절차 B에 더하여, 0.7mL/min의 유량으로 BEH C18 컬럼(1.7 μm, 2.1 x 50mm) 상에서 역상 HPLC를 수행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 메탄올, B: 물 중 10mM 암모늄 아세테이트: 90% / 아세토니트릴: 10%)을 사용하여 하기의 구배 조건을 실시하였다: 1.3분 내에 5% A/95% B에서 95% A/5% B까지; 0.2분 동안 유지; 그리고 0.2분 내에 다시 5% A/95% B로; 0.3분 동안 유지. 0.75mL의 주입 부피를 사용하였다. 콘 전압은 양이온화 및 음이온화 둘 모두에 대해 30V였다. 전기분무 이온화에서, 160amu에서 1000amu까지 스캔함으로써, 질량 스펙트럼을 획득하였다.

#### 일반적 절차 VDR2(방법 V300xV30xx에 대하여)

[0367] 탈가스기, 오토샘플러, 다이오드-어레이 검출기(DAD) 및 하기의 각각의 방법에서 명시된 컬럼과 함께 2원 펌프 (binary pump)를 포함하는 UPLC(Ultra Performance Liquid Chromatography, 초고성능 액체 크로마토그래피) Acquity (Waters사) 시스템을 사용하여 LC 측정을 수행하였으며, 이때 컬럼은 40°C의 온도로 유지된다. 이 컬럼으로부터의 유동을 MS 검출기로 가져왔다. MS 검출기에는 전기분무 이온화 공급원을 구성하였다. 소스 온도는 Quattro(Waters사로부터의 삼중 사중극자 질량 분석계) 상에서 130°C로 유지하였으며, 모세관 니들 전압은 3kV였다. 네뷸라이저 가스로서 질소를 사용하였다. Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 데이터 시스템을 사용하여 데이터 획득을 수행하였다.

[0368] 방법 V3007V3001: 일반적 절차 VDR2에 더하여, 0.35mL/min의 유량으로 Waters Acquity BEH(가교된 에틸실록산/실리카 하이브리드) C18 컬럼(1.7 μm, 2.1 x 100mm) 상에서 역상 UPLC를 수행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 95% 7mM 암모늄 아세테이트 / 5% 아세토니트릴; 이동상 B: 100% 아세토니트릴)을 사용하여 하기의 구배 조건을 실시하였다: 3.5분 내에 90% A 및 10% B에서(0.5분 동안 유지) 8% A 및 92% B까지; 2분 동안 유지; 그리고 0.5분 내에 다시 초기 조건으로; 1.5분 동안 유지. 2mL의 주입 부피를 사용하였다. 콘 전압은 양이온화 및 음이온화 모드에 대해 20V였다. 0.1초의 스캔간 지연을 사용하여 0.2초 내에 100amu에서 1000amu까지 스캔함으로써, 질량 스펙트럼을 획득하였다.

#### 일반적 절차 Wuxi(방법 WUXIX에 대하여)

[0370] 탈가스기, 오토샘플러, 다이오드-어레이 검출기(DAD) 및 하기의 각각의 방법에서 명시된 컬럼과 함께 4원 펌프를 포함하는 HPLC 1100/1200(Agilent사) 시스템을 사용하여 HPLC 측정을 수행하였으며, 이때 컬럼은 50°C로 유지된다. MS 검출기(Agilent G1946C 또는 6110)에는 전기분무 또는 APCI 이온화 공급원을 구성하였다. 네뷸라이저 가스로서 질소를 사용하였다. Agilent Chemstation 데이터 시스템을 사용하여 데이터 획득을 수행하였다.

[0371] 방법 WUXI1: 일반적 절차 WUXI에 더하여, 0.8mL/min의 유량으로 YMC-PACK ODS-AQ C18 컬럼(5 μm, 2 x 50mm) 상

에서 역상 HPLC를 수행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 0.1% 트리플루오로-아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 0.05% 트리플루오로-아세트산을 갖는 아세토니트릴)을 사용하여 하기의 구배 조건을 실시하였다: 1분 동안 유지된 100% A에서 출발하여 4분 내에 40% A/60% B까지; 2.5분 동안 유지; 이어서 0.5분 내에 다시 100% A로. 2 $\mu$ l의 주입 부피를 사용하였다. 모세관 전압은 양이온화 모드의 경우 2.5kV이고 음이온화 모드의 경우 3kV였으며, 코로나 방전은 APCI인 경우 4  $\mu$ A로 유지하였으며, 소스 온도는 200°C로 유지하였다. 단편화 전압은 70V였다. 양이온 모드에서의 전기분무 이온화 또는 APCI에서, 100amu에서 1000amu까지 스캔함으로써, 질량 스펙트럼을 획득하였다.

