

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0014110 (43) 공개일자 2014년02월05일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01) A61P 31/16 (2006.01)		(71) 출원인 버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드 미국 매사추세츠주 02210 보스턴 15썸 플로어 노던 애비뉴 50
(21) 출원번호 10-2013-7018521		(72) 발명자 샤리프슨 폴 에스. 미국 매사추세츠주 01701 프래밍햄 다트마우스 드라이브 7
(22) 출원일자(국제) 2011년12월16일 심사청구일자 없음		클락 마이클 피. 미국 매사추세츠주 01742 콩코드 케니 레인 30 (뒷면에 계속)
(85) 번역문제출일자 2013년07월15일		(74) 대리인 장훈
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/065371		
(87) 국제공개번호 WO 2012/083117 국제공개일자 2012년06월21일		
(30) 우선권주장 61/423,943 2010년12월16일 미국(US) 61/527,273 2011년08월25일 미국(US)		

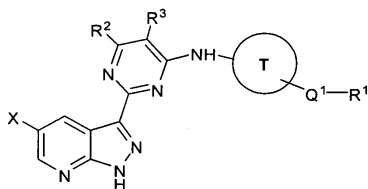
전체 청구항 수 : 총 63 항

(54) 발명의 명칭 인플루엔자 바이러스 복제의 억제제

(57) 요약

생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하는 방법, 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 양을 감소시키는 방법, 및 환자의 인플루엔자를 치료하는 방법은 하기 화학식 I의 구조식으로 나타내는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 상기 생물학적 시료 또는 환자에게 투여함을 포함한다:

화학식 I



상기 화학식 I의 구조식의 값은 본 명세서에 기재된 바와 같다.

본 발명의 화합물은 화학식 I의 구조식 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내며, 여기서 화학식 I의 구조식의 값은 본 명세서에 기재된 바와 같다. 약제학적 조성물은 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 비히클을 포함한다.

(72) 발명자

반다라지 유폴 케이.

미국 매사추세츠주 02421 렉싱턴 베이스 로드 11

다비에스 이오아나

미국 매사추세츠주 02472 워터타운 페어뷰 애비뉴 38

더피 존 피.

미국 매사추세츠주 01532 노쓰보로 캐리지 힐 로드 175

가오 화이

미국 매사추세츠주 02474 알링턴 유니트 넘버 7 씨머 스트리트 82

평 권

미국 매사추세츠주 01720 악톤 아이어 로드 7

량 쟈린

미국 매사추세츠주 02454 니드햄 다몬 로드 89

케네디 조셉 엠.

미국 매사추세츠주 02129 찰스타운 플레전트 스트리트 28

레데보어 마크 더블유.

미국 매사추세츠주 01720 악톤 포크너 힐 로드 36

레드포드 브라이언

미국 매사추세츠주 02766 노턴 메이플 스트리트 53

말테 프랑수아

미국 매사추세츠주 01876 튜크스버리 랜돌프 드라이브 24

페롤라 에마누엘레

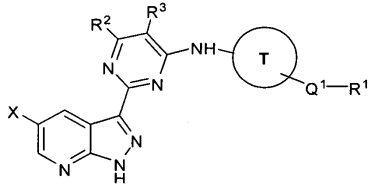
미국 매사추세츠주 02445 브룩라인 유닛 3 레나크 로드 7

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 구조식으로 나타내는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



상기 화학식 I에서,

X는 -H, -Cl, -Br, -F, -CN, 또는 하나 이상의 J^1 으로 임의로 치환된 C_1 - C_6 지방족이고;

환 T는 하나 이상의 J^T 로 임의로 추가로 치환된 C_3 - C_{10} 카르보사이클 또는 4원 내지 10원 헤테로사이클이며;

Q^1 은 $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-O(CR^tR^s)_k-C(O)O-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)N(R')O-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-OSO_2NR'-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$, $-NRSO_2NR'-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$, $-B(O)_2-$, 또는 $-(CR^tR^s)_p-Y^1-$ 이고;

Y^1 은 $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-O(CR^tR^s)_k-C(O)O-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)N(R')O-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-OSO_2NR'-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$, $-NRSO_2NR'-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-B(O)_2-$, 또는 $-CO_2SO_2-$ 이며;

R^1 은 i) -H; ii) 하나 이상의 J^A 로 임의로 치환된 C_1 - C_6 지방족기; iii) 각각 하나 이상의 J^B 로 임의로 독립적으로 치환되는 C_3 - C_{10} 카르보사이클릭기 또는 4원 내지 10원 헤테로사이클릭기; 또는 iv) 각각 하나 이상의 J^C 로 임의로 독립적으로 치환되는 6원 내지 10원 아릴기 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴기이거나;

임의로 R^1 은, R' 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 하나 이상의 J^2 로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하거나;

임의로 $-Q^1-R^1$ 은, 환 T와 함께, 하나 이상의 J^4 로 임의로 치환된 4원 내지 10원 비방향족 스피로 환을 형성하고;

R^2 는 -H, -OR, $-CO_2R$, $-NRR'$, $-CONRR'$, 또는 하나 이상의 J^1 으로 임의로 치환된 C_1 - C_6 지방족이며;

R^3 는 -H, -F, -Cl, -CN, $-NO_2$, -OR, $-CO_2R$, $-CONRR'$, 또는 하나 이상의 J^1 으로 임의로 치환된 C_1 - C_6 지방족이고;

J^A , J^B , 및 J^T 는 각각 독립적으로 옥소 또는 J^C 이며;

J^C 는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, M, R^a , 또는 R^a-M 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

M은 독립적으로 $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-C(=NR)R^c$, $-C(=NR)NR^bR^c$, $-NRC(=NR)NR^bR^c$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-OSO_2NR^bR^c$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, $-NRSO_2NR^cR^b$, $-P(O)(OR^b)_2$, $-OP(O)(OR^b)_2$,

$-P(O)_2OR^b$ 및 $-CO_2SO_2R^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

임의로, 2개의 J^T , 2개의 J^A , 2개의 J^B , 및 2개의 J^C 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 하나 이상의 J^4 로 임의로 치환되는 4원 내지 10원 환을 형성하며;

R^a 는 독립적으로,

i) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 하나 이상의 J^2 로 임의로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릭기, 하나 이상의 J^2 로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기, 하나 이상의 J^3 로 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴기, 및 하나 이상의 J^3 로 임의로 치환된 6원 내지 10원 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족기;

ii) 각각 하나 이상의 J^2 로 임의로 독립적으로 치환되는 C_3-C_8 카르보사이클릭기, 또는 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기; 또는

iii) 각각 하나 이상의 J^3 로 임의로 독립적으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴기, 또는 6원 내지 10원 아릴기이고;

R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 R^a 또는 $-H$ 이거나; 임의로, R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 질소 원자(들)와 함께, 하나 이상의 J^2 로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하며;

R^t 및 R^s 는 각각 독립적으로 $-H$, 할로젠, 또는 하나 이상의 J^1 로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나, 임의로, R^t 및 R^s 는, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 사이클로프로판 환을 형성하고;

R 및 R' 는 각각 독립적으로 $-H$, 또는 하나 이상의 J^1 로 임의로 독립적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나, 임의로 R 및 R' 는, 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 하나 이상의 J^2 로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하며;

J^1 은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

J^2 는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

J^3 및 J^4 는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

p 는 1, 2, 3 또는 4이며;

k 는 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, X 는 $-Cl$, $-Br$, $-F$, $-CN$, 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R^2 는 -H, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄ 알킬), -C(O)N(C₁-C₄ 알킬)₂, 또는 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬인, 화합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 -H, -F, -Cl, -CN, -NO₂, -O(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄ 알킬), -C(O)N(C₁-C₄ 알킬)₂, 또는 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬인, 화합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

p 및 k는 각각 독립적으로 1 또는 2이고;

R^1 및 R^s 는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 또는 C₁-C₄ 알킬인, 화합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, X는 -Cl, -Br, -F, -CN, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 할로알킬인, 화합물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 -H, -O(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 할로알킬인, 화합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 -H, -F, -Cl, -CN, -O(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 할로알킬인, 화합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 환 T는 임의로 치환된 C₅-C₁₀ 카르보사이클릭기 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로카르보사이클릭기인, 화합물.

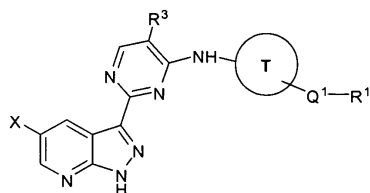
청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 -F, -Cl, -CN, -O(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 할로알킬인, 화합물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 II의 구조식으로 나타내는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

화학식 II



청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, X는 -Cl, -F, -Br, -CN, -CH₃, 또는 -CF₃인, 화합물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, R³는 -F, -Cl, -CN, 또는 C₁-C₄ 할로알킬인, 화합물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

Q¹은 -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -O(CR^tR^s)_k-C(O)O-, -C(O)NR'-, -C(O)N(R')-O-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -OSO₂NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂-, -NRSO₂NR'-, -B(O)₂-, 또는 -(CR^tR^s)_p-Y¹-이고;

Y¹은 -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -O(CR^tR^s)_k-C(O)O-, -C(O)NR'-, -C(O)N(R')-O-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -OSO₂NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂-, -B(O)₂-, 또는 -NRSO₂NR'-인, 화합물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

Q¹은 -CO₂-, -O(CR^tR^s)_k-C(O)O-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -CO₂SO₂-, 또는 -(CR^tR^s)_p-Y¹-이고;

Y¹은 -CO₂-, -O(CR^tR^s)_k-C(O)O-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, 또는 -CO₂SO₂-인, 화합물.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹은 독립적으로, i) -H; ii) 하나 이상의 J^A로 임의로 치환된 C₁-C₆-지방족기; iii) 각각 하나 이상의 J^B로 임의로 독립적으로 치환되는 C₃-C₈ 카르보사이클릭기 또는 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기; iv) 각각 하나 이상의 J^C로 임의로 독립적으로 치환되는 페닐기 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴기이거나;

임의로 R¹은, R' 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 하나 이상의 J²로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하거나;

임의로 -Q¹-R¹은, 환 T와 함께, 하나 이상의 J⁴로 임의로 치환된 4원 내지 10원 비방향족 스피로 환을 형성하고;

J^A, J^B, 및 J^T는 각각 독립적으로 옥소 또는 J^C이며;

J^C는 할로젠, 시아노, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NHR^c, -C(O)R^a, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c,

$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NHR}^c$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OCON}(\text{CH}_3)\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCOC}_2\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{COC}_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^b$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^b$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^b$, 및 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{R}^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

임의로, 2개의 J^A , 2개의 J^B , 2개의 J^C , 및 2개의 J^T 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 10원 비방향족 환을 형성하는, 화합물.

청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 는 독립적으로, i) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, 임의로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릭기, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기, 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴기, 및 임의로 치환된 페닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬기; ii) 임의로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릭기; iii) 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기; iv) 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴기; 또는 v) 임의로 치환된 페닐기이고;

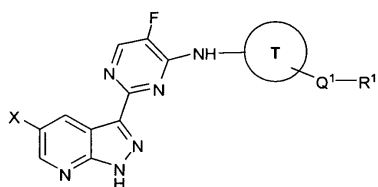
R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 R^a 또는 $-\text{H}$ 이거나; 임의로, R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 질소 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하며;

R 및 R' 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 임의로 R 및 R' 는, 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하거나, 임의로 R' 는, R^1 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하는, 화합물.

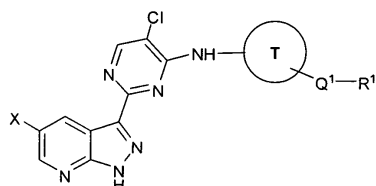
청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 IIIA 또는 화학식 IIIB의 구조식으로 나타내는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

화학식 IIIA



화학식 IIIB



청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, X는 $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, 또는 $-\text{CF}_3$ 인, 화합물.

청구항 20

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, X는 $-\text{Cl}$ 또는 $-\text{F}$ 인, 화합물.

청구항 21

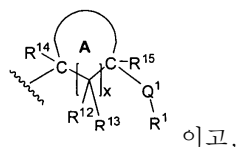
제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 환 T는 임의로 치환된 가교 C₅-C₁₀ 카르보사이클릭기인, 화합물.

청구항 22

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 환 T는 임의로 치환된 모노사이클릭 C₅-C₈ 카르보사이클릭기인, 화합물.

청구항 23

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 환 T는



여기서 환 A는 각각 하나 이상의 J^T로 임의로 추가로 치환되는 5원 내지 10원 카르보사이클릭기 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릭기이거나; 임의로 환 A와 R¹⁵, 환 A와 R¹⁴, 또는 환 A와 R¹³은 독립적으로 임의로, 하나 이상의 J^T로 임의로 추가로 치환된 4원 내지 10원 가교 환을 형성하고;

R¹², R¹³, 및 R¹⁴은 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C₁-C₆ 알킬, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₆ 알킬), -CO(C₁-C₆ 알킬), -CO₂H, 또는 -CO₂(C₁-C₆ 알킬)이며, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되고;

R¹⁵은 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시이거나, 또는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이며;

x는 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 24

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서,

J^A, J^B, J^C, 및 J^T는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, R^a, -OR^b, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)NHR^c, -N(CH₃)C(O)OR^b, -NHSO₂R^b, -SO₂NHR^b, -SO₂N(CH₃)R^b, 및 -N(CH₃)SO₂R^b로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

임의로, 2개의 J^T, 2개의 J^A, 2개의 J^B, 및 2개의 J^C는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 4원 내지 10원 환을 형성하는, 화합물.

청구항 25

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 는 독립적으로, i) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_3-C_8 카르보사이클, 4원 내지 8원 헤테로사이클, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬기; ii) 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되는 C_3-C_8 카르보사이클릭기 또는 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기; 또는 iii) 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되는 5원 내지 6원 헤테로아릴기 또는 페닐기이고;

R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 R^a 또는 $-H$ 이거나; 임의로, R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 질소 원자(들)와 함께, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하는, 화합물.

청구항 26

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,

Q^1 은 $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-O(CR^tR^s)_k-C(O)O-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, 또는 $-(CR^tR^s)_p-Y^1-$ 이고;

Y^1 은 $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-O(CR^tR^s)_k-C(O)O-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, 또는 $-OC(O)NR'-$ 인, 화합물.

청구항 27

제 23 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 은 각각 독립적으로 $-H$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

R^{15} 은 $-H$ 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;

R^t 및 R^s 는 각각 독립적으로 $-H$, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬인, 화합물.

청구항 28

제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고;

R^{14} 및 R^{15} 은 각각 독립적으로 $-H$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이며;

R^t 및 R^s 는 각각 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 29

제 1 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은 독립적으로, i) -H; ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, C_3-C_8 카르보사이클릭기, 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기, 페닐, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족기; iii) C_3-C_7 카르보사이클릭기; iv) 4원 내지 7원 헤테로사이클릭기; v) 페닐기; 또는 vi) 5원 내지 6원 헤테로아릴기이거나;

임의로 R^1 은, R' 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하고;

R^1 으로 나타내는 상기 카르보사이클릭기, 페닐기, 헤테로사이클릭기, 및 헤테로아릴기, 및 R^1 으로 나타내는 상기 C_1-C_6 -지방족기의 상기 치환기로서의 상기 카르보사이클릭기, 페닐기, 헤테로사이클릭기, 및 헤테로아릴기, 및 R^1 및 R' 와 함께 형성된 상기 헤테로사이클릭기는 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 30

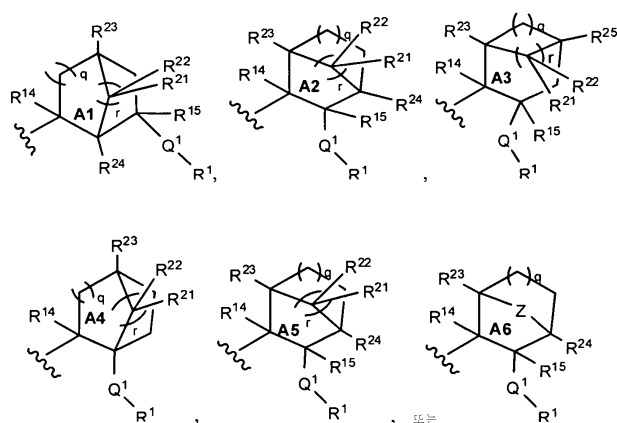
제 23 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서, 환 A는 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 추가로 치환되는 카르보사이클릭기 또는 헤테로사이클릭기이거나; 환 A와 R^{15} , 환 A와 R^{14} , 또는 환 A와 R^{13} 은 독립적으로 임의로, 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 가교 카르보사이클릭기 또는 가교 헤테로사이클릭기를 형성하는, 화합물.

청구항 31

제 23 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, 환 A와 R^{15} , 환 A와 R^{14} , 또는 환 A와 R^{13} 은 독립적으로, 임의로 치환된 4원 내지 10원 가교 환을 형성하는, 화합물.

청구항 32

제 31 항에 있어서, 환 T는



이고,

여기서 환 A1 내지 A5는 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬}$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 할로알킬}$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원 가교 카르보 사이클이고;

환 A6는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬}$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 할로알킬}$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원 가교 헤테로사이클이며;

R^{14} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, 또는 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 상기 $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬}$ 은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되며;

R^{15} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시이거나, 또는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬}$ 이고;

R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 할로젠, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알콕시}$ 이거나, 또는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬}$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 할로알킬}$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬}$ 이며;

Z는 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, 또는 $-\text{NR}^g-$ 이고;

R^g 는 $-\text{H}$, 또는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬}$ 이며;

q는 0, 1 또는 2이고;

r은 1 또는 2인, 화합물.

청구항 33

제 32 항에 있어서,

R^{14} 및 각각의 R^{15} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬}$, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 할로알킬}$ 이고;

R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 할로젠, 하이드록시, $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알콕시}$, $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬}$, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 할로알킬}$ 인, 화합물.

청구항 34

제 32 항 또는 제 33 항에 있어서,

Z는 $-\text{O}-$ 또는 $-\text{NR}^g-$ 이고;

R^g 는 $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬}$, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 할로알킬}$ 인, 화합물.

청구항 35

제 32 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서,

Q^1 은 독립적으로 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-NRC(O)NR'-$, 또는 $-(CH_2)_{1,2}-Y^1-$ 이고;

Y^1 은 독립적으로 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, 또는 $-NRC(O)NR'-$ 인, 화합물.

청구항 36

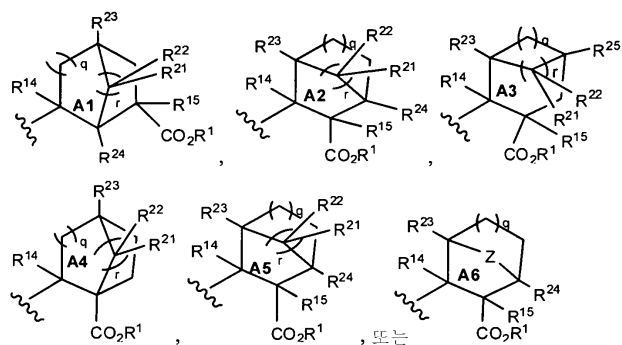
제 35 항에 있어서, Q^1 은 독립적으로 $-C(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, 또는 $-NRC(O)NR'-$ 인, 화합물.

청구항 37

제 1 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서, R 및 R'는 각각 독립적으로 $-H$ 또는 $-CH_3$ 인, 화합물.

청구항 38

제 32 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 있어서, 환 T는



이고,

여기서 환 A1 내지 A6는 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 및 $-O(C_1-C_4$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 추가로 치환되는, 화합물.

청구항 39

제 32 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{14} 및 각각의 R^{15} 은 각각 독립적으로 $-H$ 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 $-H$ 또는 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 40

제 32 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서,

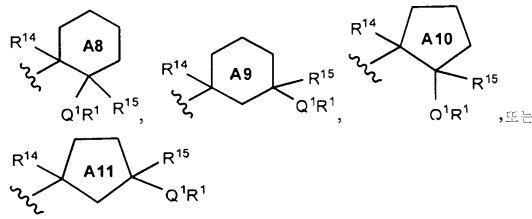
R^{14} , R^{15} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 $-H$ 인, 화합물.

청구항 41

제 32 항 내지 제 40 항 중 어느 한 항에 있어서, q는 1인, 화합물.

청구항 42

제 23 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, 환 T는



로부터 선택되고,

여기서 환 A8 내지 A11은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬}$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 할로알킬}$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되고;

R^{14} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, 또는 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 이며, 여기서 상기 $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬}$ 은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되며;

R^{15} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시이거나, 또는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬인}$, 화합물.

[청구항 42]

제 41 항에 있어서,

Q^1 은 독립적으로 $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}'-$, 또는 $-(\text{CH}_2)_{1,2}-\text{Y}-$ 이고;

Y^1 은 독립적으로 $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$, 또는 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}'-$ 인, 화합물.

청구항 43

제 41 항 또는 제 42 항에 있어서,

R^{14} 및 각각의 R^{15} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 $\text{C}_{1-6} \text{ 알킬}$ 이고;

환 A8 내지 A11은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬}$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 할로알킬}$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 44

제 41 항 내지 제 43 항 중 어느 한 항에 있어서, R 및 R'는 각각 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 $-\text{CH}_3$ 인, 화합물.

청구항 45

제 41 항 내지 제 43 항 중 어느 한 항에 있어서, Q^1 은 독립적으로 $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$, 또는 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}'-$ 인, 화합물.