[0372] 방법 WUXI2: 일반적 절차 WUXI에 더하여, 0.8ml/min의 유량으로 YMC-PACK ODS-AQ C18 컬럼(5  $\mu$ m, 2 x 50mm) 상에서 역상 HPLC를 수행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 0.1% 트리플루오로-아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 0.05% 트리플루오로-아세트산을 갖는 아세토니트릴)을 사용하여 하기의 구배 조건을 실시하였다: 0.8분 동안 유지된 90% A/10% B에서 출발하여 3.7분 내에 20% A/80% B까지; 3분 동안 유지; 이어서 0.5분 내에 다시 초기 조건으로. 모세관 전압은 양이온화 모드의 경우 2.5kV이고 음이온화 모드의 경우 3kV였으며, 코로나 방전은 APCI인 경우 4  $\mu$ A로 유지하였으며, 소스 온도는 200°C로 유지하였다. 단편화 전압은 70V였다. 양이온 모드에서의 전기분무 이온화 또는 APCI에서, 100amu에서 1000amu까지 스캔함으로써, 질량 스펙트럼을 획득하였다.

[0373] 방법 WUXI3: 일반적 절차 WUXI에 더하여, 0.8ml/min의 유량으로 YMC-PACK ODS-AQ C18 컬럼(5  $\mu$ m, 2 x 50mm) 상에서 역상 HPLC를 수행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 0.1% 트리플루오로-아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 0.05% 트리플루오로-아세트산을 갖는 아세토니트릴)을 사용하여 하기의 구배 조건을 실시하였다: 0.8분 동안 유지된 70% A/30% B에서 출발하여 3.2분 내에 10% A/90% B까지; 3.5분 동안 유지; 이어서 0.5분 내에 다시 초기 조건으로. 모세관 전압은 양이온화 모드의 경우 2.5kV이고 음이온화 모드의 경우 3kV였으며, 코로나 방전은 APCI인 경우 4  $\mu$ A로 유지하였으며, 소스 온도는 200°C로 유지하였다. 단편화 전압은 70V였다. 양이온 모드에서의 전기분무 이온화 또는 APCI에서, 100amu에서 1000amu까지 스캔함으로써, 질량 스펙트럼을 획득하였다.

[0374] 방법 WUXI4: 일반적 절차 WUXI에 더하여, 0.8ml/min의 유량으로 Agilent TC-C18 컬럼(5  $\mu$ m, 2.1 x 50mm) 상에서 역상 HPLC를 수행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 0.1% 트리플루오로-아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 0.05% 트리플루오로-아세트산을 갖는 아세토니트릴)을 사용하여 하기의 구배 조건을 실시하였다: 0.8분 동안 유지된 90% A/10% B에서 출발하여 3.7분 내에 20% A/80% B까지; 3분 동안 유지; 이어서 2분 내에 다시 초기 조건으로. 모세관 전압은 양이온화 모드의 경우 2.5kV이고 음이온화 모드의 경우 3kV였으며, 코로나 방전은 APCI인 경우 4  $\mu$ A로 유지하였으며, 소스 온도는 200°C로 유지하였다. 단편화 전압은 70V였다. 양이온 모드에서의 전기분무 이온화 또는 APCI에서, 100amu에서 1000amu까지 스캔함으로써, 질량 스펙트럼을 획득하였다.

#### 일반적 절차 Mercachem(방법 MERCx에 대하여)

[0375] 텔가스기, 오토샘플러, 다이오드-어레이 검출기(DAD) 및 하기의 각각의 방법에서 명시된 컬럼과 함께 4원 펌프를 포함하는 HPLC 1100-SL 또는 1200-SL(Agilent사) 시스템을 사용하여 HPLC 측정을 수행하였다. MS 검출기(Agilent MSD-SL)에는 전기분무 이온화 공급원을 구성하였다. Agilent Chemstation 데이터 시스템을 사용하여 데이터 획득을 수행하였다.

[0376] 방법 MERC20: 일반적 절차 MERC에 더하여, 0.8ml/min의 유량으로 25°C로 유지된 Waters X-Bridge C18 컬럼(3.5  $\mu$ m, 2.1 x 50mm) 상에서 역상 HPLC를 수행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 10mM 암모니아를 갖는 아세토니트릴; 이동상 B: 10mM 암모니아를 갖는 물)을 사용하여 하기의 구배 조건을 실시하였다: 2% A에서 출발하여 3.5분 내에 98% A / 2% B까지; 2.5분 동안 유지. 양이온 모드 및 음이온 모드에서의 전기분무 이온화에서, 220amu에서 800amu까지 스캔함으로써, 질량 스펙트럼을 획득하였다.

[0377] 방법 MERC22: 일반적 절차 MERC에 더하여, 0.8ml/min의 유량으로 25°C로 유지된 Waters X-Bridge C18 컬럼(3.5  $\mu$ m, 2.1 x 50mm) 상에서 역상 HPLC를 수행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 95% 메탄올 / 5% 물 중 10mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 물 중 10mM 중탄산암모늄)을 사용하여 하기의 구배 조건을 실시하였다: 10% A에서 출발하여 2.5분 내에 98% A / 2% B까지; 3.5분 동안 유지. 양이온 모드 및 음이온 모드에서의 전기분무 이온화에서, 220amu에서 800amu까지 스캔함으로써, 질량 스펙트럼을 획득하였다.

[0378] 방법 MERC25: 일반적 절차 MERC에 더하여, 0.8ml/min의 유량으로 25°C로 유지된 Gemini C18 컬럼(3  $\mu$ m, 2.1 x 50mm) 상에서 역상 HPLC를 수행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 95% 아세토니트릴 / 5% 물 중 10mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 물 중 10mM 중탄산암모늄)을 사용하여 하기의 구배 조건을 실시하였다: 2% A에서 출발하여 3.5분 내에 98% A / 2% B까지; 2.5분 동안 유지. 양이온 모드 및 음이온 모드에서의 전기분무 이온화에서, 100amu에서

800amu까지 스캔함으로써, 질량 스펙트럼을 획득하였다.

[0380] 방법 MERC26: 일반적 절차 MERC에 더하여, 0.8mL/min의 유량으로 25°C로 유지된 Waters X-Bridge C18 컬럼(3.5 μm, 2.1 x 50mm) 상에서 역상 HPLC를 수행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 아세토니트릴 중 0.1% 포름산; 이동상 B: 물 중 0.1% 포름산)을 사용하여 하기의 구배 조건을 실시하였다: 2% A에서 출발하여 3.5분 내에 98% A / 2% B까지; 2.5분 동안 유지. 양이온 모드 및 음이온 모드에서의 전기분무 이온화에서, 100amu에서 800amu까지 스캔함으로써, 질량 스펙트럼을 획득하였다.

[0381] 방법 MERC27: 일반적 절차 MERC에 더하여, 0.8mL/min의 유량으로 25°C로 유지된 Waters X-Bridge C18 컬럼(3.5 μm, 2.1 x 50mm) 상에서 역상 HPLC를 수행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 95% 아세토니트릴 / 5% 물 중 10mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 물 중 10mM 중탄산암모늄)을 사용하여 하기의 구배 조건을 실시하였다: 2% A에서 출발하여 3.5분 내에 98% A / 2% B까지; 4.5분 동안 유지. 양이온 모드 및 음이온 모드에서의 전기분무 이온화에서, 100amu에서 800amu까지 스캔함으로써, 질량 스펙트럼을 획득하였다.

[0382] 방법 MERC28: 일반적 절차 MERC에 더하여, 0.8mL/min의 유량으로 25°C로 유지된 Waters X-Bridge C18 컬럼(3.5 μm, 2.1 x 50mm) 상에서 역상 HPLC를 수행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 95% 아세토니트릴 / 5% 물 중 10mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 물 중 10mM 중탄산암모늄)을 사용하여 하기의 구배 조건을 실시하였다: 2% A에서 출발하여 3.5분 내에 98% A / 2% B까지; 2.5분 동안 유지. 양이온 모드 및 음이온 모드에서의 전기분무 이온화에서, 100amu에서 800amu까지 스캔함으로써, 질량 스펙트럼을 획득하였다.

[0383] 방법 MERC30: 일반적 절차 MERC에 더하여, 0.8mL/min의 유량으로 25°C로 유지된 Gemini C18 컬럼(3 μm, 2.1 x 50mm) 상에서 역상 HPLC를 수행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 95% 아세토니트릴 / 5% 물 중 10mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 물 중 10mM 중탄산암모늄)을 사용하여 하기의 구배 조건을 실시하였다: 2% A에서 출발하여 3.5분 내에 98% A / 2% B까지; 4.5분 동안 유지. 양이온 모드 및 음이온 모드에서의 전기분무 이온화에서, 100amu에서 800amu까지 스캔함으로써, 질량 스펙트럼을 획득하였다.

[0384] 최종 화합물의  $H^1$  NMR 분석:

[0385] 화합물 6

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.81 (d, *J* = 5.67 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 5.67 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.88 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 6.98 - 7.04 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.79 - 2.89 (m, 3H), 1.96 - 2.15 (m, 6H), 1.66 (d, *J* = 11.98 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H)

[0386]

[0387] 화합물 55

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.74 - 8.85 (m, 3H), 8.33 (d, *J* = 4.73 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.88 Hz, 1H), 6.97 - 7.11 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.16 (q, *J* = 9.98 Hz, 2H), 2.99 (d, *J* = 11.03 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 11.03 Hz, 1H), 2.27 (t, *J* = 11.66 Hz, 2H), 2.02 (q, *J* = 11.66 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 11.66 Hz, 2H)

[0388]

[0389] 화합물 58

$^1H$  NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.86 (d, *J* = 5.31 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.31 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.67 - 7.76 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 3.02 - 3.17 (m, 4H), 2.80 (s, 1H), 2.37 - 2.47 (m, 2H), 2.22 - 2.37 (m, 2H), 1.75 (d, *J* = 13.39 Hz, 2H)