청구항 46

제 45 항에 있어서,

R 및 R'는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이고;

R¹은 독립적으로 4원 내지 7원 헤테로사이클릭기, 페닐기, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴기이며, 여기서 상기 헤테로사이클릭기, 페닐기 및 헤테로아릴기는 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되거나;

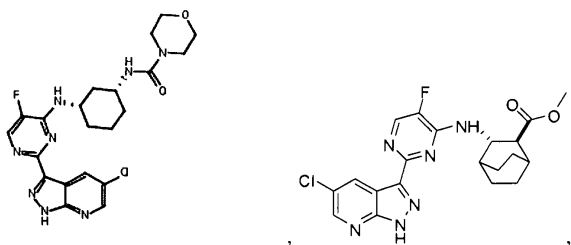
임의로 R¹ 및 R'는, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되는 4원 내지 7원 헤테로사이클릭기 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴기를 형성하는, 화합물.

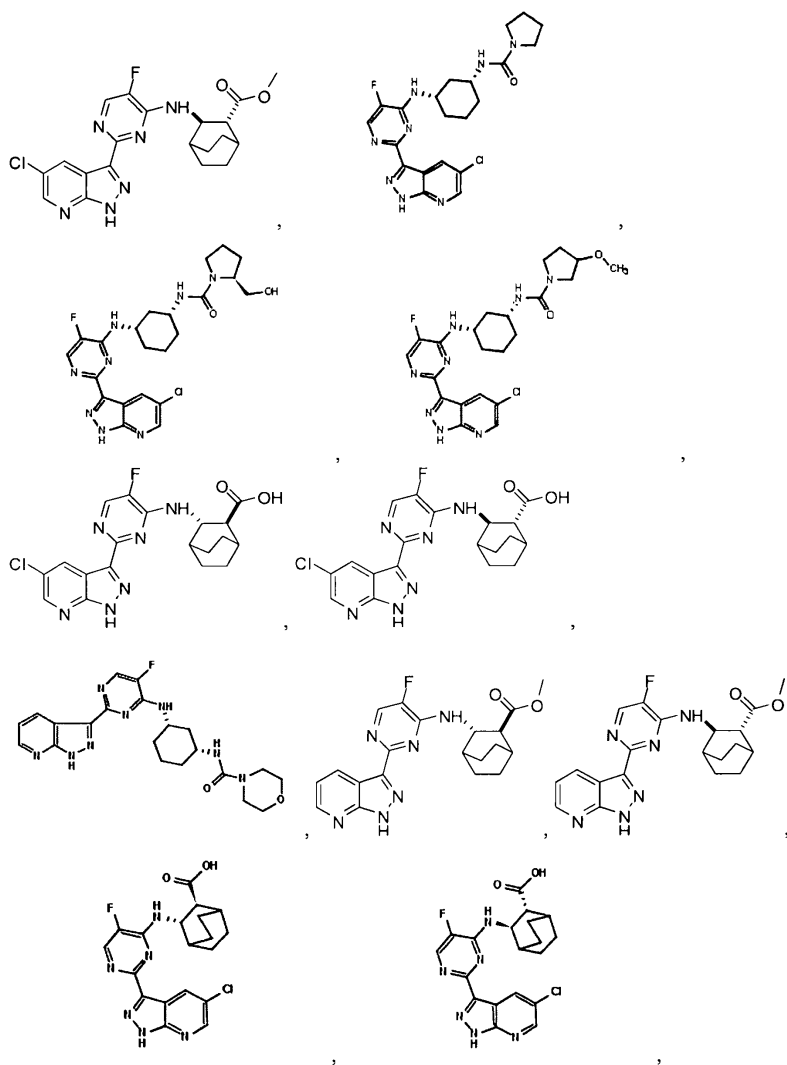
청구항 47

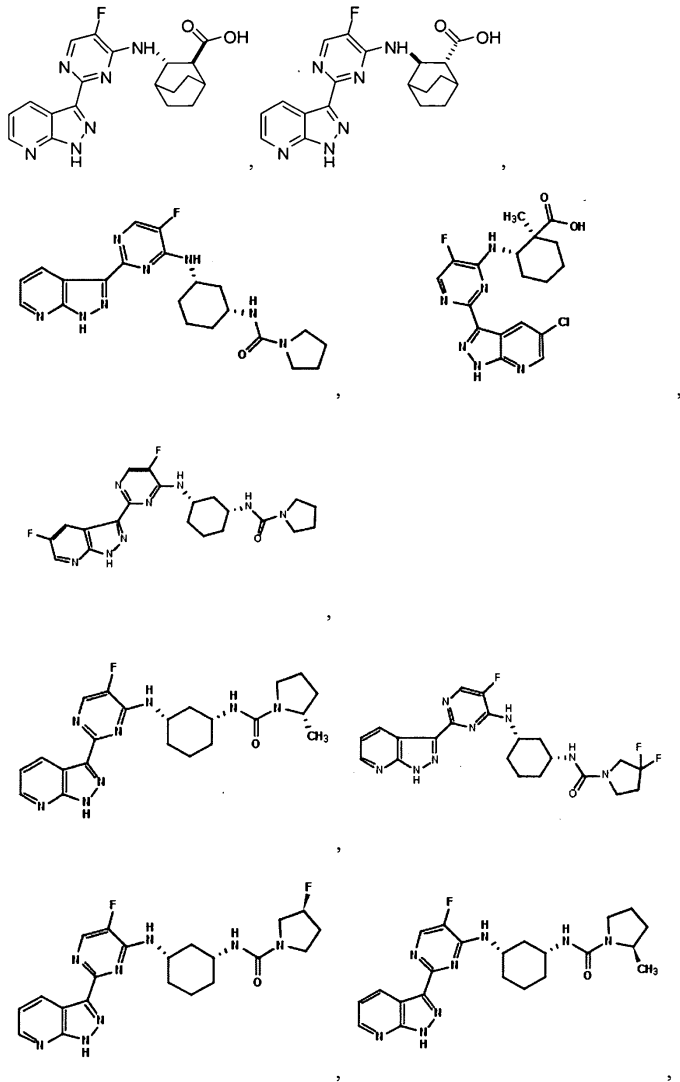
제 1 항 내지 제 46 항 중 어느 한 항에 있어서, p는 1 또는 2이고, k는 1 또는 2인, 화합물.

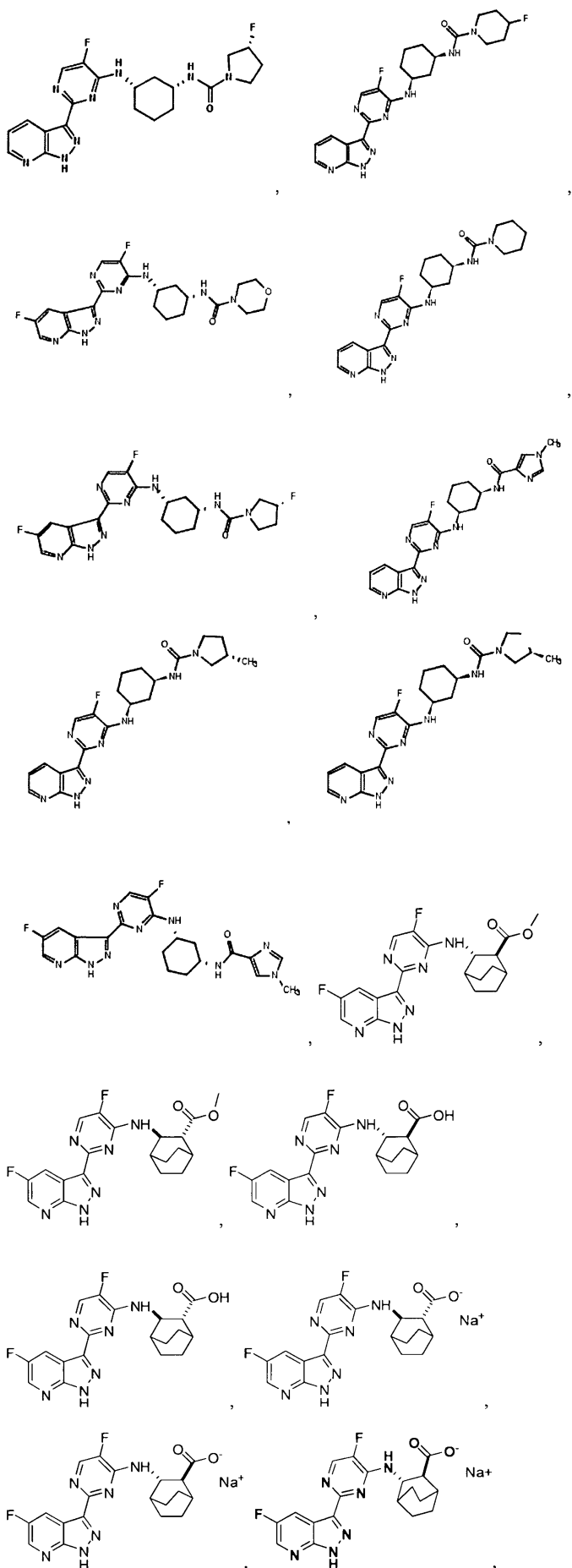
청구항 48

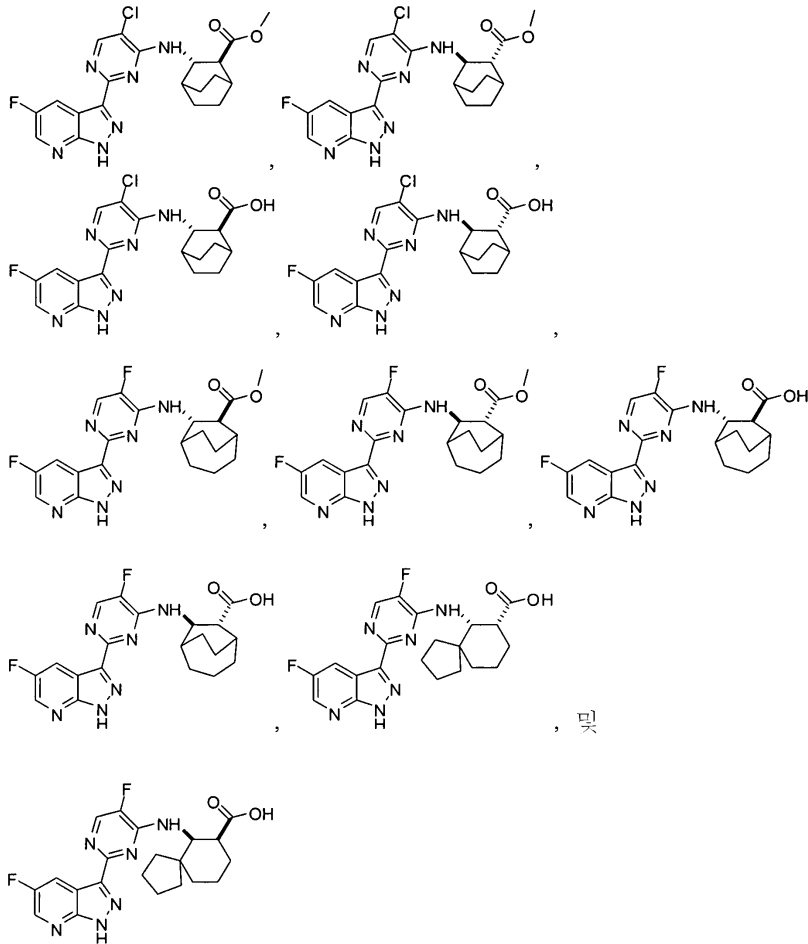
하기에 나타낸 구조 중 어느 하나로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:





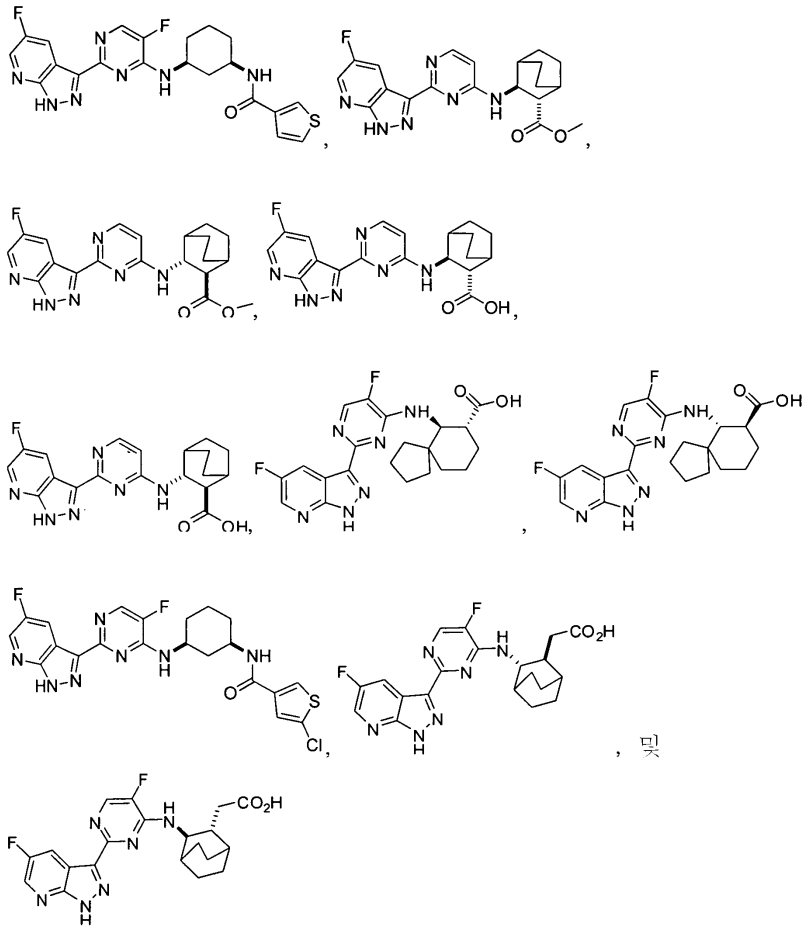






청구항 49

하기에 나타낸 구조 중 어느 하나로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



청구항 50

제 1 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 51

생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하는 방법으로서, 제 1 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 유효량을 상기 생물학적 시료 또는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하는 방법.

청구항 52

제 51 항에 있어서, 추가의 치료제를 공동 투여함을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 53

제 52 항에 있어서, 상기 추가의 치료제가 항바이러스제 또는 인플루엔자 백신으로부터 선택되는, 방법.

청구항 54

생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 양을 감소시키는 방법으로서, 제 1 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 유효량을 상기 생물학적 시료 또는 환자에게 투여함을 포함하는, 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 양을 감소시키는 방법.

청구항 55

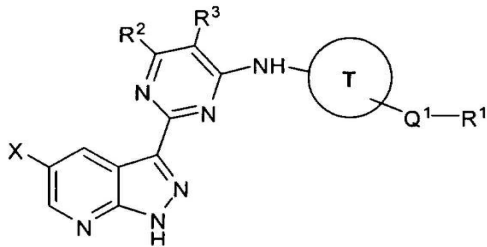
환자의 인플루엔자를 치료하는 방법으로서, 제 1 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 유효량을 상기 환자에게 투여함을 포함하는, 환자의 인플루엔자를 치료하는 방법.

청구항 56

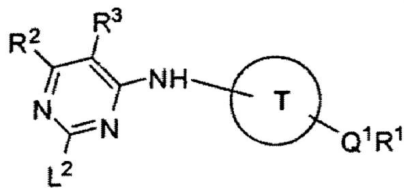
i) 화학식 A의 화합물 A를 화학식 B의 화합물 B와 반응시켜, 화학식 XX의 구조식으로 나타내는 화합물을 형성하는 단계; 및

ii) 화학식 XX의 구조식의 화합물의 G기를 적절한 조건 하에 탈보호시켜, 화학식 I의 구조식의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 구조식으로 나타내는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법;

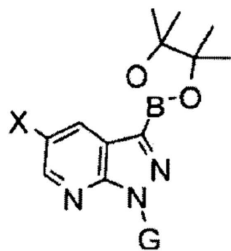
화학식 I



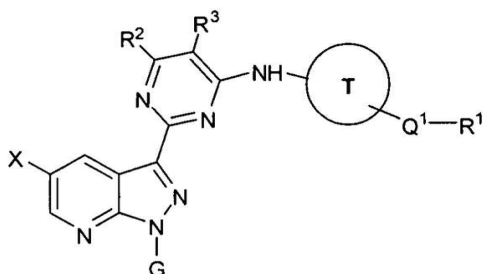
화학식 A



화학식 B



화학식 XX



상기 화학식 I, A, B 및 XX에서,

변수는 독립적으로 제 1 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고;

L²는 할로젠이며;

G는 트라이틸이다.

청구항 57

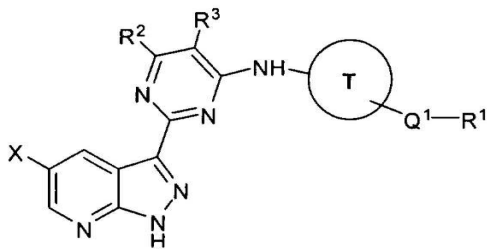
제 56 항에 있어서, L²는 Br 또는 Cl인, 방법.

청구항 58

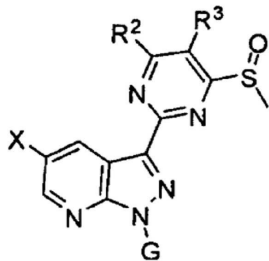
i) 화학식 K 또는 화학식 L의 화합물 K 또는 L을 화학식 D의 화합물 D와 반응시켜, 화학식 XX의 구조식으로 나타내는 화합물을 형성하는 단계; 및

ii) 화학식 XX의 구조식의 화합물의 G 기를 적절한 조건 하에 탈보호시켜, 화학식 I의 구조식의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 구조식으로 나타내는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법:

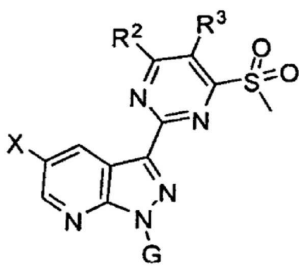
화학식 I



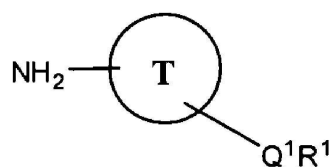
화학식 K



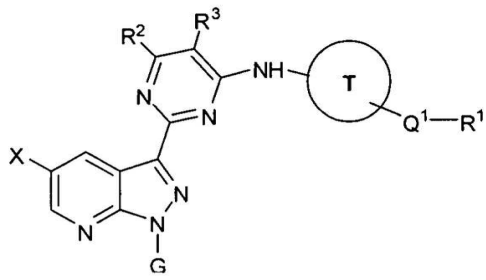
화학식 L



화학식 D



화학식 XX



상기 화학식 I, L, K, D 및 XX에서,

변수는 각각 독립적으로 제 1 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고;

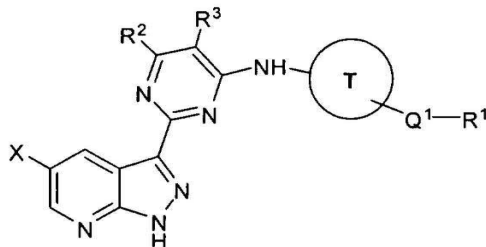
G는 트라이틸이다.

청구항 59

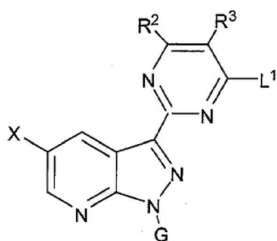
i) 화학식 G의 화합물 G를 적절한 조건 하에 화학식 D의 화합물 D와 반응시켜, 화학식 XX의 구조식으로 나타내는 화합물을 형성하는 단계; 및

ii) 화학식 XX의 구조식의 화합물의 G 기를 적절한 조건 하에 탈보호시켜, 화학식 I의 구조식의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 구조식으로 나타내는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법;

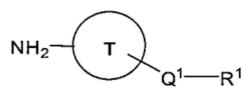
화학식 I



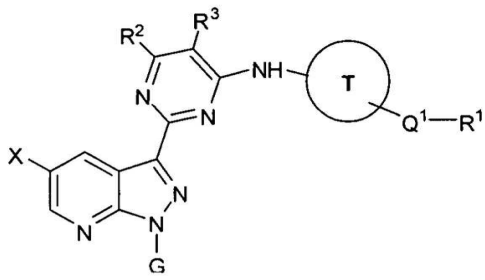
화학식 G



화학식 D



화학식 XX



상기 화학식 I, G, D 및 XX에서,

변수는 각각 독립적으로 제 1 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고;

L¹은 할로젠이며;

G는 트라이틸이다.

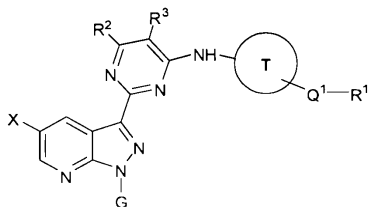
청구항 60

제 59 항에 있어서, L¹은 Br 또는 Cl인, 방법.