[0390]

[0391]

화합물 70

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.85 (d, *J* = 6.06 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.41 - 8.46 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 2.02, 8.08 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.03 - 3.14 (m, 2H), 2.90 - 3.01 (m, 1H), 2.73 (t, *J* = 13.64 Hz, 2H), 2.18 - 2.32 (m, 4H), 1.74 (s, 2H), 1.62 (br. s., 3H)

[0392]

화합물 67

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.31 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 2.27, 8.59 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.80 (d, *J* = 6.82 Hz, 2H), 2.57 (br. s., 1H), 2.01 - 2.16 (m, 4H), 1.96 (s, 2H), 1.49 - 1.58 (m, 2H), 0.81 (s, 9H)

[0394]

화합물 57

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.76 - 8.85 (m, 3H), 8.29 - 8.37 (m, 2H), 7.42 - 7.52 (m, 1H), 6.97 - 7.12 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.02 (d, *J* = 11.12 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 11.10 Hz, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.14 - 2.27 (m, 2H), 1.94 - 2.12 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 12.63 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H)

[0396]

화합물 66

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.62 (dd, *J* = 5.81, 8.84 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.84 Hz, 2H), 2.94 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 2.60 - 2.78 (m, 1H), 2.13 - 2.31 (m, 4H), 2.09 (s, 2H), 1.64 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 0.95 (s, 9H)

[0398]

화합물 65

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.73 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 7.80 - 7.90 (m, 3H), 7.66 - 7.74 (m, 2H), 7.60 - 7.65 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 6.57 Hz, 2H), 2.65 - 2.79 (m, 1H), 2.14 - 2.30 (m, 4H), 2.09 (s, 2H), 1.65 (d, *J* = 4.80 Hz, 2H), 0.95 (s, 9H)

[0400]

화합물 71

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.49 - 8.61 (m, 3H), 7.41 (t, *J* = 8.03 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.03 Hz, 2H), 7.00 (dd, *J* = 2.01, 8.03 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.03 Hz, 1H), 6.81 - 6.86 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.84 - 3.11 (m, 5H), 2.16 - 2.42 (m, 4H), 1.70 (d, *J* = 13.05 Hz, 2H)

[0402]

화합물 39

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.73 - 8.90 (m, 3H), 8.32 (d, *J* = 6.06 Hz, 2H), 7.53 - 7.68 (m, 3H), 7.40 - 7.50 (m, 1H), 2.84 (d, *J* = 11.12 Hz, 2H), 2.68 - 2.79 (m, 1H), 1.92 - 2.17 (m, 6H), 1.66 (d, *J* = 12.13 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H)

[0404]

[0405]

화합물 21

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.69 - 8.79 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.19 - 8.28 (m, 2H), 7.34 - 7.48 (m, 1H), 7.04 - 7.15 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 1.77, 8.34 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.36 - 3.40 (m, 3H), 2.46 (t, *J* = 4.55 Hz, 3H), 2.04 (s, 2H), 1.23 (br. s., 2H), 0.83 (s, 9H)

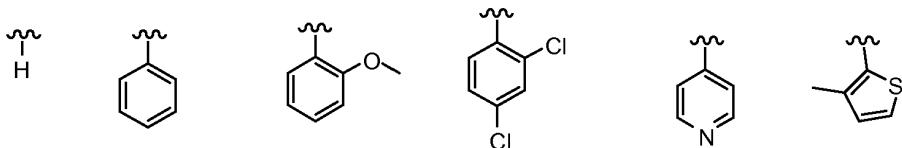
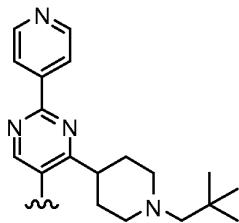
[0406]

화합물 40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.75 - 8.96 (m, 3H), 8.33 (d, *J* = 6.06 Hz, 2H), 7.89 (br. s., 2H), 7.72 - 7.85 (m, 2H), 2.84 (d, *J* = 9.35 Hz, 2H), 2.63 - 2.77 (m, 1H), 1.93 - 2.17 (m, 6H), 1.56 - 1.78 (m, 2H), 0.85 (s, 9H)

[0408]

또한, 하기의 6개의 화합물/실시예를 본 명세서에 기술된 절차에 따라 제조하였다:



[0410]

생물학적 실시예

다양한 세균 균주에 대한 항세균 활성을 대하여 화합물을 시험하기 위한 시험관내 방법

[0413]

감수성 시험을 위한 세균 혼탁액의 제조

[0414]

다음 세균을 사용하였다: 스태필로코쿠스 아우레우스 ATCC 29213, 메티실린-내성 스태필로코쿠스 아우레우스 (MRSA) ATCC 700788 및 에스케리키아 콜리(*Escherichia coli*) ATCC 35218. 이 연구에서 사용된 세균은, 멸균 탈이온수 중 100ml 물러-힌톤(Mueller-Hinton) 브로쓰(Difco사 카탈로그 번호 0757-17)가 들어 있는 플라스크 내에서, 37°C에서 진탕하면서 하룻밤 성장시켰다. 사용시까지 -70°C에서 스톡을 저장하였다.

[0415]

5% 양(sheep) 혈액이 들어 있는 트립신처리 대두(tryptic soy) 한천 플레이트(Becton Dickinson사 카탈로그 번호 254053) 상에서, 호기 조건에서 35°C에서 18 내지 24시간 동안 세균을 인큐베이션하였다(제1 계대). 제2 계대를 위하여, 새로운 물러-힌톤 브로쓰에 5 내지 10개의 콜로니를 접종시키고, 호기 조건에서의 (대수기(log-phase)에 도달하는) 탁도(turbidity)에 도달할 때까지 35°C에서 하룻밤 성장시킨다. 이어서, 이 세균 혼탁액을 0.5 맥파랜드(McFarland) 밀도로 조정하고, 물러-힌톤 브로쓰 배지 중에서 1:100으로 추가로 희석시킨다. 이를 접종원으로서 사용한다.

[0416]

항세균 감수성 시험: IC90 결정

[0417]

화합물의 배수 연속 희석물을 함유하고 5x105 CFU/ml의 세균(CLSI 가이드라인에 따른 표준 접종원 크기)을 접종 시킨 물러-힌톤 브로쓰의 최종 부피를 0.1ml로 해서, 96웰 포랫(평면 바닥 마이크로타이터 플레이트)에서 브로쓰 미량희석(microdilution) 방법에 의해 MIC 검정을 수행하였다. 전형적으로 억제제를 63 내지 0.49 μM 범위에 걸쳐 변화시킨다. 이 검정에서의 최종 DMSO 농도는 1.25%(최대 허용 DMSO 농도 = 6%)였다. S. 아우레우스에 대한 화합물의 활성에 미치는 사람 혈청의 영향을 시험한 검정에서, 사람 혈청은 10%의 최종 농도로 첨가하였다. 플레이트를 35°C에서 16 내지 20시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션의 종료시에, 세균 성장을 형광분석에 의해 정량화하였다. 이를 위해, 모든 웰에 레사주린을 첨가하고, 플레이트를 재인큐베이션하였다. 인큐베이션 시간은 세균 유형에 좌우된다. 청색에서 분홍색으로의 색 변화는 세균의 성장을 나타내었다. 여기 과장 540nm

및 방출 파장 590nm에서 컴퓨터-제어 형광계(fluorometer)(Fluoroskan Ascent FL, Labsystems사)에서 형광을 판독하였다. 화합물에 의해 달성된 %성장 억제를 표준 방법에 따라 계산하였다. IC90( $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 표현됨)을 세균 성장에 대한 90% 억제 농도로 정의하였다. 참조 화합물 패널을 QC 승인에 대해 동시에 시험하였다.

#### [0418] 세포독성 검정

MTT 검정을 사용하여 화합물의 세포독성을 평가하였다. 96웰 플레이트에서 성장된 사람 HeLaM 세포를 시험 화합물의 연속 희석물(최종 부피 0.2mL)에 노출시키고 37°C 및 5% CO<sub>2</sub>에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 전형적으로, 억제제를 25 내지 0.8  $\mu\text{M}$  범위에 걸쳐 변화시킨다. 이 검정에서의 최종 DMSO 농도는 0.5%이다. MTT(3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드, 테트라졸)를 첨가하였으며, 이는 단지 살아있는 세포에서만 자색 포마잔(purple formazan)으로 환원되었다. 100 $\mu\text{l}$ 의 2-프로판올을 첨가함으로써 포마잔 결정의 가용화를 달성하였다. 540nm 및 690nm에서의 자색을 제공하는 환원된 포마잔의 흡광도를 측정함으로써 세포 생존력을 결정하였다. 690nm에서 측정된 흡광도를 540nm에서의 흡광도로부터 자동적으로 빼어서 비특이적 흡수의 효과를 제거하였다. 화합물에 의해 달성된 세포독성%를 표준 방법에 따라 계산하였다. 세포독성을, 세포 생존력에서 50% 감소를 일으키는 농도인 CC50으로 기록한다.

#### [0420] 마이크로플레이트에서 ECO/PAE/STA에 대한 화합물의 MIC를 결정하기 위한 프로토콜

- 하룻밤 성장된 플레이트의 4 내지 5개의 콜로니를 5mL 물러 헌톤 배지에 첨가한다.

- 세이커 인큐베이터(300rpm)에서 37°C에서 3 내지 6시간 동안 인큐베이션한다.

- 600nm에서의 OD(OD<sub>600</sub> = 1 -->109 CFU/mL)를 측정한다.

- 배지 중 105 CFU/mL가 될 때까지 세균을 희석시킨다.