청구항 61

하기 화학식 XX의 구조식으로 나타내는 화합물:

화학식 XX



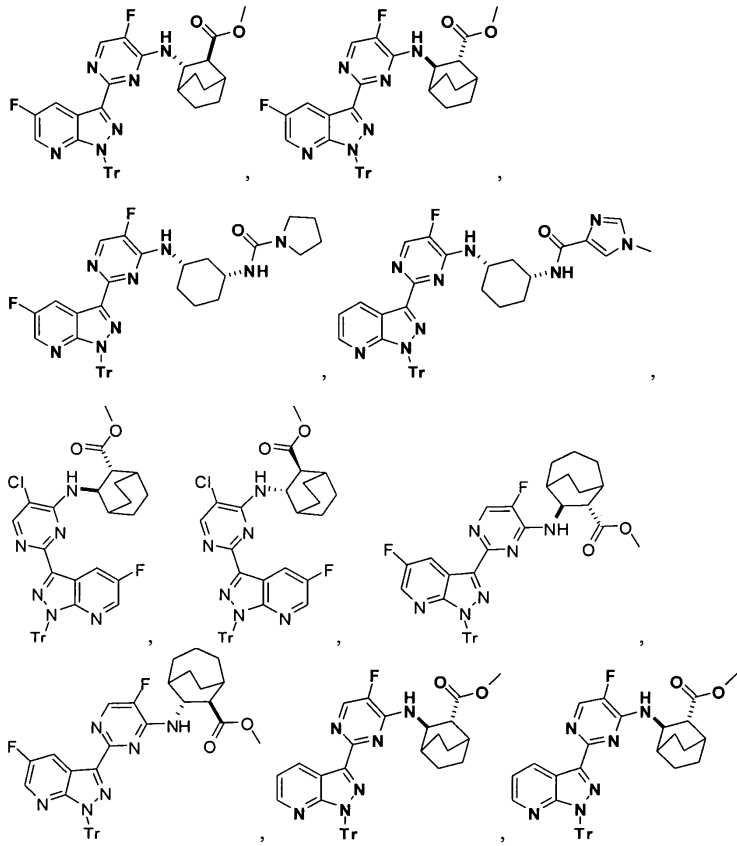
상기 화학식 XX에서,

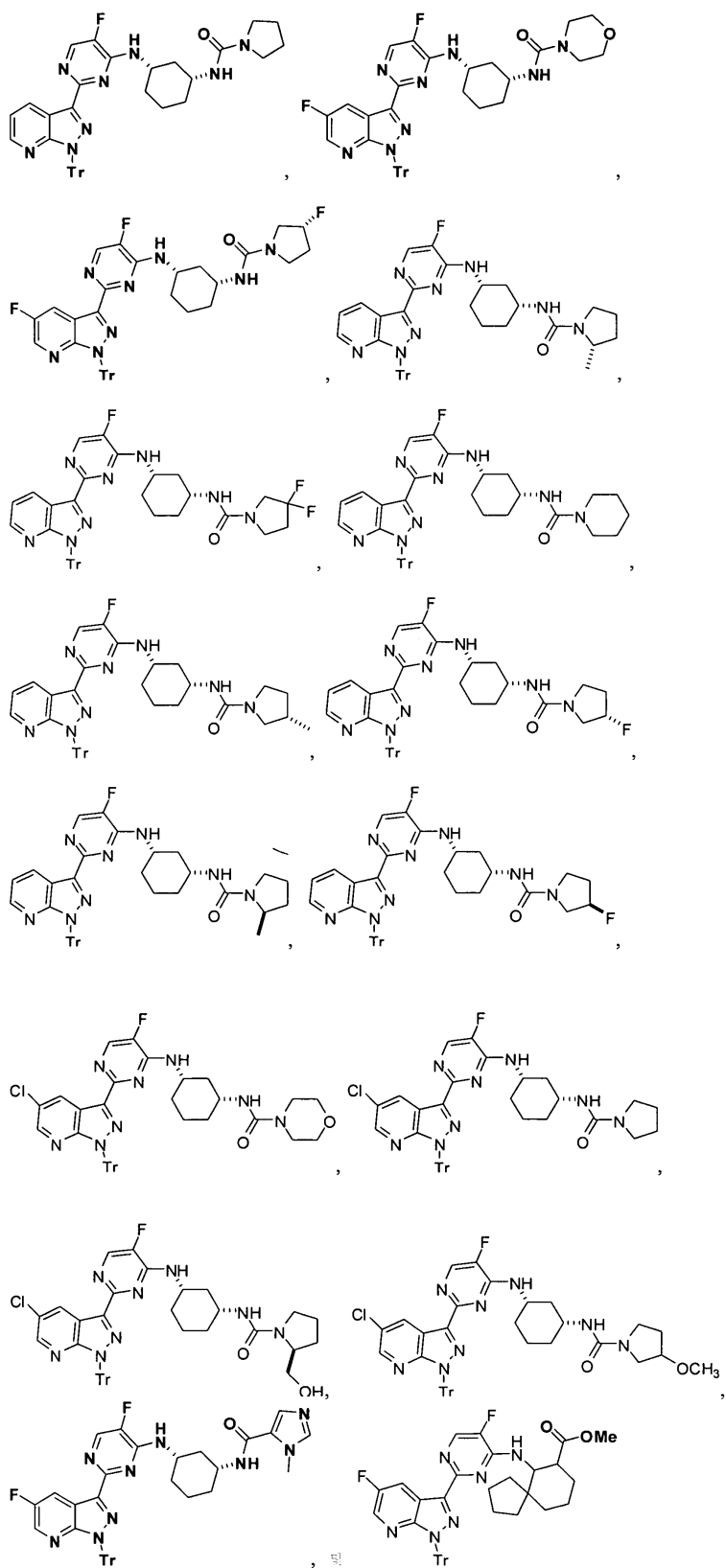
변수는 각각 독립적으로 제 1 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고;

G는 트라이틸이다.

청구항 62

제 61 항에 있어서, 하기 구조식 중 어느 하나로 나타내는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

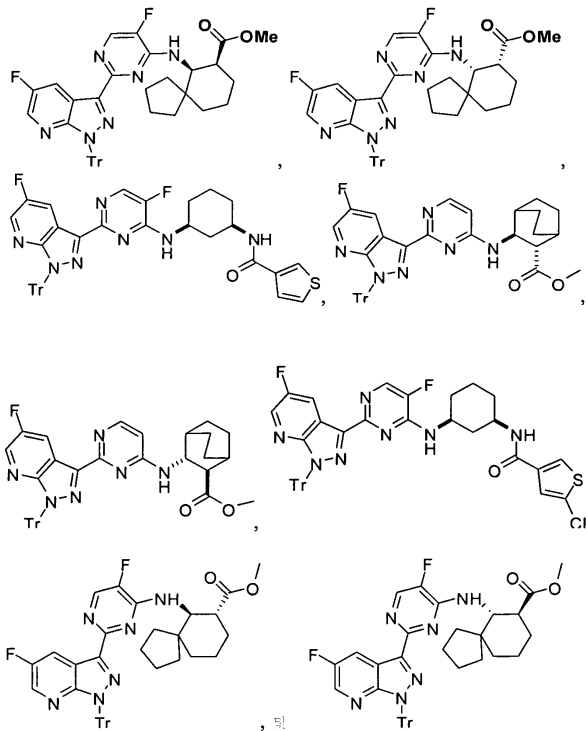




여기서, Tr은 트라이틸이다.

청구항 63

제 61 항에 있어서, 하기 구조식 중 어느 하나로 나타내는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



여기서, Tr은 트라이틸이다.

명세서

배경 기술

- [0001] 발명자: 샤리프슨 폴 에스., 클라크 마이클 피., 반다라지 유플 케이., 데이비스 이오아나, 더피 존 피., 가오 화이, 펙 준, 량 장린, 케네디 조셉 엠., 레테보어 마크 더블유., 레드포드 브라이언, 말테 프랑스와 및 페룰라 엠마누엘.
- [0002] 관련 출원과의 상호 참조
- [0003] 본 출원은 35 U.S.C. § 119 하에, "인플루엔자 바이러스 복제의 억제제"라는 명칭으로 2011년 8월 25일자로 출원된 미국 가출원 제61/527,273호 및 인플루엔자 바이러스 복제의 억제제"라는 명칭으로 2010년 12월 16일자로 출원된 미국 가출원 제61/423,943호의 우선권을 주장하며, 이들 출원들의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 인용된다.
- [0004] 인플루엔자는 계절성 유행병으로, 전세계적으로 확산되어 매년 수십만 명 - 대유행의 해에는 수백만 명 - 이 사망에 이른다. 예를 들어, 20세기에 세 번의 인플루엔자 대유행이 발생하여 수천만 명의 사람이 사망했는데, 이들 대유행은 모두 인체 내 바이러스의 신종 균주의 출현에 의해 유발되었다. 종종, 이들 신종 균주들은 기존의 인플루엔자 바이러스가 다른 동물 종으로부터 사람에게 확산되어 발생한다.
- [0005] 인플루엔자는 감염된 사람이 기침이나 재채기를 할 때 발생하는 다량의 바이러스를 포함한 비말을 통해 사람에게서 사람으로 주로 전염되며; 이후 이들 다량의 비말은 감염자 주위 (예를 들어, 약 6피트 이내)에 있는 감염되기 쉬운 사람의 상기도의 점막 표면에 정착할 수 있다. 또한, 인플루엔자 바이러스로 오염된 표면을 만진 후에 눈, 코 또는 입을 만지는 것과 같이, 기도 분비물과 직접적으로 접촉하거나 간접적으로 접촉함으로써 전염될 수도 있다. 성인은 증상을 나타내기 1일 전부터 증상이 시작된 후 약 5일까지 인플루엔자를 다른 사람들에게 확산시킬 수 있다. 어린이와 면역계가 약한 사람은 증상이 발현된 후 10일 이상 동안 병을 옮길 수 있다.
- [0006] 인플루엔자 바이러스는 오르토믹소바이러스과 (Orthomyxoviridae)의 RNA 바이러스로서, 이는 5개의 속, 즉 인플루엔자 바이러스 A, 인플루엔자 바이러스 B, 인플루엔자 바이러스 C, 이사바이러스 (Isavirus) 및 토고토 바이

러스 (Thogoto virus)를 포함한다.

- [0007] 인플루엔자 바이러스 A 속은 하나의 종, 즉 인플루엔자 A 바이러스를 갖는다. 야생 물새류는 다양한 인플루엔자 A의 자연 숙주이다. 때때로, 바이러스는 다른 종들에 전염되고, 이후 가금류에서 치명적인 발병을 유발할 수 있거나 사람 인플루엔자 대유행을 일으킬 수 있다. A형 바이러스는 세 가지 인플루엔자 유형 중 가장 악성인 사람 병원체이며, 가장 심각한 질병을 일으킨다. 인플루엔자 A 바이러스는 이들 바이러스에 대한 항체 반응을 기준으로 하여 상이한 혈청형으로 분류될 수 있다. 사람에서 확인된 혈청형은 공지되어 있는 대유행 사망자수의 순서로, H1N1 (1918년 스페인 인플루엔자를 일으킴), H2N2 (1957년 아시아 인플루엔자를 일으킴), H3N2 (1968년 홍콩 독감을 일으킴), H5N1 (2007-08년 인플루엔자 계절에 대유행 위협), H7N7 (비정상적인 동물원성 감염의 가능성을 가짐), H1N2 (사람 및 돼지에서 고질적임), H9N2, H7N2, H7N3 및 H10N7이다.
- [0008] 인플루엔자 바이러스 B 속은 하나의 종, 즉 인플루엔자 B 바이러스를 갖는다. 인플루엔자 B는 거의 독점적으로 사람을 감염시키며, 인플루엔자 A에 비해 덜 흔하다. 인플루엔자 B 감염에 취약한 것으로 알려진 유일한 기타 동물은 바다표범이다. 이 유형의 인플루엔자는 A형보다 2배 내지 3배 더 느린 속도로 변이하며, 그 결과 유전적으로 덜 다양하여, 단 하나의 인플루엔자 B 혈청형만을 갖는다. 이러한 항원 다양성이 부족한 결과로서, 인플루엔자 B에 대한 어느 정도의 면역이 대개 어린 나이에 획득된다. 그러나, 인플루엔자 B는 충분히 변이하기 때문에 지속적인 면역는 가능하지 않다. 이러한 항원 변화의 속도 저하는 이의 제한된 숙주 범위 (이중간 항원 대변이 (cross species antigenic shift)를 억제함)와 함께, 인플루엔자 B의 대유행이 일어나지 않도록 보장한다.
- [0009] 인플루엔자 바이러스 C 속은 하나의 종, 즉 인플루엔자 C 바이러스를 가지며, 이는 사람과 돼지를 감염시키고 심각한 질병 및 국지적 유행을 일으킬 수 있다. 그러나, 인플루엔자 C는 다른 유형들에 비해 덜 흔하며, 대개 어린이에서 경증의 질환을 유발하는 것으로 나타난다.
- [0010] 인플루엔자 A, B 및 C 바이러스는 구조적으로 매우 유사하다. 바이러스 입자는 직경이 80 내지 120 나노미터이며, 필라멘트 형태가 발생할 수 있지만 보통은 대개 구형이다. 바이러스로서는 흔치않게, 이의 계놈은 단일 조각의 핵산이 아니며; 대신에, 이는 단편화된 네거티브-센스 RNA의 7개 또는 8개의 조각을 포함한다. 인플루엔자 A 계놈은 11개의 단백질, 즉 헤마글루티닌 (hemagglutinin; HA), 뉴라미니다제 (neuraminidase; NA), 뉴클레오프로테인 (nucleoprotein; NP), M1, M2, NS1, NS2(NEP), PA, PB1, PB1-F2 및 PB2를 암호화한다.
- [0011] HA 및 NA는 바이러스 입자 외부 상의 거대 당단백질이다. HA는 바이러스가 표적 세포에 결합하는 것과 바이러스 계놈이 표적 세포로 도입되는 것을 매개하는 렉틴인 반면, NA는 성숙한 바이러스 입자에 결합된 당을 절단함으로써 감염된 세포로부터의 자손 바이러스 (progeny virus)의 방출에 관여한다. 따라서, 이들 단백질들은 항바이러스 약물의 표적이 되어 왔다. 또한, 이들은 항체를 발생시킬 수 있는 항원이다. 인플루엔자 A 바이러스는 HA 및 NA에 대한 항체 반응을 기준으로 하여 아형들로 분류되며, 예를 들어, H5N1에서 H와 N 구별의 기준을 구성한다 (상기 참조).
- [0012] 인플루엔자는 생산성 손실 및 이와 관련된 의학적 치료로 인한 직접적 비용뿐만 아니라 예방 조치의 간접적 비용을 발생시킨다. 미국에서, 인플루엔자는 연간 100억 달러 이상의 총 비용을 유발시키지만, 앞으로의 대유행은 직접적 및 간접적 비용에서 수천억 달러를 발생시킬 수 있는 것으로 추산되고 있다. 예방적 비용도 높다. 정부는 전세계적으로 잠재적인 H5N1 조류 인플루엔자 대유행에 대한 준비와 계획에 수십억의 미국 달러를 소비해 왔고, 이 비용은 약물과 백신을 구입하는 것뿐만 아니라 방제 훈련 및 개선된 국경 통제 전략을 개발하는 것과도 관련된다.
- [0013] 인플루엔자에 대한 최근의 치료법은 백신 접종, 및 항바이러스 약제를 사용한 화학요법 또는 화학적 예방을 포함한다. 인플루엔자 백신을 사용한 인플루엔자 백신 접종은 어린이와 노인 또는 천식, 당뇨병 또는 심장병이 있는 사람과 같은 고위험군에게 종종 권유된다. 그러나, 백신 접종을 하고도 인플루엔자에 걸릴 수 있다. 백신은 소수의 특정 인플루엔자 균주들에 대해 계절마다 다시 제형화되지만, 해당 계절에 전세계적으로 사람을 활발하게 감염시키는 모든 균주들을 포함할 수는 없다. 제조업자가 계절성 유행병을 다루는 데 필요한 수백만의 용량을 제형화하고 생산하는 데에는 약 6개월이 소요되는데; 때때로, 그동안 새로운 또는 간과되었던 균주가 돌출하게 되고, 사람들은 백신 접종을 했다 하더라도 이에 감염된다 (2003-2004년 인플루엔자 계절에 H3N2 푸젠성 독감 (Fujian flu)의 경우). 또한, 백신은 효과를 나타내기까지 약 2주가 걸리기 때문에, 백신 접종 직전에 해당 백신이 예방하고자 하는 균주에 감염되어 앓게 될 가능성도 있다.
- [0014] 추가로, 이들 인플루엔자 백신들의 유효성은 가변적이다. 바이러스의 높은 변이 속도로 인해, 특정 인플루엔자

백신은 대체로 고작 몇 년간만 보호를 제공한다. 인플루엔자 바이러스는 경시적으로 빠르게 변하며, 상이한 균주들이 우세해지기 때문에, 한 해용으로 제형화된 백신은 다음 해에는 효과가 없을 수 있다.

[0015] 또한, RNA 교정 (proofreading) 효소의 부재로 인해, 인플루엔자 vRNA의 RNA의존성 RNA 폴리머라제는 인플루엔자 vRNA의 근사 길이인 대략 10000 뉴클레오티드당 하나의 뉴클레오티드 삽입 오차를 만든다. 따라서, 새로 만들어지는 거의 모든 인플루엔자 바이러스는 돌연변이체 - 항원 소변이 (antigenic drift)이다. 게놈이 vRNA의 8개의 개별 단편들로 분리됨으로써, 둘 이상의 바이러스 계열이 단일 세포를 감염시킨 경우, vRNA의 혼합 또는 유전자 재배열 (reassortment)이 가능하게 된다. 이로 인한 바이러스 유전학적 특징에서의 빠른 변화는 항원 대변이를 일으키고, 바이러스가 새로운 숙주 종을 감염시키고 방어 면역을 빠르게 극복하게 한다.

[0016] 항바이러스 약물도 인플루엔자를 치료하는데 사용될 수 있으며, 뉴라미니다제 억제제는 특히 효과적이지만, 바이러스는 표준 항바이러스 약물에 대한 내성을 나타낼 수 있다.

[0017] 따라서, 확장된 치료 범위 (treatment window) 및/또는 바이러스 역가 (viral titer)에 대한 감소된 민감도를 갖는 약물과 같은 인플루엔자 감염 치료용 약물이 여전히 요구되고 있다.

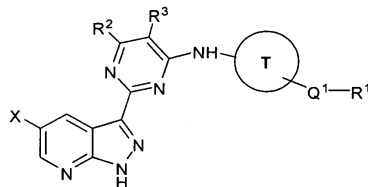
발명의 내용

[0018] (발명의 요약)

[0019] 본 발명은 일반적으로 인플루엔자를 치료하는 방법, 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하는 방법, 인플루엔자 바이러스의 양을 감소시키는 방법, 이러한 방법들에 사용될 수 있는 화합물 및 조성물에 관한 것이다.

[0020] 일 실시 형태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 구조식으로 나타내는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0021] 화학식 I



[0022]

[0023] 상기 화학식 I에서,

[0024] X는 -H, -Cl, -Br, -F, -CN, 또는 하나 이상의 J¹으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 지방족이고;

[0025] 환 T는 하나 이상의 J^T로 임의로 추가로 치환된 C₃-C₁₀ 카르보사이클 또는 4원 내지 10원 헤테로사이클이며;

[0026] Q¹은 -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -O(CR^tR^s)_k-C(O)O-, -C(O)NR'-, -C(O)N(R')-O-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -OSO₂NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂-, -NRSO₂NR'-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -CO₂SO₂-, -B(O)₂-, 또는 -(CR^tR^s)_p-Y¹-이고;

[0027] Y¹은 -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -O(CR^tR^s)_k-C(O)O-, -C(O)NR'-, -C(O)N(R')-O-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -OSO₂NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂-, -NRSO₂NR'-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -B(O)₂-, 또는 -CO₂SO₂-이며;

[0028] R¹은 i) -H; ii) 하나 이상의 J^A로 임의로 치환된 C₁-C₆ 지방족기; iii) 각각 하나 이상의 J^B로 임의로 독립적으로 치환된 C₃-C₁₀ 카르보사이클릭기 또는 4원 내지 10원 헤테로사이클릭기; 또는 iv) 각각 하나 이상의 J^C로 임의로 독립적으로 치환된 6원 내지 10원 아릴기 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴기이거나;

[0029] 임의로 R¹은, R' 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 하나 이상의 J²로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사

이클릭기를 형성하거나;

- [0030] 임의로 $-Q^1-R^1$ 은, 환 T와 함께, 하나 이상의 J^4 로 임의로 치환된 4원 내지 10원 비방향족 스피로 환을 형성하고;
- [0031] Y^1 은 $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-O(CR^1R^s)_k-C(O)O-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)N(R')-O-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-OSO_2NR'-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$, $-NRSO_2NR'-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-B(O)_2-$, 또는 $-CO_2SO_2-$ 이며;
- [0032] R^2 는 $-H$, $-OR$, $-CO_2R$, $-NRR'$, $-CONRR'$, 또는 하나 이상의 J^1 으로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족이고;
- [0033] R^3 는 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-CO_2R$, $-CONRR'$, 또는 하나 이상의 J^1 으로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족이며;
- [0034] J^A , J^B , 및 J^T 는 각각 독립적으로 옥소 또는 J^C 이고;
- [0035] J^C 는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, M, R^a , 또는 R^a-M 으로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0036] M은 독립적으로 $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-C(=NR)R^c$, $-C(=NR)NR^bR^c$, $-NRC(=NR)NR^bR^c$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-OSO_2NR^bR^c$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, $-NRSO_2NR^cR^b$, $-P(O)(OR^b)_2$, $-OP(O)(OR^b)_2$, $-P(O)_2OR^b$ 및 $-CO_2SO_2R^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [0037] 임의로, 2개의 J^T , 2개의 J^A , 2개의 J^B , 및 2개의 J^C 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 하나 이상의 J^4 로 임의로 치환되는 4원 내지 10원 환을 형성하고;
- [0038] R^a 는 독립적으로,
- [0039] i) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 하나 이상의 J^2 로 임의로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릭기, 하나 이상의 J^2 로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기, 하나 이상의 J^3 로 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴기, 및 하나 이상의 J^3 로 임의로 치환된 6원 내지 10원 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족기;
- [0040] ii) 각각 하나 이상의 J^2 로 임의로 독립적으로 치환되는 C_3-C_8 카르보사이클릭기, 또는 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기; 또는
- [0041] iii) 각각 하나 이상의 J^3 로 임의로 독립적으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴기, 또는 6원 내지 10원 아릴기이며;
- [0042] R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 R^a 또는 $-H$ 이거나; 임의로, R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 질소 원자(들)와 함께, 하나 이상의 J^2 로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하고;
- [0043] R^t 및 R^s 는 각각 독립적으로 $-H$, 할로젠, 또는 하나 이상의 J^1 으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나, 임의로, R^t 및 R^s 는, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 사이클로프로판 환을 형성하며;
- [0044] R 및 R'는 각각 독립적으로 $-H$, 또는 하나 이상의 J^1 으로 임의로 독립적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나, 임의로 R

및 R'는, 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 하나 이상의 J²로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하고;

[0045] J¹은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), -O(C₁-C₄ 알킬), 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0046] J²는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0047] J³ 및 J⁴는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0048] p는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0049] k는 1, 2, 3 또는 4이되;

[0050] 단, Q¹-R¹은 화학식 I의 구조식의 피리미딘 환에 부착되어 있는 -NH 기가 부착되어 있는 탄소 원자와 동일한 탄소 원자에 있지 않다.