- 100 $\mu\text{l}$  물러 헌톤 배지 중 마이크로플레이트 내의 배수 희석물을 제조한다(64  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로부터 0.125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 까지의 최종 농도).

- 100 $\mu\text{l}$ 의 세균 희석물을 각각의 웰에 첨가한다.

- 37°C에서 18 내지 20시간 동안 인큐베이션한다.

- 대조군에 대비하여 성장을 시각적으로 점검한다.

MIC는 성장이 없는(성장의 90% 억제) 최저 농도이다.

#### 생물학적 결과

[0431] 실시예/본 발명의 화합물을 전술된 항세균 감수성 및/또는 세포독성 검정에서 시험한다/하였다. 실시예/본 발명의 화합물은, 각각의 검정에서, IC90 값이 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  미만(예를 들어, 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  미만), CC50 값이 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  미만(예를 들어, 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  미만), 그리고/또는 MIC90이 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  미만(예를 들어, 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  미만)을 나타내는 것으로 확인된다/되었다. 소정 화합물은, 각각의 검정에서, IC90 값이 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  미만(예를 들어, 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  미만), 또는 CC50 값이 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  미만(예를 들어, 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  미만) 및/또는 MIC90 값이 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  미만을 나타내었다.

[0432] 소정 화합물은 구매가능한 공급원, 예를 들어 CHEMBRIDGE사로부터 입수 가능할 수 있다.

[0433]

[표 1] 화학식 I의 화합물

#	구조	IC90 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	CC50 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
1		8.5	
2		13.73	
3		5.59	> 4.5
4		12.91	> 11.1
5		2.10	6.3

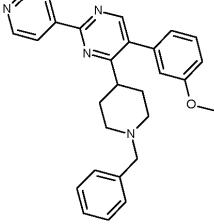
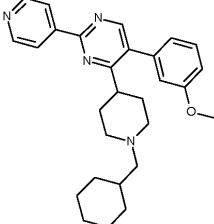
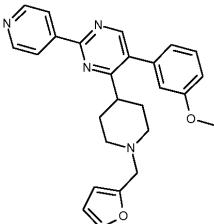
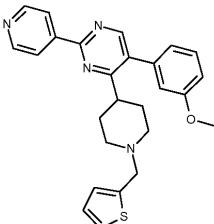
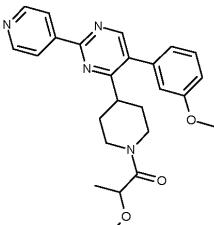
[0434]

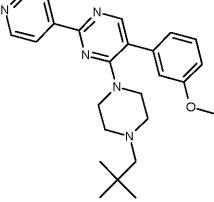
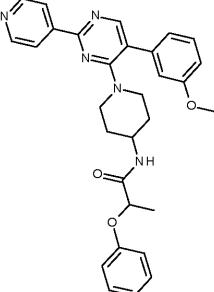
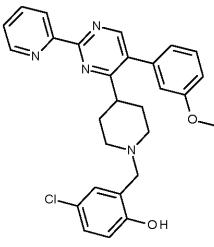
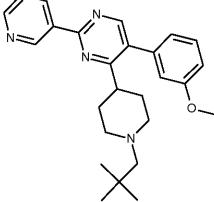
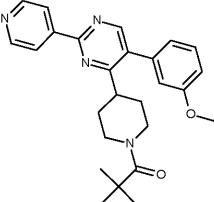
#	구조	IC90 ( $\mu\text{g/ml}$ )	CC50 ( $\mu\text{g/ml}$ )
6		1.05	> 10.5
7		14.32	
8		5.50	> 4.4
9		0.97	5.9
10		1.68	9.9

[0435]

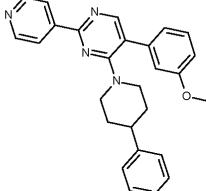
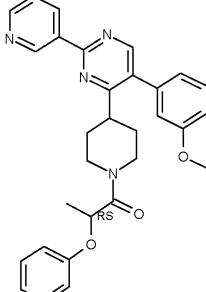
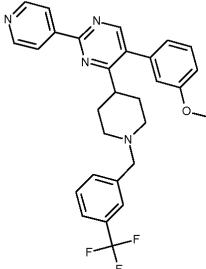
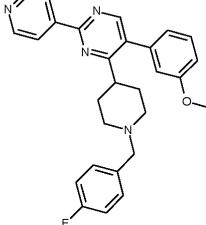
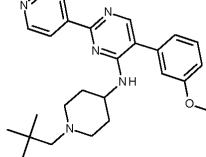
#	구조	IC90 ( $\mu\text{g/ml}$ )	CC50 ( $\mu\text{g/ml}$ )
11		5.49	> 10.1
12		5.78	> 9.7
13		1.71	5.2
14		9.16	> 11.0
15		1.49	> 10.1

[0436]

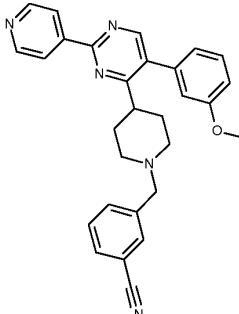
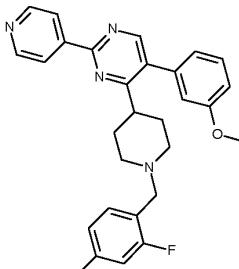
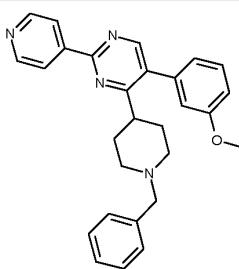
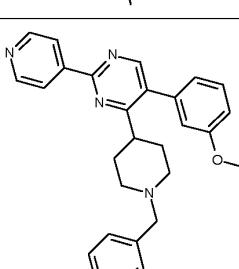
#	구조	IC90 (μg/ml)	CC50 (μg/ml)
16		6.92	> 11.0
17		13.37	> 11.1
18		13.03	> 10.7
19		5.57	> 11.1
20		7.15	8.1

#	구조	IC90 (μg/ml)	CC50 (μg/ml)
21		0.39	5.9
22		5.16	8.5
23		7.37	4.4
24		1.68	> 11.4
25		3.27	> 10.8

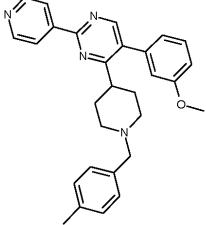
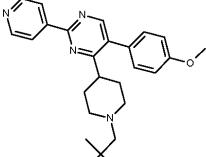
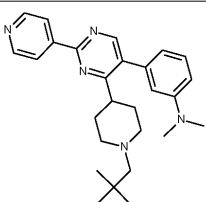
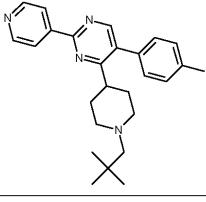
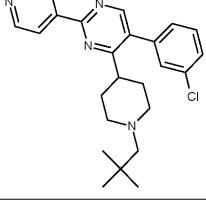
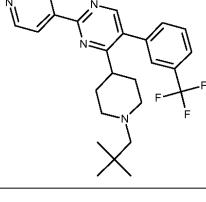
[0438]

#	구조	IC90 (μg/ml)	CC50 (μg/ml)
26		7.51	5.7
27		9.10	7.1
28		5.28	4.7
29		3.45	8.5
30		5.19	8.8

[0439]

#	구조	IC90 (μg/ml)	CC50 (μg/ml)
31		7.32	4.2
32		3.27	5.5
33		13.15	7.6
34		6.99	8.7

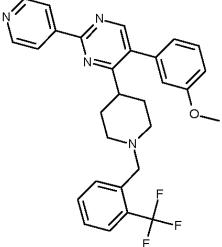
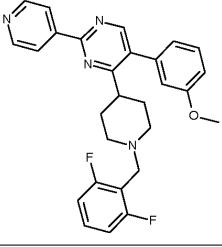
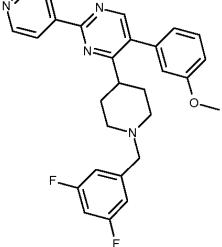
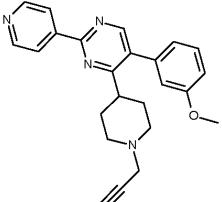
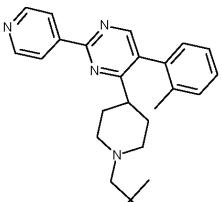
[0440]

#	구조	IC90 (μg/ml)	CC50 (μg/ml)
35		13.3	7.7
36		2.98	> 10.5
37		3.04	9.2
38		5.04	> 4.0
39		0.76	7.3
40		0.52	7.0

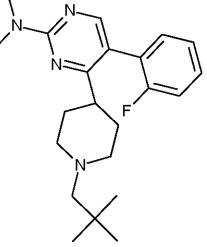
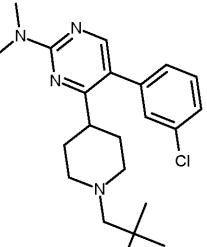
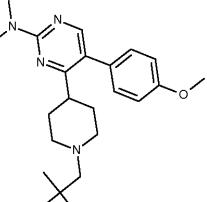
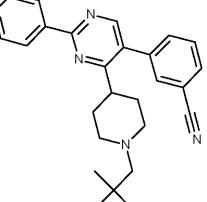
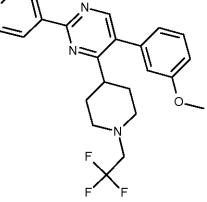
[0441]