[0051] 일부 실시 형태에서, p는 독립적으로 1 또는 2이고; k는 독립적으로 1 또는 2이다.

[0052] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIIA 또는 화학식 IIIB의 구조식으로 나타내는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염) 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0053] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIIA 또는 화학식 IIIB의 구조식으로 나타내는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 생물학적 시료 또는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0054] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIIA 또는 화학식 IIIB의 구조식으로 나타내는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 생물학적 시료 또는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 양을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

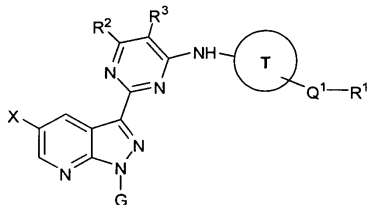
[0055] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIIA 또는 화학식 IIIB의 구조식으로 나타내는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자의 인플루엔자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0056] 본 발명은 또한 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하거나, 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 양을 감소시키거나, 환자의 인플루엔자를 치료하기 위한, 본 명세서에 기술된 화합물의 용도도 제공한다.

[0057] 또한, 환자의 인플루엔자를 치료하거나, 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 양을 감소시키거나, 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하는 약제를 제조하기 위한, 본 명세서에 기술된 화합물의 용도도 본 명세서에 제공된다.

[0058] 하기 화학식 XX의 구조식으로 나타내는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염도 본 명세서에 제공된다:

[0059] 화학식 XX



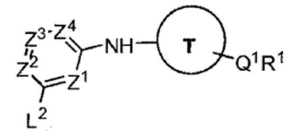
[0060]

[0061]

특정 이론에 구속되는 것은 아니지만, 화학식 XX의 구조식의 화합물은 화학식 I의 화합물을 합성하기 위해 사용될 수 있다. 화학식 XX의 구조식의 변수는 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 바와 같으며; G는 트라이틸(즉, C(Ph)₃ (여기서, Ph는 페닐임))이다.

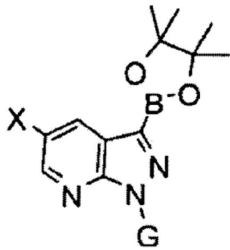
[0062]

본 발명은 또한 화학식 I의 구조식으로 나타내는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을



제공한다. 일 실시 형태에서, 상기 방법은 i) 화학식 A의 화합물 A:

를 화학식 B의

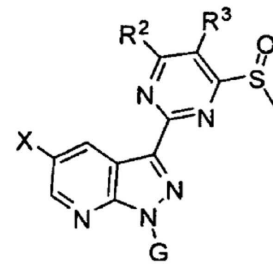


화합물 B:

와 반응시켜, 화학식 XX의 구조식으로 나타내는 화합물을 형성하는 단계; 및

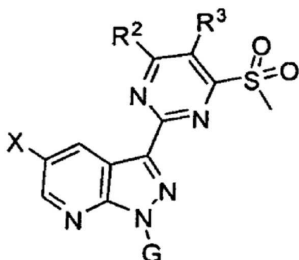
[0063]

ii) 화학식 XX의 구조식의 화합물의 G 기를 적절한 조건 하에 탈보호시켜, 화학식 I의 구조식의 화합물을 형성하는 단계를 포함하며, 상기 화학식 I, A, B 및 XX에서, 변수는 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 바와 같고; L²는 할로겐 (예컨대, Cl, Br, 또는 I)이며; G는 각각 독립적으로 트라이틸이다. 다른 실시 형태에서, 상기 방

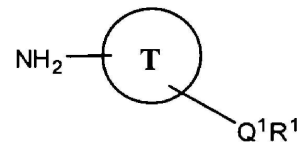


법은 i) 화학식 K 또는 화학식 L의 화합물 K 또는 L:

또는



을 적절한 조건 하에 화학식 D의 화합물 D:

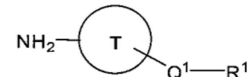
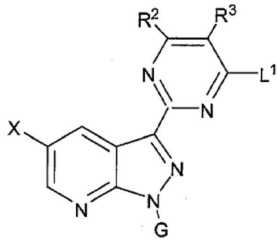


와 반응시

켜, 화학식 XX의 구조식으로 나타내는 화합물을 형성하는 단계; 및

[0064]

ii) 화학식 XX의 구조식의 화합물의 G 기를 적절한 조건 하에 탈보호시켜, 화학식 I의 구조식의 화합물을 형성하는 단계를 포함하며, 상기 화학식 I, K, L, D 및 XX에서, 변수는 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 바와 같고; G는 각각 독립적으로 트라이틸이다. 다른 실시 형태에서, 상기 방법은 i) 화학식 G의 화합물 G:



를 적절한 조건 하에 화학식 D의 화합물 D: 화학식 XX의 구조식으로 나타내는 화합물을 형성하는 단계; 및

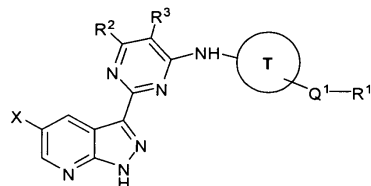
ii) 화학식 XX의 구조식의 화합물의 G 기를 적절한 조건 하에 탈보호시켜, 화학식 I의 구조식의 화합물을 형성하는 단계를 포함하며, 상기 화학식 I, G, D 및 XX에서, 변수는 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 바와 같고; L¹은 할로젠 (예컨대, Cl, Br, 또는 I)이며; G는 각각 독립적으로 트라이틸이다.

(발명의 상세한 설명)

본 발명의 화합물은 특허청구범위에 기재된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식 중 어느 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내며, 여기서 변수는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 표 1에 나타낸 임의의 화학식, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타낸다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 표 2에 나타낸 임의의 화학식, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타낸다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식 중 어느 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내며, 여기서 변수는 각각 독립적으로 표 1의 화학식에 나타낸 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식 중 어느 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내며, 여기서 변수는 각각 독립적으로 표 2의 화학식에 나타낸 바와 같다.

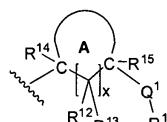
일 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I의 구조식 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내며, 여기서 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트는 다음과 같다:

화학식 I

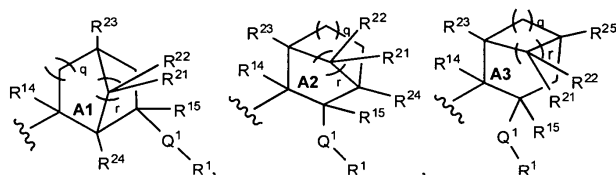


X는 -H, -Cl, -Br, -F, -CN, -O(C₁₋₄ 알킬), 또는 하나 이상의 J¹으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 지방족이다. 전형적으로는, X는 -Cl, -Br, -F, -CN, -O(C₁₋₄ 알킬), 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 지방족이다. 더욱 전형적으로는, X는 -Cl, -Br, -F, -CN, -O(C₁₋₄ 알킬), 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 더욱 전형적으로는, X는 -Cl, -Br, -F, -CN, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 더욱 전형적으로는, X는 -Cl, -Br, -F, -CN, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 할로알킬이다. 더욱 전형적으로는, X는 -Cl, -Br, -F, -CN, 또는 C₁-C₄ 할로알킬이다. 더욱 전형적으로는, X는 -Cl, -F, -Br, -CN, 또는 -CF₃이다. 더욱 전형적으로는, X는 -Cl, -F, -CN, 또는 -CF₃이다. 더욱 전형적으로는, X는 -Cl 또는 -F이다.

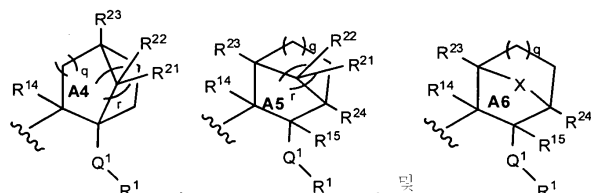
환 T는 하나 이상의 J^T로 임의로 추가로 치환된 C₃-C₁₀ 카르보사이클 또는 4원 내지 10원 헤테로사이클이다. 전형적으로는, 환 T는 임의로 치환된 C₅-C₁₀ 카르보사이클릭기 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로카르보사이클릭기이다. 한 측면에서, 환 T는 임의로 치환된 가교 C₅-C₁₀ 카르보사이클릭기이다. 다른 측면에서, 환 T는 임의로 치환된 모노사이클릭 C₅-C₈ 카르보사이클릭기이다.



[0073] 환 T의 전형적인 예로는 를 들 수 있으며, 여기서 x는 0, 1, 또는 2이다. 한 구체적인 예에서, 환 A와 R¹⁵, 환 A와 R¹⁴, 또는 환 A와 R¹³은 독립적으로, 임의로 치환된 4원 내지 10원 가교 환을 형성한다. 환 T의 추가의 전형적인 예로는

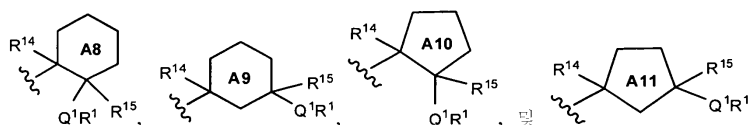


[0074]



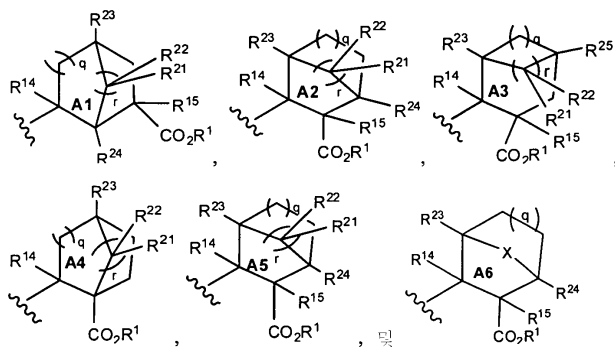
[0075]

[0076] 를 들 수 있으며, 여기서 q는 0, 1 또는 2이고; r은 1 또는 2이다. 환 T의 추가의 전형적인 예로는



[0077]

[0078] 를 들 수 있다. 환 T의 추가의 전형적인 예로는



[0079]

[0080] 를 들 수 있으며, 여기서 q는 0, 1 또는 2이고; r은 1 또는 2이다.

[0081] 환 A (환 A1 내지 A6 포함)는 하나 이상의 J^T로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원 카르보사이클릭기이거나; 임의로 환 A와 R¹⁵, 환 A와 R¹⁴, 또는 환 A와 R¹³은 독립적으로 임의로, 하나 이상의 J^T로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원 가교 카르보사이클릭 환을 형성한다. 한 측면에서, 환 A는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 추가로 치환되거나; 환 A와 R¹⁵, 환 A와 R¹⁴, 또는 환 A와 R¹³은 독립적으로 임의로, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된 가교 카르보사이클릭기를 형성한다. 다른 측면에서, 환 A와 R¹⁵, 환 A와 R¹⁴, 또는 환

A와 R¹³은 독립적으로, 임의로 치환된 가교 카르보사이클릭기를 형성한다.

[0082] 환 A1 내지 A5는 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원 가교 카르보사이클이다. 환 A6는 독립적으로, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원 가교 헥테로사이클이다. 전형적으로는, 환 A1 내지 A6는 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 추가로 치환된다.

[0083] Z는 -O-, -S-, 또는 -NR^g-이고, 여기서 R^g는 -H, 또는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[0084] 환 A8 내지 A11은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환된다.

[0085] Q¹은 -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -O(CR^tR^s)_k-C(O)O-, -C(O)NR'-, -C(O)N(R')-O-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -OSO₂NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂-, -NRSO₂NR'-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -CO₂SO₂-, 또는 -(CR^tR^s)_p-Y¹-이다. 전형적으로는, Q¹은 -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -O(CR^tR^s)_k-C(O)O-, -C(O)NR'-, -C(O)N(R')-O-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -OSO₂NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂-, -NRSO₂NR'-, -B(O)₂-, 또는 -(CR^tR^s)_p-Y¹-이다. 더욱 전형적으로는, Q¹은 -CO₂-, -O(CR^tR^s)_k-C(O)O-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -CO₂SO₂-, -B(O)₂-, 또는 -(CR^tR^s)_p-Y¹-이다. 더욱 전형적으로는, Q¹은 -CO₂-, -O(CR^tR^s)_k-C(O)O-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -CO₂SO₂-, 또는 -(CR^tR^s)_p-Y¹-이다. 더욱 전형적으로는, Q¹은 -C(O)O-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)NR'-, 또는 -(CR^tR^s)_{1,2}-Y¹-이다. Q¹은 -C(O)-, -C(O)O-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, NRC(O)NR'-, 또는 -(CH₂)_{1,2}-Y-이다. 더욱더 전형적으로는, Q¹은 독립적으로 -C(O)O-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)NR'-, 또는 -(CH₂)_{1,2}-Y-이다. 더욱더 전형적으로는, Q¹은 -C(O)O-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, 또는 -NRC(O)NR'-이다. Q¹의 구체적인 예로는 -C(O)O-, -NHC(O)-, 또는 -C(O)NH-를 들 수 있다.

[0086] Y¹은 -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -O(CR^tR^s)_k-C(O)O-, -C(O)NR'-, -C(O)N(R')-O-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -OSO₂NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂-, -NRSO₂NR'-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -B(O)₂-, 또는 -CO₂SO₂-이다. 전형적으로는, Y¹은 -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -O(CR^tR^s)_k-C(O)O-, -C(O)NR'-, -C(O)N(R')-O-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -OSO₂NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂-, -B(O)₂-, 또는 -NRSO₂NR'-이다. 더욱 전형적으로는, Y¹은 -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -O(CR^tR^s)_k-C(O)O-, -C(O)NR'-, -C(O)N(R')-O-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -OSO₂NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂- 또는 -NRSO₂NR'-이다. 더욱

전형적으로는, Y^1 은 $-CO_2-$, $-O(CR^tR^s)_k-C(O)O-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, 또는 $-CO_2SO_2-$ 이다. 더욱 전형적으로는, Y^1 은 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, 또는 $-NRC(O)NR'-$ 이다. 더욱 전형적으로는, Y^1 은 $-C(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, 또는 $-NRC(O)NR'-$ 이다. Y^1 의 구체적인 예로는 $-C(O)O-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, 또는 $-NHC(O)NH-$ 이다.

[0087] R^1 은 i) $-H$; ii) 하나 이상의 J^A 로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족기; iii) 각각 하나 이상의 J^B 로 임의로 독립적으로 치환된 C_3-C_{10} 카르보사이클릭기 또는 4원 내지 10원 헤테로사이클릭기; 또는 iv) 각각 하나 이상의 J^C 로 임의로 독립적으로 치환된 6원 내지 10원 아릴기 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴기이거나;

[0088] 임의로 R^1 은, R' 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 하나 이상의 J^2 로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하거나;

[0089] 임의로 $-Q^1-R^1$ 은, 환 T와 함께, 하나 이상의 J^4 로 임의로 치환된 4원 내지 10원 비방향족 스피로 환을 형성한다.

[0090] 한 측면에서, R^1 은 독립적으로, i) $-H$; ii) 하나 이상의 J^A 로 임의로 치환된 C_1-C_6 -지방족기; iii) 각각 하나 이상의 J^B 로 임의로 독립적으로 치환되는 C_3-C_8 카르보사이클릭기 또는 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기; iv) 각각 하나 이상의 J^C 로 임의로 독립적으로 치환되는 페닐기 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴기이거나; 임의로 R^1 은, R' 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하거나; 임의로 $-Q^1-R^1$ 은, 환 T와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 10원 비방향족 스피로 환을 형성한다.

[0091] 다른 측면에서, R^1 은 독립적으로, i) $-H$; ii) 하나 이상의 J^A 로 임의로 치환된 C_1-C_6 -지방족기; iii) 각각 하나 이상의 J^B 로 임의로 독립적으로 치환되는 C_3-C_8 카르보사이클릭기 또는 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기; iv) 각각 하나 이상의 J^C 로 임의로 독립적으로 치환되는 페닐기 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴기이거나; 임의로 R^1 은, R' 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성한다.

[0092] 또 다른 측면에서, R^1 은 독립적으로, i) $-H$; ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-O(C_1-C_4$ 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ 알킬), $-OC(O)(C_1-C_4$ 알킬), $-C(O)O(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, C_3-C_8 카르보사이클릭기, 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기, 페닐, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족기; iii) C_3-C_7 카르보사이클릭기; iv) 4원 내지 7원 헤테로사이클릭기; v) 페닐기; 또는 vi) 5원 내지 6원 헤테로아릴기이거나; 임의로 R^1 은, R' 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하며;

[0093] R^1 으로 나타내는 상기 카르보사이클릭기, 페닐기, 헤테로사이클릭기, 및 헤테로아릴기, 및 R^1 으로 나타내는 상기 C_1-C_6 -지방족기의 상기 치환기로서의 상기 카르보사이클릭기, 페닐기, 헤테로사이클릭기, 및 헤테로아릴기, 및 R^1 및 R' 와 함께 형성된 상기 헤테로사이클릭기는 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬), C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 및 $-O(C_1-C_4$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환된다.

[0094] 또 다른 측면에서, R^1 은 독립적으로 $-H$ 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족기, 예컨대 $-H$ 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0095] 또 다른 측면에서, R^1 은 독립적으로 4원 내지 7원 헤테로사이클릭기, 페닐기, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴기이며, 여기서 상기 헤테로사이클릭기, 페닐기 및 헤테로아릴기는 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소,

$-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬}$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 할로알킬}$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되거나; 임의로 R^1 및 R' 는, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성한다.

[0096] R^2 는 $-\text{H}$, $-\text{OR}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{NRR}'$, $-\text{CONRR}'$, 또는 하나 이상의 J^1 으로 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 지방족이다. 전형적으로는, R^2 는 $-\text{H}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, 또는 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬}$ 이다. 더욱 전형적으로는, R^2 는 $-\text{H}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬}$, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 할로알킬}$ 이다. 더욱 전형적으로는, R^2 는 $-\text{H}$ 이다.

[0097] R^3 는 $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CONRR}'$, 또는 하나 이상의 J^1 으로 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 지방족이다. 전형적으로는, R^3 는 $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, 또는 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬}$ 이다. 더욱 전형적으로는, R^3 는 $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬}$, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 할로알킬}$ 이다. 더욱 전형적으로는, R^3 는 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬}$, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 할로알킬}$ 이다. 더욱 전형적으로는, R^3 는 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 할로알킬}$ 이다. 더욱 전형적으로는, R^3 는 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, 또는 CF_3 이다. 더욱 전형적으로는, R^3 는 $-\text{F}$ 또는 $-\text{Cl}$ 이다.

[0098] R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, 또는 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 상기 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된다. 전형적으로는, R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, 또는 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다. 더욱 전형적으로는, R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 할로젠, 하이드록시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, 또는 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 이다.

[0099] R^{15} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시이거나, 또는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다. 전형적으로는, R^{15} 은 $-\text{H}$ 또는 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다. 더욱 전형적으로는, R^{15} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬이다.

[0100] 한 측면에서, R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, 또는 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고; R^{15} 은 $-\text{H}$ 또는 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다.

[0101] 다른 측면에서, R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 할로젠, 하이드록시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, 또는 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 이고; R^{14} 및 R^{15} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬이다.

[0102] R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 할로젠, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시이거나, 또는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$

알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 전형적으로는, R²¹, R²², R²³, R²⁴, 및 R²⁵는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 하이드록시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 할로알킬이다.

[0103] J^A, J^B, 및 J^T는 각각 독립적으로 옥소 또는 J^C이고; J^C는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, M, R^a, 또는 R^a-M으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 임의로, 2개의 J^T, 2개의 J^A, 2개의 J^B, 및 2개의 J^C는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 하나 이상의 J^A로 임의로 치환되는 4원 내지 10원 환 (예를 들어, 5원 내지 7원 또는 5원 내지 6원)을 형성한다.

[0104] M은 독립적으로 -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^a, -C(=NR)R^c, -C(=NR)NR^bR^c, -NRC(=NR)NR^bR^c, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NRC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -NRC(O)NR^bR^c, -NRC(O)OR^b, -OCONR^bR^c, -C(O)NRCO₂R^b, -NRC(O)NRC(O)OR^b, -C(O)NR(OR^b), -OSO₂NR^bR^c, -SO₂NR^bR^c, -NRSO₂R^b, -NRSO₂NR^bR^c, -P(O)(OR^b)₂, -OP(O)(OR^b)₂, -P(O)₂OR^b 및 -CO₂SO₂R^b로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0105] 전형적으로는, J^C는 할로젠, 시아노, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)NHR^c, -N(CH₃)C(O)OR^b, -OCON(CH₃)R^c, -C(O)NHCO₂R^b, -C(O)N(CH₃)CO₂R^b, -N(CH₃)C(O)NHC(O)OR^b, -NHSO₂R^b, -SO₂NHR^b, -SO₂N(CH₃)R^b, 및 -N(CH₃)SO₂R^b로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 2개의 J^C는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 10원 비방향족 환을 형성한다.

[0106] 한 측면에서, J^A, J^B, J^C, 및 J^T는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, R^a, -OR^b, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)NHR^c, -N(CH₃)C(O)OR^b, -NHSO₂R^b, -SO₂NHR^b, -SO₂N(CH₃)R^b, 및 -N(CH₃)SO₂R^b로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0107] 임의로, 2개의 J^T, 2개의 J^A, 2개의 J^B, 및 2개의 J^C는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 4원 내지 10원 (또는 5원 내지 7원, 또는 5원 내지 6원) 환을 형성한다.

[0108] 전형적으로는, J^A는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -OC(O)(C₁-C₄ 알킬), -C(O)O(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, C₃-C₈ 카르보사이클릭기, 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기, 페닐기, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴기이고, 여기서 상기 카르보사이클릭기, 페닐기, 헤테로사이클릭기, 및 헤테로아릴기는 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환된다. 임의로, 2개의 J^A는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 10원 (또는 5원 내지 7원, 또는 5원 내지 6원) 환을 형성한다.

[0109] 전형적으로는, J^B 및 J^C는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 또는 -O(C₁-C₄

알킬)이다. 임의로, 2개의 J^B 및 2개의 J^C 는 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 10원 (또는 5원 내지 7원, 또는 5원 내지 6원) 환을 형성한다.

[0110] 전형적으로는, J^T 는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $C_1-C_4 \text{ 알킬}$, $C_1-C_4 \text{ 할로알킬}$, 또는 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이다. 더욱 전형적으로는, J^T 는 할로젠, 시아노, 하이드록시, $C_1-C_4 \text{ 알킬}$, $C_1-C_4 \text{ 할로알킬}$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이다. 임의로, 2개의 J^T 는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 10원 (또는 5원 내지 7원, 또는 5원 내지 6원) 환을 형성한다.

[0111] 전형적으로는, 2개의 J^T , 2개의 J^A , 2개의 J^B , 및 2개의 J^C 와 함께 형성된 환은 독립적으로, 임의로 치환된 비방향족 환, 예컨대 카르보사이클 또는 헤테로사이클이다. 더욱 전형적으로는, 상기 환은 임의로 치환된 카르보사이클이다.

[0112] R^a 는 독립적으로,

[0113] i) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 하나 이상의 J^2 로 임의로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릭기, 하나 이상의 J^2 로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기, 하나 이상의 J^3 로 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴기, 및 하나 이상의 J^3 로 임의로 치환된 6원 내지 10원 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족기;

[0114] ii) 각각 하나 이상의 J^2 로 임의로 독립적으로 치환되는 C_3-C_8 카르보사이클릭기, 또는 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기; 또는

[0115] iii) 각각 하나 이상의 J^3 로 임의로 독립적으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴기, 또는 6원 내지 10원 아릴기이고;

[0116] R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 R^a 또는 $-H$ 이거나; 임의로, R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 질소 원자(들)와 함께, 하나 이상의 J^2 로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성한다.

[0117] 한 측면에서, R^a 는 독립적으로, i) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 임의로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릭기, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기, 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴기, 및 임의로 치환된 페닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬기; ii) 임의로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릭기; iii) 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기; iv) 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴기; 또는 v) 임의로 치환된 페닐기이고;

[0118] R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 R^a 또는 $-H$ 이거나; 임의로, R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 질소 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성한다.

[0119] 다른 측면에서, R^a 는 독립적으로, i) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_3-C_8 카르보사이클, 4원 내지 8원 헤테로사이클, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬기; ii) 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $C_1-C_4 \text{ 알킬}$, $C_1-C_4 \text{ 할로알킬}$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되는 C_3-C_8 카르보사이클릭

기 또는 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기; 또는 iii) 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬}$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 할로알킬}$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되는 5원 내지 6원 헤테로아릴기 또는 페닐기이고;

[0120] R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 R^a 또는 $-\text{H}$ 이거나; 임의로, R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 질소 원자(들)와 함께, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬}$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 할로알킬}$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성한다.

[0121] R^t 및 R^s 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 할로젠, 또는 하나 이상의 J^1 으로 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬}$ 이거나, 임의로, R^t 및 R^s 는, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 사이클로프로판 환을 형성한다. 전형적으로는, R^t 및 R^s 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬}$, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 할로알킬}$ 이다. 더욱 전형적으로는, R^t 및 R^s 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬}$ 이다.

[0122] R 및 R' 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 또는 하나 이상의 J^1 으로 임의로 독립적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬}$ 이거나, 임의로 R 및 R' 는, 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 하나 이상의 J^2 로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성한다. 전형적으로는, R 및 R' 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬}$ 이거나; 임의로 R^1 은, R' 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성한다. 더욱 전형적으로는, R 및 R' 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 $-\text{CH}_3$ 이거나; 임의로 R^1 은, R' 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성한다. 더욱 전형적으로는, R 및 R' 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 $-\text{CH}_3$ 이다.

[0123] J^1 은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0124] J^2 는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬}$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 할로알킬}$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0125] J^3 및 J^4 는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬}$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 할로알킬}$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0126] p 는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고, k 는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이다. 전형적으로는, p 및 k 는 각각 독립적으로 1 또는 2이다.

[0127] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 2 세트는 다음과 같다:

[0128] X 는 $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, 또는 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬}$ 이다.

[0129] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0130] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 3 세트는 다음과 같다:

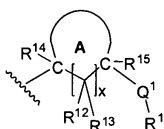
[0131] X 는 $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, 또는 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬}$ 이다.

- [0132] R^2 는 -H, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄ 알킬), -C(O)N(C₁-C₄ 알킬)₂, 또는 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이다.
- [0133] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0134] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 4 세트는 다음과 같다:
- [0135] X 및 R^2 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 2 또는 제 3 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0136] R^3 는 -H, -F, -Cl, -CN, -NO₂, -O(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄ 알킬), -C(O)N(C₁-C₄ 알킬)₂, 또는 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이다.
- [0137] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 5 세트는 다음과 같다:
- [0138] X, R^2 , 및 R^3 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 4 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0139] p 및 k는 각각 독립적으로 1 또는 2이다.
- [0140] R^t 및 R^s 는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 또는 C₁-C₄ 알킬이다.
- [0141] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0142] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 6 세트는 다음과 같다:
- [0143] R^2 , R^3 , R^t , R^s , p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 5 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0144] X는 -Cl, -Br, -F, -CN, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 할로알킬이다.
- [0145] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0146] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 7 세트는 다음과 같다:
- [0147] X, R^3 , R^t , R^s , p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 6 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0148] R^2 는 -H, -O(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 할로알킬이다.
- [0149] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0150] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 8 세트는 다음과 같다:
- [0151] X, R^2 , R^t , R^s , p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 7 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0152] R^3 는 -H, -F, -Cl, -CN, -O(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 할로알킬이다.
- [0153] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0154] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 9 세트는 다음과 같다:

- [0155] X , R^1 , R^2 , R^3 , R^t , R^s , p , 및 k 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 8 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0156] 환 T는 임의로 치환된 C_5 - C_{10} 카르보사이클릭기 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로카르보사이클릭기이다.
- [0157] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0158] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 10 세트는 다음과 같다:
- [0159] X , 환 T, R^1 , R^2 , R^t , R^s , p , 및 k 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 9 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0160] R^3 는 $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 할로알킬이다.
- [0161] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0162] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 11 세트는 다음과 같다:
- [0163] 환 T, R^1 , R^2 , R^3 , R^t , R^s , p , 및 k 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 10 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0164] X 는 $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-CN$, $-CH_3$, 또는 $-CF_3$ 이다.
- [0165] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0166] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 12 세트는 다음과 같다:
- [0167] 환 T, X , R^1 , R^2 , R^t , R^s , p , 및 k 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 11 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0168] R^3 는 $-F$, $-Cl$, $-CN$, 또는 C_1-C_4 할로알킬이다.
- [0169] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0170] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 13 세트는 다음과 같다:
- [0171] 환 T, X , R^1 , R^2 , R^3 , R^t , R^s , p , 및 k 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 12 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0172] Q^1 은 $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-O(CR^tR^s)_k-C(O)O-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)N(R')-O-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-OSO_2NR'-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$, $-NRSO_2NR'-$, $-B(O)_2-$, 또는 $-(CR^tR^s)_p-Y^1-$ 이다.
- [0173] Y^1 은 $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-O(CR^tR^s)_k-C(O)O-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)N(R')-O-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-OSO_2NR'-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$, $-B(O)_2-$, 또는 $-NRSO_2NR'-$ 이다.
- [0174] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0175] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 14 세트는 다음과 같다:

- [0176] 환 T, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^t , R^s , p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 13 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0177] Q^1 은 $-CO_2-$, $-O(CR^tR^s)_k-C(O)O-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$, 또는 $-(CR^tR^s)_p-Y^1$ -이다.
- [0178] Y^1 은 $-CO_2-$, $-O(CR^tR^s)_k-C(O)O-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, 또는
- [0179] $-CO_2SO_2-$ 이다.
- [0180] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0181] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 15 세트는 다음과 같다:
- [0182] 환 T, X, Q^1 , Y^1 , R^2 , R^3 , R^t , R^s , p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 14 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0183] R^1 은 독립적으로, i) -H; ii) 하나 이상의 J^A 로 임의로 치환된 C_1-C_6 -지방족기; iii) 각각 하나 이상의 J^B 로 임의로 독립적으로 치환되는 C_3-C_8 카르보사이클릭기 또는 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기; iv) 각각 하나 이상의 J^C 로 임의로 독립적으로 치환되는 페닐기 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴기이거나;
- [0184] 임의로 R^1 은, R' 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 하나 이상의 J^2 로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성한다.
- [0185] J^A 및 J^B 는 각각 독립적으로 옥소 또는 J^C 이고;
- [0186] J^C 는 할로젠, 시아노, R^a , $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHC(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$, 및 $-N(CH_3)SO_2R^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [0187] 임의로, 2개의 J^A , 2개의 J^B , 및 2개의 J^C 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 10원 비방향족 환을 형성한다.
- [0188] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0189] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 16 세트는 다음과 같다:
- [0190] T, X, Q^1 , Y^1 , R^1 , R^2 , R^3 , J^A , J^B , J^C , R, R' , R^t , R^s , p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 15 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0191] R^a 는 독립적으로, i) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 임의로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릭기, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기, 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴기, 및 임의로 치환된 페닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬기; ii) 임의로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릭기; iii) 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기; iv) 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴기; 또는 v) 임의로 치환된 페닐기이고;
- [0192] R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 R^a 또는 -H이거나; 임의로, R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 질소 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하며;

- [0193] R 및 R'는 각각 독립적으로 -H 또는 C₁₋₄ 알킬이거나, 임의로 R 및 R'는, 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하거나, 임의로 R'는, R¹ 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성한다.
- [0194] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0195] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 17 세트는 다음과 같다:
- [0196] 환 T, Q¹, Y¹, R¹, R², R³, J^A, J^B, J^C, R, R', R^a, R^b, R^c, R^t, R^s, p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 16 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0197] X는 -Cl, -F, -CN, 또는 -CF₃이다.
- [0198] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0199] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 18 세트는 다음과 같다:
- [0200] 환 T, Q¹, Y¹, R¹, R², R³, J^A, J^B, J^C, R, R', R^a, R^b, R^c, R^t, R^s, p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 17 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0201] X는 -Cl 또는 -F이다.
- [0202] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0203] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 19 세트는 다음과 같다:
- [0204] X, Q¹, Y¹, R¹, R², R³, J^A, J^B, J^C, R, R', R^a, R^b, R^c, R^t, R^s, p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 18 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0205] 환 T는 임의로 치환된 가교 C₅-C₁₀ 카르보사이클릭기이다.
- [0206] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0207] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 21 세트는 다음과 같다:
- [0208] X, Q¹, Y¹, R¹, R², R³, J^A, J^B, J^C, R, R', R^a, R^b, R^c, R^t, R^s, p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 18 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0209] 환 T는 임의로 치환된 모노사이클릭 C₅-C₈ 카르보사이클릭기이다.
- [0210] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0211] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 22 세트는 다음과 같다:
- [0212] X, Q¹, Y¹, R¹, R², R³, J^A, J^B, J^C, R, R', R^a, R^b, R^c, R^t, R^s, p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 18 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0213] 환 T는



[0214]

[0215] 이고,

- [0216] 여기서 환 A는 각각 하나 이상의 J^T 로 임의로 추가로 치환되는 5원 내지 10원 카르보사이클릭기 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릭기이거나; 임의로 환 A와 R^{15} , 환 A와 R^{14} , 또는 환 A와 R^{13} 은 독립적으로 임의로, 하나 이상의 J^T 로 임의로 추가로 치환된 4원 내지 10원 가교 환을 형성하고;
- [0217] R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 은 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, 또는 $-CO_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이며, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되고;
- [0218] R^{15} 은 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시이거나, 또는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;
- [0219] x는 0, 1 또는 2이다.
- [0220] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0221] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 23 세트는 다음과 같다:
- [0222] 환 T, X, Q^1 , Y^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R, R', R^a , R^b , R^c , R^t , R^s , p, k, 및 x의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 22 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0223] J^A , J^B , J^C , 및 J^T 는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, R^a , $-OR^b$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$, 및 $-N(CH_3)SO_2R^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [0224] 임의로, 2개의 J^T , 2개의 J^A , 2개의 J^B , 및 2개의 J^C 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 4원 내지 10원 환을 형성한다.
- [0225] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0226] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 24 세트는 다음과 같다:
- [0227] 환 T, J^A , J^B , J^C , J^T , X, Q^1 , Y^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R, R', R^t , R^s , p, k, 및 x의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 23 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0228] R^a 는 독립적으로, i) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_3-C_8 카르보사이클, 4원 내지 8원 헤테로사이클, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬기; ii) 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되는 C_3-C_8 카르보사이클릭기 또는 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기; 또는 iii) 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$,

$-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $C_1-C_4 \text{ 알킬}$, $C_1-C_4 \text{ 할로알킬}$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되는 5원 내지 6원 헤테로아릴기 또는 페닐기이고;

[0229] R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 R^a 또는 $-H$ 이거나; 임의로, R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 질소 원자(들)와 함께, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $C_1-C_4 \text{ 알킬}$, $C_1-C_4 \text{ 할로알킬}$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성한다.

[0230] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0231] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 25 세트는 다음과 같다:

[0232] 환 T, J^A , J^B , J^C , J^T , X, R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^a , R^b , R^c , R, R', p, k, 및 x의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 23 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.

[0233] Q^1 은 $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-O(CR^tR^s)_k-C(O)O-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, 또는 $-(CR^tR^s)_p-Y^1-$ 이다.

[0234] Y^1 은 $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-O(CR^tR^s)_k-C(O)O-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, 또는 $-OC(O)NR'-$ 이다.

[0235] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0236] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 26 세트는 다음과 같다:

[0237] 환 T는 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 22 세트에서 상술한 바와 같다.

[0238] R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 은 각각 독립적으로 $-H$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0239] R^{15} 은 $-H$ 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0240] R^t 및 R^s 는 각각 독립적으로 $-H$, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

[0241] Q^1 , Y^1 , J^A , J^B , J^C , J^T , X, R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^a , R^b , R^c , R, R', p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 25 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.

[0242] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0243] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 27 세트는 다음과 같다:

[0244] 환 T는 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 22 세트에서 상술한 바와 같다.

[0245] 환 X, Q^1 , Y^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^a , R^b , R^c , R, R', J^A , J^B , J^C , 또는 J^T , p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 25 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.

[0246] R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.

[0247] R^{14} 및 R^{15} 은 각각 독립적으로 $-H$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

- [0248] R^t 및 R^s 는 각각 독립적으로 -H 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0249] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0250] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 28 세트는 다음과 같다:
- [0251] 환 T, X, Q^1 , Y^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^s , R^t , R^a , R^b , R^c , R, R', J^A , J^B , J^C , 또는 J^T , p, k, 및 x의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 27 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0252] R^1 은 독립적으로, i) -H; ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, C_3-C_8 카르보사이클릭기, 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기, 페닐, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족기; iii) C_3-C_7 카르보사이클릭기; iv) 4원 내지 7원 헤테로사이클릭기; v) 페닐기; 또는 vi) 5원 내지 6원 헤테로아릴기이거나;
- [0253] 임의로 R^1 은, R' 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하고;
- [0254] R^1 으로 나타내는 상기 카르보사이클릭기, 페닐기, 헤테로사이클릭기, 및 헤테로아릴기, 및 R^1 으로 나타내는 상기 C_1-C_6 -지방족기의 상기 치환기로서의 상기 카르보사이클릭기, 페닐기, 헤테로사이클릭기, 및 헤테로아릴기, 및 R^1 및 R'와 함께 형성된 상기 헤테로사이클릭기는 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환된다.
- [0255] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0256] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 29 세트는 다음과 같다:
- [0257] 환 T는 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 22 세트에서 상술한 바와 같고, 여기서 환 A는 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 추가로 치환되는 카르보사이클릭기 또는 헤테로사이클릭기이거나; 환 A와 R^{15} , 환 A와 R^{14} , 또는 환 A와 R^{13} 은 독립적으로 임의로, 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 가교 카르보사이클릭기 또는 가교 헤테로사이클릭기를 형성한다.
- [0258] X, Q^1 , Y^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^s , R^t , R^a , R^b , R^c , R, R', J^A , J^B , J^C , p, k, 및 x의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 28 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0259] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0260] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 30 세트는 다음과 같다:
- [0261] X, Q^1 , Y^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^s , R^t , R^a , R^b , R^c , R, R', J^A , J^B , J^C , p, k, 및 x의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 28 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.

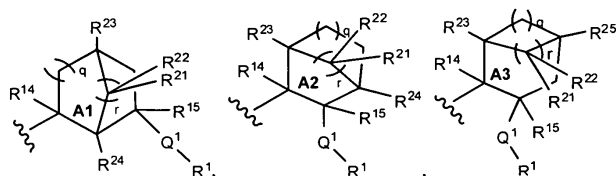
[0262] 환 T는 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 22 세트에서 상술한 바와 같고, 여기서 환 A와 R¹⁵, 환 A와 R¹⁴, 또는 환 A와 R¹³은 독립적으로, 임의로 치환된 4원 내지 10원 가교 환을 형성한다.

[0263] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

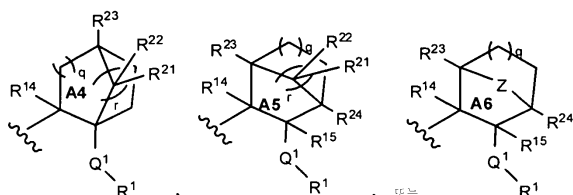
[0264] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 31 세트는 다음과 같다:

[0265] X, Q¹, Y¹, R¹, R², R³, R^s, R^t, R^a, R^b, R^c, R, R¹, J^A, J^B, J^C, p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 28 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.

[0266] 환 T는



[0267]



[0268] , 또는 이고,

[0269] 여기서 환 A1 내지 A5는 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원 가교 카르보사이클이고;

[0270] 환 A6는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원 가교 헤테로사이클이며;

[0271] R¹⁴은 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C₁-C₆ 알킬, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₆ 알킬), -CO(C₁-C₆ 알킬), -CO₂H, 또는 -CO₂(C₁-C₆ 알킬)이고, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되며;

[0272] R¹⁵은 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시이거나, 또는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

[0273] R²¹, R²², R²³, R²⁴, 및 R²⁵는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, -OH, C₁-C₆ 알콕시이거나, 또는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이며;

- [0274] Z는 -O-, -S-, 또는 $-NR^g$ -이고;
- [0275] R^g 는 -H, 또는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;
- [0276] q는 0, 1 또는 2이고;
- [0277] r은 1 또는 2이다.
- [0278] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0279] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 32 세트는 다음과 같다:
- [0280] 환 T의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 31 세트에서 상술한 바와 같고, 여기서 R^{14} 및 각각의 R^{15} 는 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이며; R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.
- [0281] X, Q^1 , Y^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^s , R^t , R^a , R^b , R^c , R, R' , J^A , J^B , J^C , p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 28 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0282] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0283] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 33 세트는 다음과 같다:
- [0284] 환 T의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 31 세트에서 상술한 바와 같고,
- [0285] 여기서 R^{14} , R^{15} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 31 또는 제 32 세트에서 상술한 바와 같고;
- [0286] Z는 -O- 또는 $-NR^g$ -이며;
- [0287] R^g 는 -H, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.
- [0288] X, Q^1 , Y^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^s , R^t , R^a , R^b , R^c , R, R' , J^A , J^B , J^C , p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 28 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0289] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0290] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 34 세트는 다음과 같다:
- [0291] 환 T의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 31 세트에서 상술한 바와 같고,
- [0292] 여기서 R^{14} , R^{15} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 31 또는 제 32 세트에서 상술한 바와 같고;
- [0293] Z는 -O- 또는 $-NR^g$ -이며;
- [0294] R^g 는 -H, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.
- [0295] X, R^1 , R^2 , R^3 , R^s , R^t , R^a , R^b , R^c , R, R' , J^A , J^B , 및 J^C 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 28 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.