#	구조	IC90 (μg/ml)	CC50 (μg/ml)
41		8.66	7.7
42		6.75	5.1
43		2.24	6.2
44		2.23	7.0
45		3.49	4.9

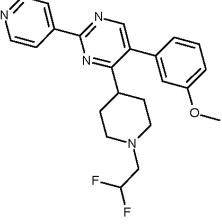
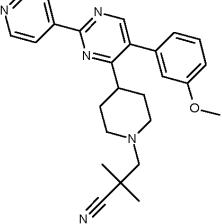
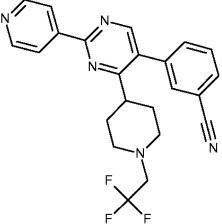
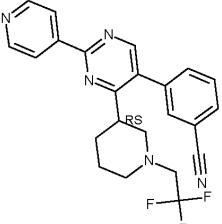
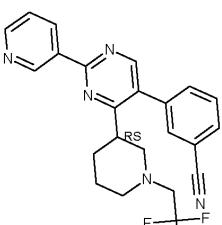
[0442]

#	구조	IC90 ( $\mu\text{g/ml}$ )	CC50 ( $\mu\text{g/ml}$ )
46		4.10	4.2
47		1.74	2.1
48		3.16	2.2
49		12.16	> 9.7
50		9.61	> 4.0

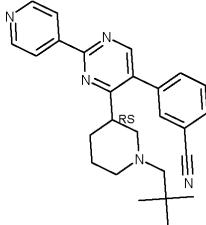
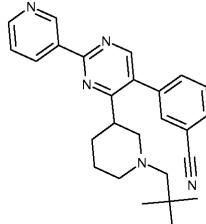
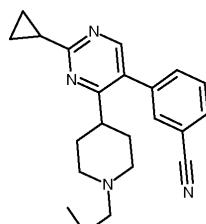
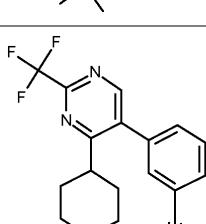
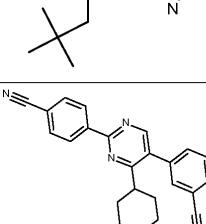
[0443]

#	구조	IC90 (μg/ml)	CC50 (μg/ml)
51		13.45	7.8
52		1.28	6.7
53		5.47	7.5
54		1.29	> 10.3
55		0.39	6.3

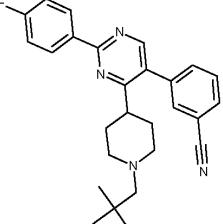
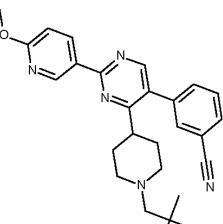
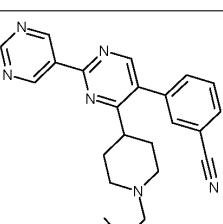
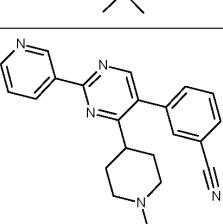
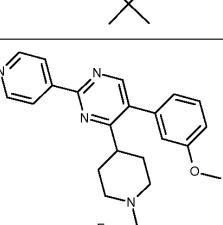
[0444]

#	구조	IC90 ( $\mu\text{g/ml}$ )	CC50 ( $\mu\text{g/ml}$ )
56		1.49	> 10.3
57		0.39	7.3
58		0.69	> 10.6
59		> 26.7	> 10.6
60		> 26.7	> 10.6

[0445]

#	구조	IC90 ( $\mu\text{g/ml}$ )	CC50 ( $\mu\text{g/ml}$ )
61		> 25.9	> 10.3
62		> 25.9	> 10.3
63		2.74	> 9.4
64		1.46	> 10.1
65		0.13	> 4.4

[0446]

#	구조	IC90 ( $\mu\text{g/ml}$ )	CC50 ( $\mu\text{g/ml}$ )
66		< 0.21	8.8
67		0.81	> 11.1
68		6.10	> 10.4
69		3.02	> 10.3
70		0.64	6.7

[0447]

#	구조	IC90 ( $\mu\text{g/ml}$ )	CC50 ( $\mu\text{g/ml}$ )
71		< 0.22	
72		25.94	

[0448]

[0449]

[표 2] 화학식 I의 화합물

#	구조	MIC90 ( $\mu\text{g/ml}$ )
73		> 64
74		0.125

[0450]

#	구조	MIC90 ( $\mu\text{g/ml}$ )
75		0.5
76		0.125
77		0.25
78		0.125
79		0.125

[0451]

#	구조	MIC90 ( $\mu\text{g/ml}$ )
80		0.125
81		0.125
82		1
83		0.125
84		0.125
85		0.125

[0452]

#	구조	MIC90 ( $\mu\text{g/ml}$ )
86		0.125
87		2
88		0.125
89		0.125
90		0.25
91		0.5

[0453]

#	구조	MIC90 ( $\mu\text{g/ml}$ )
92		0.125
93		0.125

[0454]