- [0296] Q^1 은 독립적으로 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-NRC(O)NR'-$, 또는 $-(CH_2)_{1,2}-Y^1-$ 이고;
- [0297] Y^1 은 독립적으로 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, 또는 $-NRC(O)NR'-$ 이다.
- [0298] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0299] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 35 세트는 다음과 같다:
- [0300] 환 T의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 31 세트에서 상술한 바와 같고,
- [0301] 여기서 R^{14} , R^{15} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 31 또는 제 32 세트에서 상술한 바와 같고;
- [0302] Z는 $-O-$ 또는 $-NR^g-$ 이며;
- [0303] R^g 는 $-H$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.
- [0304] X , R^1 , R^2 , R^3 , R^s , R^t , R^a , R^b , R^c , R , R' , J^A , J^B , 및 J^C 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 28 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0305] Q^1 은 독립적으로 $-C(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, 또는 $-NRC(O)NR'-$ 이다.
- [0306] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0307] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 36 세트는 다음과 같다:
- [0308] 환 T의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 31 세트에서 상술한 바와 같고,
- [0309] 여기서 R^{14} , R^{15} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 31 또는 제 32 세트에서 상술한 바와 같고;
- [0310] Z는 $-O-$ 또는 $-NR^g-$ 이며;
- [0311] R^g 는 $-H$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.
- [0312] X , R^1 , R^2 , R^3 , R^s , R^t , R^a , R^b , R^c , J^A , J^B , 및 J^C 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 28 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.
- [0313] Q^1 은 독립적으로 $-C(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, 또는 $-NRC(O)NR'-$ 이다.
- [0314] R 및 R'는 각각 독립적으로 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이다.
- [0315] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0316] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 37 세트는 다음과 같다:
- [0317] 환 T의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 31 세트에서 상술한 바와 같고, 여기서
- [0318] R^{14} , R^{15} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 31 또는 제 32 세트에서 상술한 바와 같고;
- [0319] Z는 $-O-$ 또는 $-NR^g-$ 이며;

[0320] R^g 는 -H, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다.

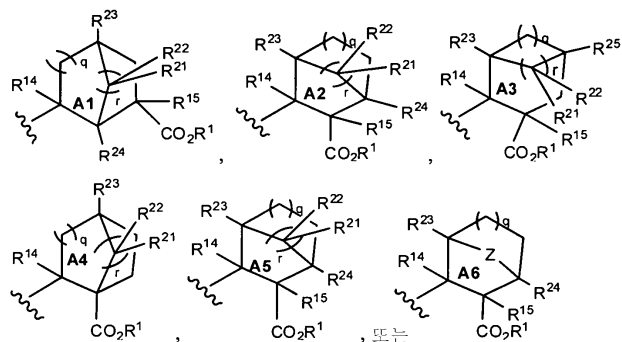
[0321] X , R^1 , R^2 , R^3 , R^s , R^t , R^a , R^b , R^c , J^A , J^B , 및 J^C 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 28 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.

[0322] Q^1 은 독립적으로 -C(O)O-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, 또는 -NHC(O)NH-이다.

[0323] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0324] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 38 세트는 다음과 같다:

[0325] 환 T는



[0326] , , 또는 , 이고,

[0327] 여기서 환 A1 내지 A6는 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 할로알킬, 및 -O(C_1 - C_4 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 추가로 치환된다.

[0328] R^{14} , R^{15} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 31 또는 제 32 세트에서 상술한 바와 같다.

[0329] Z 및 R^g 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 33 세트에서 상술한 바와 같다.

[0330] X , R^1 , R^2 , R^3 , R^s , R^t , R^a , R^b , R^c , R , R' , J^A , J^B , 및 J^C 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 28 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.

[0331] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0332] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 39 세트는 다음과 같다:

[0333] 환 T, Z 및 R^g 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 38 세트에서 상술한 바와 같다.

[0334] R^{14} 및 각각의 R^{15} 은 각각 독립적으로 -H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0335] R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 -H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0336] X , R^1 , R^2 , R^3 , R^s , R^t , R^a , R^b , R^c , R , R' , J^A , J^B , 및 J^C 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 28 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.

[0337] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0338] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 40 세트는 다음과 같다:

[0339] 환 T, Z 및 R^g 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 38 세트에서 상술한 바와 같

다.

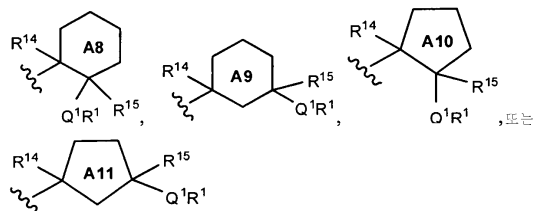
[0340] R^{14} , R^{15} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 -H이다.

[0341] X , R^1 , R^2 , R^3 , R^s , R^t , R^a , R^b , R^c , R , R' , J^A , J^B , 및 J^C 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 28 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.

[0342] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0343] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 41 세트는 다음과 같다:

[0344] 환 T는



[0345]

[0346] 으로부터 선택되고,

[0347] 여기서 환 A8 내지 A11은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $C_1-C_4 \text{ 알킬}$, $C_1-C_4 \text{ 할로알킬}$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환된다.

[0348] R^{14} 은 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, $C_1-C_6 \text{ 알킬}$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, 또는 $-CO_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 상기 $C_1-C_6 \text{ 알킬}$ 은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되며;

[0349] R^{15} 은 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시이거나, 또는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 $C_1-C_6 \text{ 알킬}$ 이다.

[0350] X , Q^1 , Y^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^s , R^t , R^a , R^b , R^c , R , R' , J^A , J^B , 및 J^C 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 28 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.

[0351] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0352] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 42 세트는 다음과 같다:

[0353] 환 T, R^{14} , R^{15} 은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 41 세트에서 상술한 바와 같다.

[0354] Q^1 은 독립적으로 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-NRC(O)NR'-$, 또는 $-(CH_2)_{1,2}-Y^1-$ 이다.

[0355] Y^1 은 독립적으로 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, 또는 $-NRC(O)NR'-$ 이다.

[0356] X , R^1 , R^2 , R^3 , R^s , R^t , R^a , R^b , R^c , R , R' , J^A , J^B , 및 J^C 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수에 대한 제 1 내지 제 28 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.

[0357] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상

술한 바와 같다.

[0358] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 43 세트는 다음과 같다:

[0359] 환 T는 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 41 세트에서 상술한 바와 같고, 여기서 환 A8 내지 A11은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환된다.

[0360] R¹⁴ 및 각각의 R¹⁵은 각각 독립적으로 -H 또는 C₁₋₆ 알킬이다.

[0361] X, Q¹, Y¹, R¹, R², R³, R^s, R^t, R^a, R^b, R^c, R, R', J^A, J^B, 및 J^C의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수에 대한 제 1 내지 제 28, 및 제 42 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.

[0362] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0363] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 43 세트는 다음과 같다:

[0364] 환 T, R¹⁴, 및 R¹⁵은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 41 또는 43 세트에서 상술한 바와 같다.

[0365] X, Q¹, Y¹, R¹, R², R³, R^s, R^t, R^a, R^b, R^c, R, R', J^A, J^B, 및 J^C의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수에 대한 제 1 내지 제 28, 및 제 42 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.

[0366] R 및 R'는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이다.

[0367] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0368] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 44 세트는 다음과 같다:

[0369] 환 T, R¹⁴, 및 R¹⁵은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 41 또는 제 43 세트에서 상술한 바와 같다.

[0370] X, R¹, R², R³, R^s, R^t, R^a, R^b, R^c, J^A, J^B, 및 J^C의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수에 대한 제 1 내지 제 28, 및 제 42 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.

[0371] Q¹은 독립적으로 -NRC(O)-, -C(O)NR-, 또는 -NRC(O)NR'-이다.

[0372] R 및 R'는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이다.

[0373] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0374] 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 45 세트는 다음과 같다:

[0375] 환 T, R¹⁴, 및 R¹⁵은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 41 또는 43 세트에서 상술한 바와 같다.

[0376] X, R², R³, R^s, R^t, R^a, R^b, R^c, J^A, J^B, 및 J^C의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수에 대한 제 1 내지 제 28, 및 제 42 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.

[0377] R 및 R'는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이고;

[0378] R¹은 독립적으로 4원 내지 7원 헤테로사이클릭기, 페닐기, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴기이며, 여기서 상기 헤테로사이클릭기, 페닐기 및 헤테로아릴기는 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및

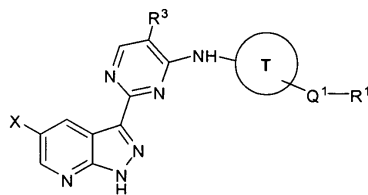
-O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되거나;

[0379] 임의로 R¹ 및 R'는, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되는 4원 내지 7원 헤테로사이클릭기 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴기를 형성한다.

[0380] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0381] 다른 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 II의 구조식 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타낸다:

[0382] 화학식 II



[0383]

[0384] 상기 화학식 II의 구조식에서, 변수의 값은 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 45 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.

[0385] 화학식 II의 구조식의 변수의 값에 대한 제 46 세트는 다음과 같다:

[0386] 환 T는 임의로 치환된 C₅-C₁₀ 카르보사이클릭기 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로카르보사이클릭기이다.

[0387] X는 -Cl, -F, -Br, -CN, -CH₃, 또는 -CF₃이다.

[0388] R²는 -H, -O(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 할로알킬이다.

[0389] 한 측면에서, R³는 -F, -Cl, -CN, -O(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 할로알킬이다. 다른 측면에서, R³는 -F, -Cl, -CN, 또는 C₁-C₄ 할로알킬이다.

[0390] p 및 k는 각각 독립적으로 1 또는 2이다.

[0391] R^t 및 R^s는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 또는 C₁-C₄ 알킬이다.

[0392] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0393] 화학식 II의 구조식의 변수의 값에 대한 제 47 세트는 다음과 같다:

[0394] 환 T, X, R², R³, R^t, R^s, p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 II의 구조식의 변수의 값에 대한 제 46 세트에서 상술한 바와 같다.

[0395] Q¹은 -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -O(CR^tR^s)_k-C(O)O-, -C(O)NR'-, -C(O)N(R')-O-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -OSO₂NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂-, -NRSO₂NR'-, 또는 -(CR^tR^s)_p-Y¹-이다.

[0396] Y¹은 -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -O(CR^tR^s)_k-C(O)O-, -C(O)NR'-, -C(O)N(R')-O-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -OSO₂NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂- 또는 -NRSO₂NR'-이다.

- [0397] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0398] 화학식 II의 구조식의 변수의 값에 대한 제 48 세트는 다음과 같다:
- [0399] 환 T, X, R^2 , R^3 , R^t , R^s , p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 II의 구조식의 변수의 값에 대한 제 46 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0400] Q^1 은 $-CO_2-$, $-O(CR^tR^s)_k-C(O)O-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$, 또는 $-(CR^tR^s)_p-Y^1$ 이다.
- [0401] Y^1 은 $-CO_2-$, $-O(CR^tR^s)_k-C(O)O-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, 또는
- [0402] $-CO_2SO_2-$ 이다.
- [0403] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0404] 화학식 II의 구조식의 변수의 값에 대한 제 49 세트는 다음과 같다:
- [0405] 환 T, X, R^2 , R^3 , R^t , R^s , p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 II의 구조식의 변수의 값에 대한 제 46 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0406] Q^1 및 Y^1 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 II의 구조식의 변수의 값에 대한 제 47 또는 제 48 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0407] R^1 은 독립적으로, i) -H; ii) 하나 이상의 J^A 로 임의로 치환된 C_1-C_6 -지방족기; iii) 각각 하나 이상의 J^B 로 임의로 독립적으로 치환되는 C_3-C_8 카르보사이클릭기 또는 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기; iv) 각각 하나 이상의 J^C 로 임의로 독립적으로 치환되는 페닐기 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴기이거나;
- [0408] 임의로 R^1 은, R' 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 하나 이상의 J^2 로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하고;
- [0409] J^A , J^B , 및 J^T 는 각각 독립적으로 옥소 또는 J^C 이며;
- [0410] J^C 는 할로젠, 시아노, R^a , $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$, 및 $-N(CH_3)SO_2R^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0411] 임의로, 2개의 J^T , 2개의 J^A , 2개의 J^B , 및 2개의 J^C 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 10원 비방향족 환을 형성한다.
- [0412] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0413] 화학식 II의 구조식의 변수의 값에 대한 제 50 세트는 다음과 같다:
- [0414] 환 T, X, R^2 , R^3 , R^t , R^s , p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 II의 구조식의 변수의 값에 대한 제 46 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0415] Q^1 및 Y^1 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 II의 구조식의 변수의 값에 대한 제 47 또는 제 48 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0416] R^1 , J^A , J^B , J^C , 및 J^T 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 II의 구조식의 변수의 값에 대한 제 47 또는 제 48 세트에서 상술한 바와 같다.

[0417] R^a 는 독립적으로, i) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 임의로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릭기, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기, 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴기, 및 임의로 치환된 페닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬기; ii) 임의로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릭기; iii) 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기; iv) 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴기; 또는 v) 임의로 치환된 페닐기이고;

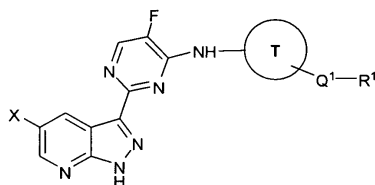
[0418] R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 R^a 또는 $-H$ 이거나; 임의로, R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 질소 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하며;

[0419] R 및 R' 는 각각 독립적으로 $-H$ 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 임의로 R 및 R' 는, 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하거나, 임의로 R' 는, R^1 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성한다.

[0420] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

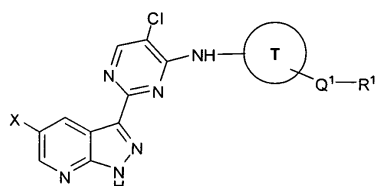
[0421] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 IIIA 또는 화학식 IIIB의 구조식, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타낸다:

[0422] 화학식 IIIA



[0423]

[0424] 화학식 IIIB



[0425]

[0426] 상기 화학식 II의 구조식에서, 변수의 값은 각각 독립적으로 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 내지 제 45 세트, 또는 화학식 II의 구조식의 변수의 값에 대한 제 46 내지 제 50 세트 중 어느 하나에서 상술한 바와 같다.

[0427] 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 51 세트는 다음과 같다:

[0428] 환 T는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 카르보사이클릭기 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로카르보사이클릭기이다.

[0429] R^1 은 독립적으로, i) $-H$; ii) 하나 이상의 J^A 로 임의로 치환된 C_1-C_6 -지방족기; iii) 각각 하나 이상의 J^B 로 임의로 독립적으로 치환되는 C_3-C_8 카르보사이클릭기 또는 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기; iv) 각각 하나 이상의 J^C 로 임의로 독립적으로 치환되는 페닐기 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴기이거나;

[0430] 임의로 R^1 은, R' 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 하나 이상의 J^2 로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하고.

[0431] X는 $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-CN$, $-CH_3$, 또는 $-CF_3$ 이다.

[0432] p 및 k는 각각 독립적으로 1 또는 2이다.

- [0433] R^t 및 R^s 는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 또는 C_1-C_4 알킬이다.
- [0434] Q^1 은 $-CO_2-$, $-O(CR^tR^s)_k-C(O)O-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$, 또는 $-(CR^tR^s)_p-Y^1-$ 이다.
- [0435] Y^1 은 $-CO_2-$, $-O(CR^tR^s)_k-C(O)O-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, 또는
- [0436] $-CO_2SO_2-$ 이다.
- [0437] J^A , J^B , 및 J^T 는 각각 독립적으로 옥소 또는 J^C 이고;
- [0438] J^C 는 할로젠, 시아노, R^a , $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHC(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$, 및 $-N(CH_3)SO_2R^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [0439] 임의로, 2개의 J^T , 2개의 J^A , 2개의 J^B , 및 2개의 J^C 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 10원 비방향족 환을 형성한다.
- [0440] R^a 는 독립적으로, i) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬), $-O(C_1-C_4$ 알킬), 임의로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릭기, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기, 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴기, 및 임의로 치환된 페닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬기; ii) 임의로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릭기; iii) 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기; iv) 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴기; 또는 v) 임의로 치환된 페닐기이고;
- [0441] R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 R^a 또는 -H이거나; 임의로, R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 질소 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하며;
- [0442] R 및 R'는 각각 독립적으로 -H 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 임의로 R 및 R'는, 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하거나, 임의로 R'는, R^1 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성한다.
- [0443] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0444] 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 52 세트는 다음과 같다:
- [0445] 환 T, R^1 , R^t , R^s , R^a , R^b , R^c , R, R', Q^1 , Y^1 , J^A , J^B , J^C , J^T , p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 51 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0446] 한 측면에서, X는 -Cl, -F, -CN, 또는 $-CF_3$ 이다. 다른 측면에서, X는 -Cl 또는 -F이다.
- [0447] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0448] 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 53 세트는 다음과 같다:
- [0449] 한 측면에서, 환 T는 임의로 치환된 가교 C_5-C_{10} 카르보사이클릭기이다. 다른 측면에서, 환 T는 임의로 치환된 모노사이클릭 C_5-C_8 카르보사이클릭기이다.
- [0450] X는 -Cl 또는 -F이다.
- [0451] R^1 , R^t , R^s , R^a , R^b , R^c , R, R', Q^1 , Y^1 , J^A , J^B , J^C , J^T , p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학

식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 51 세트에서 상술한 바와 같다.

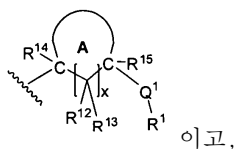
[0452] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0453] 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 54 세트는 다음과 같다:

[0454] R^1 , R^t , R^s , R^a , R^b , R^c , R , R' , Q^1 , Y^1 , J^A , J^B , J^C , J^T , p , 및 k 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 51 세트에서 상술한 바와 같다.

[0455] X 는 $-Cl$ 또는 $-F$ 이다.

[0456] 환 T 는



[0457] 이고,

[0458] 여기서 환 A 는 각각 하나 이상의 J^T 로 임의로 추가로 치환되는 5원 내지 10원 카르보사이클릭기 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릭기이거나; 임의로 환 A 와 R^{15} , 환 A 와 R^{14} , 또는 환 A 와 R^{13} 은 독립적으로 임의로, 하나 이상의 J^T 로 임의로 추가로 치환된 4원 내지 10원 가교 환을 형성한다.

[0459] 한 측면에서, R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 은 각각 독립적으로 $-H$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6$ 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_6$ 알킬), $-CO(C_1-C_6$ 알킬), $-CO_2H$, 또는 $-CO_2(C_1-C_6$ 알킬)이고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬), 및 $-O(C_1-C_4$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되고; R^{15} 은 각각 독립적으로 $-H$, 할로젠, 시아노, 하이드록시이거나, 또는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬), 및 $-O(C_1-C_4$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며; x 는 0, 1 또는 2이다.

[0460] 다른 측면에서, R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 은 각각 독립적으로 $-H$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, $-O(C_1-C_6$ 알킬), 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^{15} 은 $-H$ 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이며; x 는 0, 1 또는 2이다.

[0461] 또 다른 측면에서, R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 $-O(C_1-C_6$ 알킬)이고; R^{14} 및 R^{15} 은 각각 독립적으로 $-H$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이며; x 는 0, 1 또는 2이다.

[0462] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0463] 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 55 세트는 다음과 같다:

[0464] R^1 , R^t , R^s , R^a , R^b , R^c , R , R' , Q^1 , Y^1 , p , 및 k 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 51 세트에서 상술한 바와 같다.

[0465] 환 T , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 및 x 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 54 세트에서 상술한 바와 같다.

[0466] X 는 $-Cl$ 또는 $-F$ 이다.

[0467] J^A , J^B , J^C , 및 J^T 는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, R^a , $-OR^b$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$,

$-\text{NHC(O)}\text{R}^b$, $-\text{C(O)}\text{NHR}^c$, $-\text{NHC(O)}\text{NHR}^c$, $-\text{NHC(O)}\text{OR}^b$, $-\text{OCONHR}^c$, $-\text{N(CH}_3\text{)}\text{R}^c$, $-\text{N(CH}_3\text{)}\text{C(O)}\text{R}^b$, $-\text{C(O)}\text{N(CH}_3\text{)}\text{R}^c$, $-\text{N(CH}_3\text{)}\text{C(O)}\text{NHR}^c$, $-\text{N(CH}_3\text{)}\text{C(O)}\text{OR}^b$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^b$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^b$, $-\text{SO}_2\text{N(CH}_3\text{)}\text{R}^b$, 및 $-\text{N(CH}_3\text{)}\text{SO}_2\text{R}^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0468] 임의로, 2개의 J^T , 2개의 J^A , 2개의 J^B , 및 2개의 J^C 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 4원 내지 10원 환을 형성한다.

[0469] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0470] 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 56 세트는 다음과 같다:

[0471] R^1 , R^t , R^s , R , R' , Q^1 , Y^1 , p , 및 k 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 51 세트에서 상술한 바와 같다.

[0472] 환 T , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 및 x 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 54 세트에서 상술한 바와 같다.

[0473] J^A , J^B , J^C , 및 J^T 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 55 세트에서 상술한 바와 같다.

[0474] X 는 $-\text{Cl}$ 또는 $-\text{F}$ 이다.

[0475] R^a 는 독립적으로, i) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_3\text{-C}_8$ 카르보사이클, 4원 내지 8원 헤테로사이클, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬기; ii) 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 할로알킬, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되는 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 카르보사이클릭기 또는 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기; 또는 iii) 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 할로알킬, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되는 5원 내지 6원 헤테로아릴기 또는 페닐기이고;

[0476] R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 R^a 또는 $-\text{H}$ 이거나; 임의로, R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 질소 원자(들)와 함께, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 할로알킬, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성한다.

[0477] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0478] 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 57 세트는 다음과 같다:

[0479] X 는 $-\text{Cl}$ 또는 $-\text{F}$ 이다.

[0480] R^1 , R^t , R^s , R , R' , Q^1 , Y^1 , p , 및 k 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 51 세트에서 상술한 바와 같다.

[0481] 환 T , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 및 x 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 54 세트에서 상술한 바와 같다.

- [0482] J^A , J^B , J^C , 및 J^T 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 55 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0483] R^a , R^b , 및 R^c 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 55 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0484] Q^1 은 $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-O(CR^tR^s)_k-C(O)O-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, 또는 $-(CR^tR^s)_p-Y^1-$ 이다.
- [0485] Y^1 은 $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-O(CR^tR^s)_k-C(O)O-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, 또는 $-OC(O)NR'-$ 이다.
- [0486] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0487] 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 58 세트는 다음과 같다:
- [0488] X는 $-Cl$ 또는 $-F$ 이다.
- [0489] R^1 , R^t , R^s , R , R' , Q^1 , Y^1 , p , 및 k 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 51 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0490] 환 T, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 및 x의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 54 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0491] J^A , J^B , J^C , 및 J^T 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 55 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0492] R^a , R^b , 및 R^c 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 55 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0493] Q^1 및 Y^1 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 57 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0494] R^1 은 독립적으로, i) $-H$; ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, C_3-C_8 카르보사이클릭기, 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기, 페닐, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족기; iii) C_3-C_7 카르보사이클릭기; iv) 4원 내지 7원 헤테로사이클릭기; v) 페닐기; 또는 vi) 5원 내지 6원 헤테로아릴기이거나;
- [0495] 임의로 R^1 은, R' 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하고;
- [0496] R^1 으로 나타내는 상기 카르보사이클릭기, 페닐기, 헤테로사이클릭기, 및 헤테로아릴기, 및 R^1 으로 나타내는 상기 C_1-C_6 -지방족기의 상기 치환기로서의 상기 카르보사이클릭기, 페닐기, 헤테로사이클릭기, 및 헤테로아릴기, 및 R^1 및 R' 와 함께 형성된 상기 헤테로사이클릭기는 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $C_1-C_4 \text{ 알킬}$, $C_1-C_4 \text{ 할로알킬}$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환된다.
- [0497] R^t 및 R^s 는 각각 독립적으로 $-H$, 할로젠, $C_1-C_6 \text{ 알킬}$, 또는 $C_1-C_6 \text{ 할로알킬}$ 이다.

[0498] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다. 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 59 세트는 다음과 같다:

[0499] X는 -Cl 또는 -F이다.

[0500] 환 T는 상술한 바와 같고, 여기서 J^T 는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $C_1-C_4 \text{ 알킬}$, $C_1-C_4 \text{ 할로알킬}$, 또는 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이며; J^2 는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $C_1-C_4 \text{ 알킬}$, $C_1-C_4 \text{ 할로알킬}$, 또는 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이다.

[0501] R, R', p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 51 세트에서 사출한 바와 같다.

[0502] R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 및 x의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 54 세트에서 상술한 바와 같다.

[0503] R^a , R^b , 및 R^c 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 55 세트에서 상술한 바와 같다.

[0504] Q¹ 및 Y¹의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 57 세트에서 상술한 바와 같다.

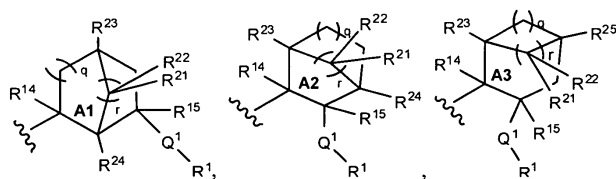
[0505] R^1 , R^t , 및 R^s 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 58 세트에서 상술한 바와 같다.

[0506] 화학식 I의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0507] 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 60 세트는 다음과 같다:

[0508] X는 -Cl 또는 -F이다.

[0509] 환 T는



[0510]

[0511]

[0512] 여기서 환 A1 내지 A5는 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $C_1-C_4 \text{ 알킬}$, $C_1-C_4 \text{ 할로알킬}$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원 가교 카르보사이클이고;

[0513] 환 A6는 할로겐, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬}$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 할로알킬}$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터

터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원 가교 헤테로사이클이다.

- [0514] R^{14} 은 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, 또는 $-CO_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된다.
- [0515] R^{15} 은 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시이거나, 또는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0516] R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, -OH, C_1-C_6 알콕시이거나, 또는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0517] Z는 -O-, -S-, 또는 $-NR^g$ -이다.
- [0518] R^g 는 -H, 또는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0519] q는 0, 1 또는 2이다.
- [0520] r은 1 또는 2이다.
- [0521] R, R', p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 51 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0522] Q^1 및 Y^1 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 57 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0523] R^1 , R^t , 및 R^s 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 58 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0524] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0525] 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 61 세트는 다음과 같다:
- [0526] X는 -Cl 또는 -F이다.
- [0527] 환 T는 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 60 세트에서 상술한 바와 같고, 여기서 R^{14} 및 각각의 R^{15} 은 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고; R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.
- [0528] R, R', p, 및 k의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 51 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0529] Q^1 및 Y^1 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 57 세트에서 상술한 바와 같다.

[0530] R^1 , R^t , 및 R^s 의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 58 세트에서 상술한 바와 같다.

[0531] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0532] 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 62 세트는 다음과 같다:

[0533] X는 -Cl 또는 -F이다.

[0534] 한 측면에서, Q^1 은 독립적으로 -C(O)-, -C(O)O-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)NR'-, 또는 $-(CH_2)_{1,2}-Y^1-$ 이고; Y^1 은 독립적으로 -C(O)-, -C(O)O-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, 또는 -NRC(O)NR'-이다. 다른 측면에서, Q^1 은 독립적으로 -C(O)O-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, 또는 -NRC(O)NR'-이다.

[0535] 환 T는 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 60 세트에서 상술한 바와 같고, 여기서 R^{14} 및 각각의 R^{15} 은 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고; R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고; Z는 -O- 또는 $-NR^g-$ 이며; R^g 는 -H, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

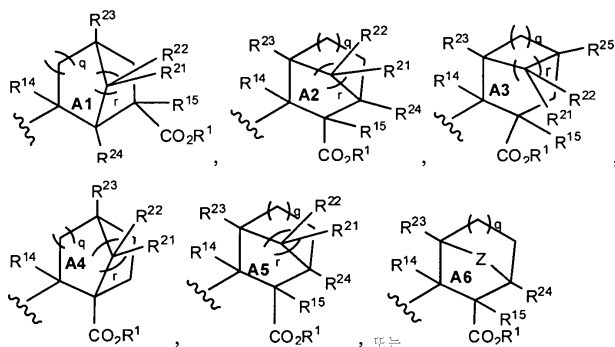
[0536] R^1 의 값은 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 58 세트에서 상술한 바와 같다.

[0537] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0538] 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 63 세트는 다음과 같다:

[0539] X는 -Cl 또는 -F이다.

[0540] 환 T는



[0541] 이고,

[0542] 여기서 환 A1 내지 A6는 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 및 $-O(C_1-C_4)$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 추가로 치환되고; Z는 -O- 또는 $-NR^g-$ 이며; R^g 는 -H, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고; 다른 변수의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 60 세트에서 상술한 바와 같다.

[0543] Q^1 은 독립적으로 -C(O)O-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, 또는 -NRC(O)NR'-이다.

[0544] R^1 은 독립적으로, i) -H; ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-O(C_1-C_4)$ 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$ 알킬, $-N(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)(C_1-C_4)$ 알킬, $-OC(O)(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬, $-CO_2H$, C_3-C_8 카르보사이클릭기, 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기, 페닐, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족기; iii) C_3-C_7 카르보사이클릭기; iv) 4원 내지 7원 헤테로사이클릭기; v) 페닐기; 또는 vi) 5원 내지 6원 헤테로아릴기이거나;

[0545] 임의로 R^1 은, R' 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하고;

[0546] R^1 으로 나타내는 상기 카르보사이클릭기, 페닐기, 헤테로사이클릭기, 및 헤테로아릴기, 및 R^1 으로 나타내는 상기 C_1 - C_6 -지방족기의 상기 치환기로서의 상기 카르보사이클릭기, 페닐기, 헤테로사이클릭기, 및 헤테로아릴기, 및 R^1 및 R' 와 함께 형성된 상기 헤테로사이클릭기는 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬), C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 및 $-O(C_1-C_4$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환된다.

[0547] 한 측면에서, R^{14} 및 각각의 R^{15} 은 각각 독립적으로 $-H$, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 할로알킬이고; R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 $-H$, 할로젠, 하이드록시, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 다른 측면에서, R^{14} 및 각각의 R^{15} 은 각각 독립적으로 $-H$ 또는 C_1 - C_6 알킬이며; R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 $-H$ 또는 C_1 - C_6 알킬이다. 또 다른 측면에서, R^{14} , R^{15} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 $-H$ 이다.

[0548] R 및 R' 는 각각 독립적으로 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이다.

[0549] q 는 0, 1 또는 2이고;

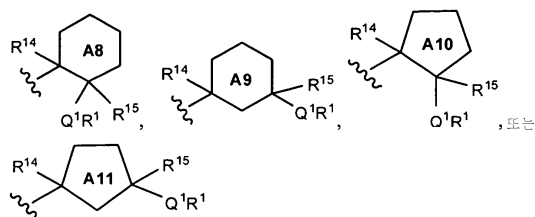
[0550] r 은 1 또는 2이다.

[0551] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0552] 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 64 세트는 다음과 같다:

[0553] X 는 $-Cl$ 또는 $-F$ 이다.

[0554] 환 T는



[0555]

[0556] 으로부터 선택된다.

[0557] 한 측면에서, 환 A8 내지 A11은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬), C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 및 $-O(C_1-C_4$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되고; R^{14} 은 각각 독립적으로 $-H$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1 - C_6 알킬, $-O(C_1-C_6$ 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_6$ 알킬), $-CO(C_1-C_6$ 알킬), $-CO_2H$, 또는 $-CO_2(C_1-C_6$ 알킬)이고, 여기서 상기 C_1 - C_6 알킬은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬), 및 $-O(C_1-C_4$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되며; R^{15} 은 각각 독립적으로 $-H$, 할로젠, 시아노, 하이드록시이거나, 또는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬), 및 $-O(C_1-C_4$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 C_1 - C_6 알킬이다.

- [0558] 다른 측면에서, 환 A8 내지 A11은 할로젠, 시아노, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되고; R¹⁴ 및 각각의 R¹⁵은 각각 독립적으로 -H 또는 C₁₋₆ 알킬이다.
- [0559] R¹은 독립적으로, i) -H; ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -OC(O)(C₁-C₄ 알킬), -C(O)O(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, C₃-C₈ 카르보사이클릭기, 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기, 페닐, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₆ 지방족기; iii) C₃-C₇ 카르보사이클릭기; iv) 4원 내지 7원 헤테로사이클릭기; v) 페닐기; 또는 vi) 5원 내지 6원 헤테로아릴기이거나;
- [0560] 임의로 R¹은, R' 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하고;
- [0561] R¹으로 나타내는 상기 카르보사이클릭기, 페닐기, 헤테로사이클릭기, 및 헤테로아릴기, 및 R¹으로 나타내는 상기 C₁-C₆-지방족기의 상기 치환기로서의 상기 카르보사이클릭기, 페닐기, 헤테로사이클릭기, 및 헤테로아릴기, 및 R¹ 및 R'와 함께 형성된 상기 헤테로사이클릭기는 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환된다.
- [0562] Q¹은 -CO₂-, -O(CR^tR^s)_k-C(O)O-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -CO₂SO₂-, 또는 -(CR^tR^s)_p-Y¹-이다.
- [0563] Y¹은 -CO₂-, -O(CR^tR^s)_k-C(O)O-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, 또는
- [0564] -CO₂SO₂-이다.
- [0565] p 및 k는 각각 독립적으로 1 또는 2이다.
- [0566] R^t 및 R^s는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 또는 C₁-C₄ 알킬이다.
- [0567] R 및 R'는 각각 독립적으로 -H 또는 C₁₋₄ 알킬이거나, 임의로 R 및 R'는, 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성하거나, 임의로 R'는, R¹ 및 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릭기를 형성한다.
- [0568] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0569] 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 65 세트는 다음과 같다:
- [0570] X, 환 T, R¹, R, 및 R'의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 64 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0571] Q¹은 -NRC(O)-, -C(O)NR-, 또는 -NRC(O)NR'-이다.
- [0572] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0573] 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 66 세트는 다음과 같다:
- [0574] X 및 환 T의 값은 각각 독립적으로, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값에 대한 제 64 세트에서 상술한 바와 같다.
- [0575] Q¹은 -NRC(O)-, -C(O)NR-, 또는 -NRC(O)NR'-이다.

[0576] R 및 R'는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이고;

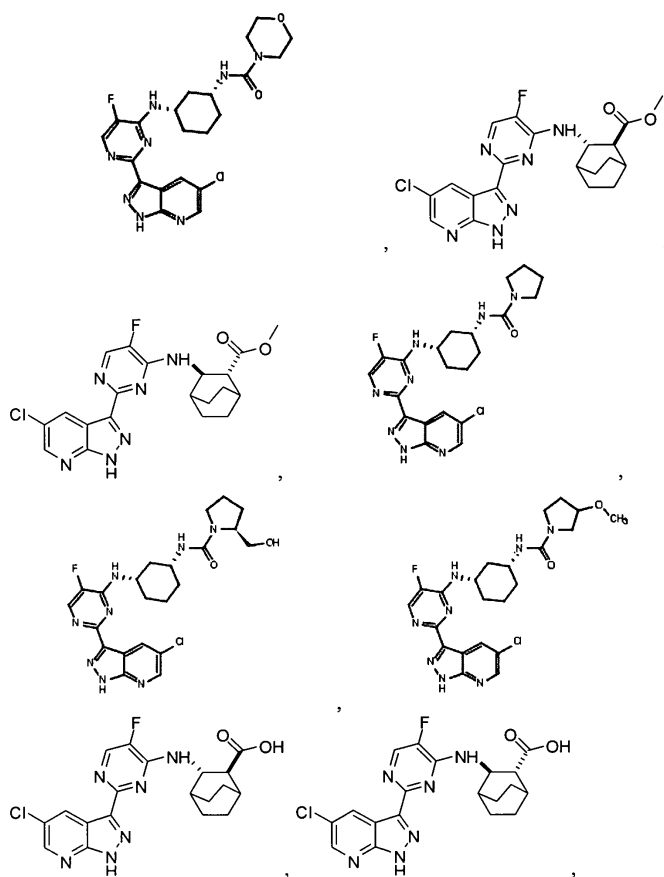
[0577] R¹은 독립적으로 4원 내지 7원 헤테로사이클릭기, 페닐기, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴기이며, 여기서 상기 헤테로사이클릭기, 페닐기 및 헤테로아릴기는 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되거나;

[0578] 임의로 R¹ 및 R'는, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환되는 4원 내지 7원 헤테로사이클릭기 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴기를 형성한다.

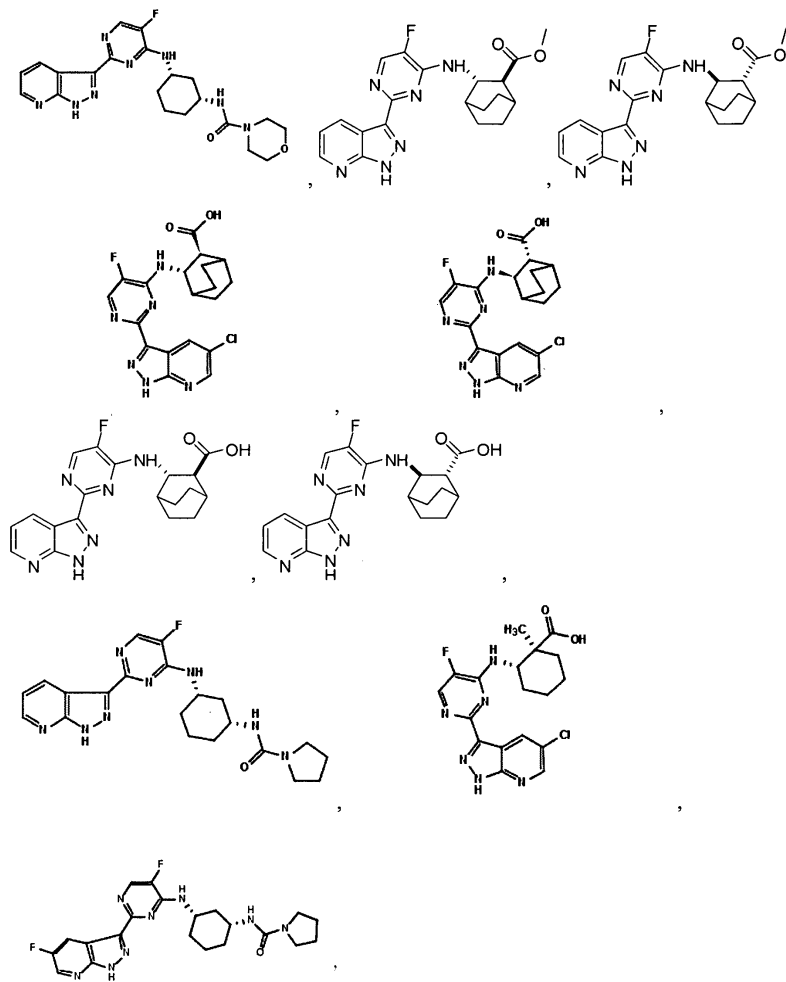
[0579] 나머지 변수는 각각 독립적으로, 화학식 I의 구조식의 변수의 값에 대한 제 1 세트에서 상술한 바와 같다.

[0580] 추가의 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIIA, 및 화학식 IIIB의 구조식 중 어느 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 나타내며, 여기서 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIIA, 및 화학식 IIIB의 구조식의 변수의 값은 각각 독립적으로 실시 형태 중 어느 하나에서 상술한 바와 같되, 단, Q¹-R¹은 각 구조식의 피리미딘 환에 부착되어 있는 -NH 기가 부착되어 있는 탄소 원자와 동일한 탄소 원자에 있지 않다.

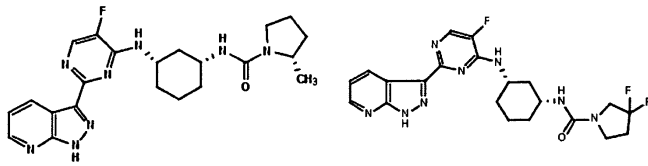
[0581] 화학식 I의 구조식으로 나타내는 화합물의 구체적인 예로는



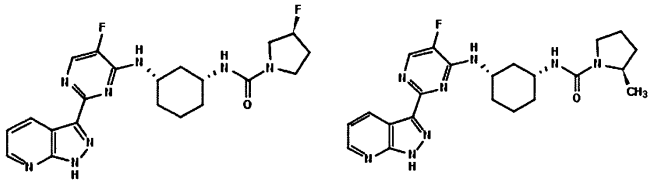
[0582]



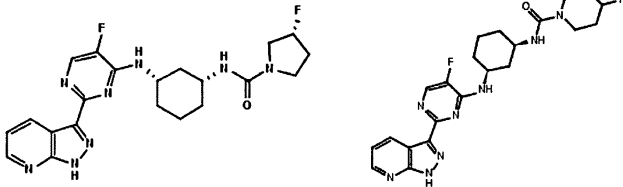
[0583]



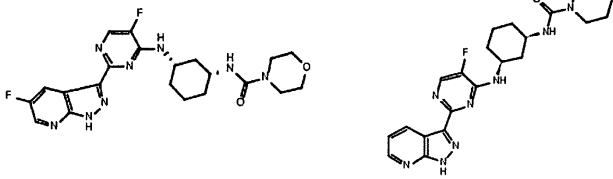
,



,

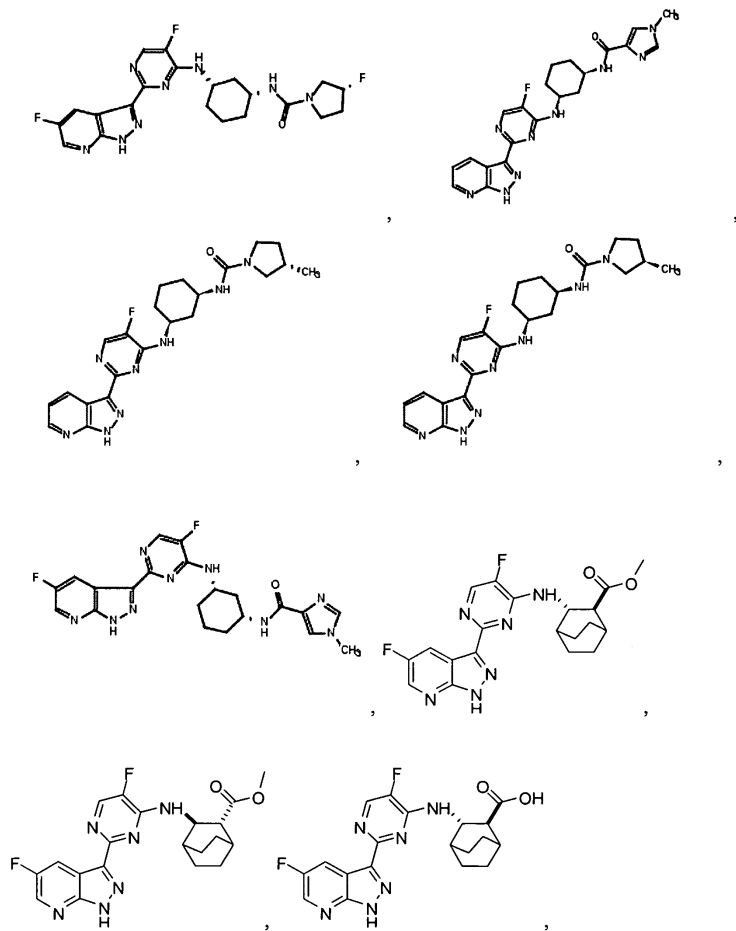


,

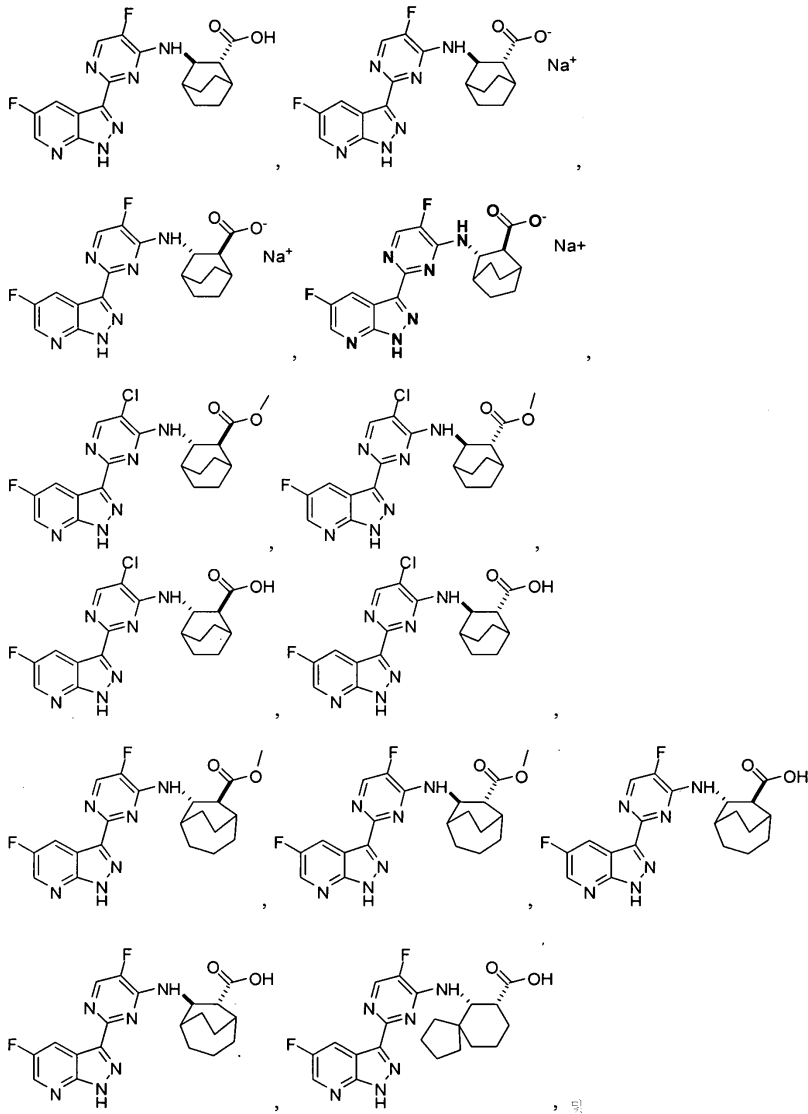


,

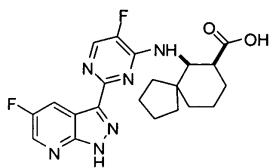
[0584]



[0585]



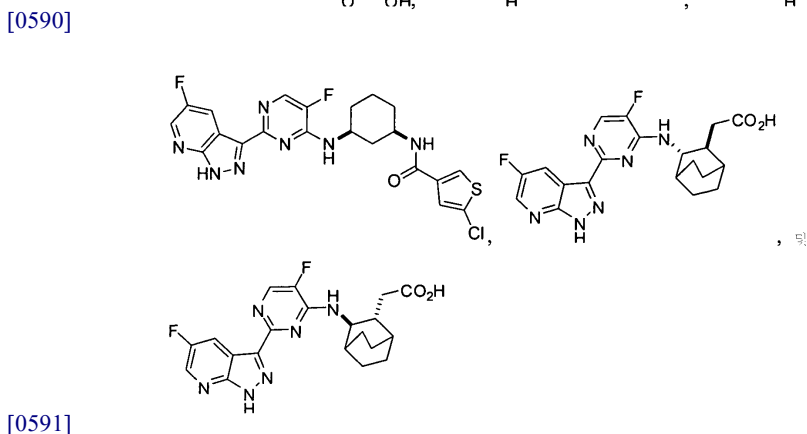
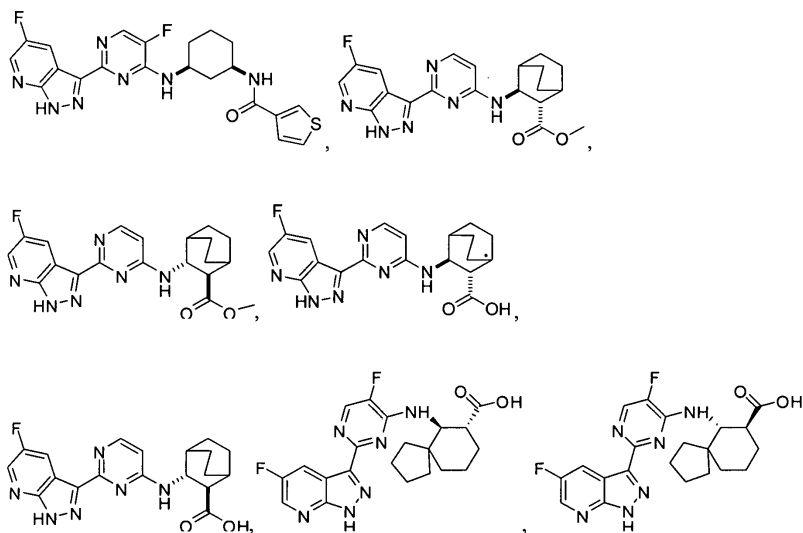
[0586]



[0587]

[0588] 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 들 수 있다.

[0589] 화학식 I의 구조식으로 나타내는 화합물의 추가의 구체적인 예로는



[0591] ,

[0592] 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 들 수 있다.

[0593] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 표 1 및 2에 나타난 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.

[0594] 본 명세서에 사용되는 본 발명의 화합물(들) (예를 들어, 화학식 I의 구조식의 화합물(들), 또는 제 1 항의 화합물(들))에 대한 언급은 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 것이다.

[0595] 본 명세서에 기재된 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 이는 2010년 6월 17일자로 출원된 WO 2005/095400, WO 2007/084557, WO 2010/011768, WO 2010/011756, WO 2010/011772, WO 2009/073300, 및 PCT/US2010/038988에 기재된 절차에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 표 1 및 2에 나타난 화합물, 및 상기에 나타난 구체적인 화합물은 당업계에 공지된 임의의 적절한 방법, 예를 들어, WO 2005/095400, WO 2007/084557, WO 2010/011768, WO 2010/011756, WO 2010/011772, WO 2009/073300, 및 PCT/US2010/038988, 및 실시예 하에 후술되는 예시적인 합성에 의해 제조될 수 있다.

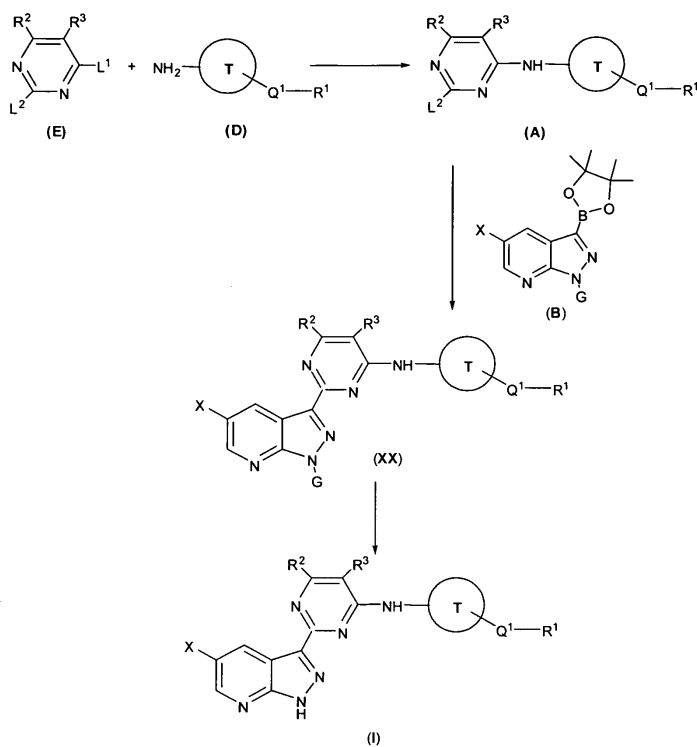
[0596] 본 발명은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIIA 및 화학식 IIIB의 구조식으로 나타내는 화합물의 제조 방법을 제공한다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 일반적인 반응 도식 1 내지 4에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다. 당업계에 공지된 임의의 적절한 조건(들)은 반응 도식에 나타난 각각의 단계에 대하여 본 발명에 사용될 수 있다.

[0597] 구체적인 실시 형태에서, 일반적인 반응 도식 1에 나타난 바와 같이, 상기 방법은 화학식 A의 화합물 A를 적절한 조건 하에 화학식 B의 화합물 B와 반응시켜, 화학식 XX의 구조식의 화합물을 형성하는 단계를 포함하며, 여기서 L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 할로젠 (F, Cl, Br, 또는 I)이고, G는 트라이틸이며, 화학식 A의 화합물 A, 화학식 B의 화합물 B 및 화학식 XX의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같다. L^1 및 L^2 의 전형적인 예는 각각 독립적으로 Cl 또는 Br이다. 상기 방법은 G 기를 적절한 조건 하에 탈보호시켜

화학식 I의 구조식의 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 적절한 조건(들)은 반응 도식에 나타낸 각각의 단계에 대하여 본 발명에 사용될 수 있다. 예를 들어, 다이옥사보롤란과 클로로-피리미딘의 커플링에 관해 WO 2005/095400 및 WO 2007/084557에 기재된 임의의 적절한 조건이 화학식 A의 화합물 A와 화학식 B의 화합물 B 사이의 반응에 사용될 수 있다. 구체적으로, 화학식 A의 화합물 A와 화학식 B의 화합물 B 사이의 반응은 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 또는 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (dba는 다이벤질리덴 아세톤임)의 존재 하에 행해질 수 있다. 예를 들어, 탈트라이틸화 (de-tritylation) 단계는 예를 들어, Et_3SiH (Et는 에틸임) 존재 하에서 산성 조건 (예를 들어, 트라이플루오로아세트산 (TFA)) 하에 행해질 수 있다. 구체적인 예시적인 조건은 하기 실시예에 기재되어 있다.

[0598] 임의로, 상기 방법은 화학식 E의 화합물 E를 화학식 D의 화합물 D와 반응시켜 화학식 A의 화합물 A를 제조하는 단계를 추가로 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 적절한 조건은 이러한 단계에 사용될 수 있으며, 화학식 E의 화합물 E 및 화학식 D의 화합물 D는 당업계에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 구체적인 예시적인 조건은 하기 실시예에 기재되어 있다.

[0599] 일반적인 반응 도식 1



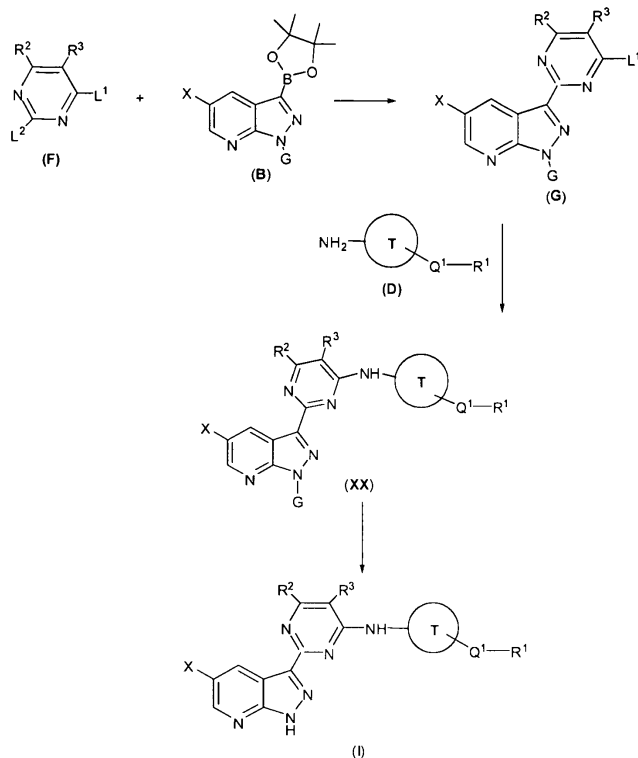
[0600]

[0601] 다른 구체적인 실시 형태에서, 일반적인 반응 도식 2에 나타낸 바와 같이, 상기 방법은 화학식 G의 화합물 G를 적절한 조건 하에 화학식 D의 화합물 D와 반응시켜, 화학식 XX의 구조식의 화합물을 형성하는 단계를 포함하며, 여기서 L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 할로젠 (F, Cl, Br, 또는 I)이고, G는 트라이틸이며, 화학식 G의 화합물 G, 화학식 D의 화합물 D, 및 화학식 XX의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같다. L^1 및 L^2 의 전형적인 예는 각각 독립적으로 Cl 또는 Br이다. 상기 방법은 G 기를 적절한 조건 하에 탈보호시켜 화학식 I의 구조식의 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 적절한 조건(들)은 반응 도식에 나타낸 각각의 단계에 대하여 본 발명에 사용될 수 있다. 예를 들어, 당업계에 공지된 임의의 아미노화 조건은 화학식 G의 화합물 G 및 화학식 D의 화합물 D의 반응에 대하여 본 발명에 사용될 수 있으며, Tr 기의 탈보호를 위한 임의의 적절한 조건은 탈보호 단계에 대하여 본 발명에 사용될 수 있다. 예를 들어, 아미노화 단계는 NEt_3 또는 $\text{N}(\text{iPr})_2\text{Et}$ 와 같은 염기의 존재 하에 행해질 수 있다. 예를 들어, 탈트라이틸화 단계는 예를 들어, Et_3SiH (Et는 에틸임)의 존재 하에서 산성 조건 (예를 들어, 트라이플루오로아세트산 (TFA)) 하에 행해질 수 있다. 추가의 구체적인 예시적인 조건은 하기 실시예에 기재되어 있다.

[0602] 임의로, 상기 방법은 화학식 F의 화합물 F를 화학식 B의 화합물 B와 반응시켜 화학식 G의 화합물 G를 제조하는

단계를 추가로 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 적절한 조건은 이러한 단계에 사용될 수 있다. 예를 들어, 다이옥사보롤란과 클로로-피리미딘의 커플링에 관해 WO 2005/095400 및 WO 2007/084557에 기재된 임의의 적절한 조건이 화학식 F의 화합물 F와 화학식 B의 화합물 B 사이의 반응에 사용될 수 있다. 구체적으로, 화학식 F의 화합물 F와 화학식 B의 화합물 B 사이의 반응은 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 또는 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (dba는 다이벤질리덴 아세톤임)의 존재 하에 행해질 수 있다. 구체적인 예시적인 조건은 하기 실시예에 기재되어 있다.

[0603] 일반적인 반응 도식 2



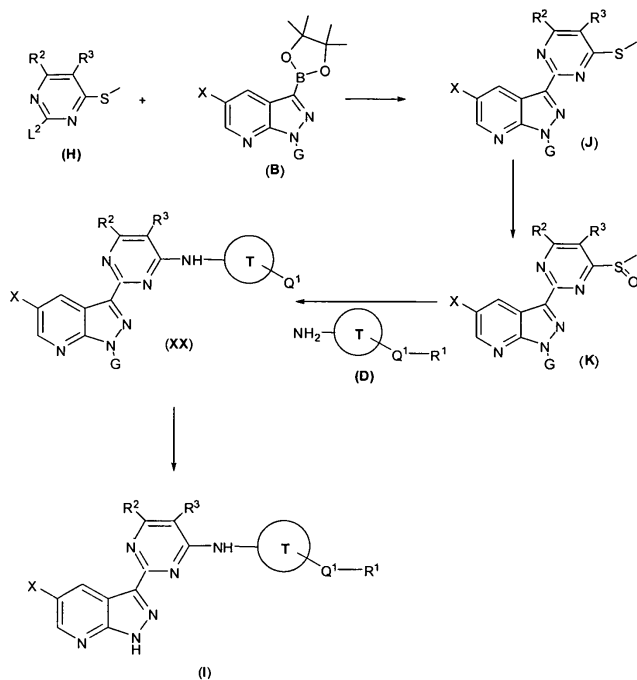
[0604]

[0605] 또 다른 구체적인 실시 형태에서, 일반적인 반응 도식 3에 나타난 바와 같이, 상기 방법은 화학식 K의 화합물 K를 적절한 조건 하에 화학식 D의 화합물 D와 반응시켜, 화학식 XX의 구조식의 화합물을 형성하는 단계를 포함하며, 여기서 G는 트라이틸이며, 화학식 K의 화합물 K, 화학식 D의 화합물 D, 및 화학식 XX의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같다. 상기 방법은 G기를 적절한 조건 하에 탈보호시켜 화학식 I의 구조식의 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 적절한 조건(들)은 반응 도식에 나타난 각각의 단계에 대하여 본 발명에 사용될 수 있다. 예를 들어, 아민과 설피닐기의 커플링에 관한 당업계, 예를 들어 WO 2005/095400 및 WO 2007/084557에 공지된 임의의 적절한 반응 조건은 화학식 K의 화합물 K와 화학식 D의 화합물 D의 반응에 대하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 화학식 D의 화합물 D 및 화학식 K의 화합물 K는 NEt_3 또는 $\text{N}(\text{Pr})_2(\text{Et})$ 와 같은 염기의 존재 하에 반응시킬 수 있다. 예를 들어, 탈트라이틸화 단계는 예를 들어, Et_3SiH (Et는 에틸임)의 존재 하에서 산성 조건 (예를 들어, 트라이플루오로아세트산 (TFA)) 하에 행해질 수 있다. 추가의 구체적인 예시적인 조건은 하기 실시예에 기재되어 있다.

[0606] 임의로, 상기 방법은 예를 들어, 메타-클로로퍼벤조산으로 처리하여, 화학식 J의 화합물 J를 산화시켜 화학식 K의 화합물 K를 제조하는 단계를 추가로 포함한다.

[0607] 임의로, 상기 방법은 화학식 H의 화합물 H를 화학식 B의 화합물 B와 반응시켜 화학식 J의 화합물 J를 제조하는 단계를 추가로 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 적절한 조건은 이러한 단계에 사용될 수 있다. 예를 들어, 다이옥사보롤란과 클로로-피리미딘의 커플링에 관해 WO 2005/095400 및 WO 2007/084557에 기재된 임의의 적절한 조건이 화학식 H의 화합물 H와 화학식 B의 화합물 B 사이의 반응에 사용될 수 있다. 구체적으로, 화학식 H의 화합물 H와 화학식 B의 화합물 B 사이의 반응은 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 또는 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (dba는 다이벤질리덴 아세톤임)의 존재 하에 행해질 수 있다. 구체적인 예시적인 조건은 하기 실시예에 기재되어 있다.

[0608] 일반적인 반응 도식 3



[0609]

[0610]

또 다른 구체적인 실시 형태에서, 일반적인 반응 도식 4에 나타난 바와 같이, 상기 방법은 화학식 L의 화합물 L을 적절한 조건 하에 화학식 D의 화합물 D와 반응시켜, 화학식 XX의 구조식의 화합물을 형성하는 단계를 포함하며, 여기서 G는 트라이틸이며, 화학식 L의 화합물 L, 화학식 D의 화합물 D, 및 화학식 XX의 구조식의 나머지 변수는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같다. 상기 방법은 G기를 적절한 조건 하에 탈보호시켜 화학식 I의 구조식의 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 적절한 조건(들)은 반응 도식에 나타난 각각의 단계에 대하여 본 발명에 사용될 수 있다. 예를 들어, 아민과 설포닐기의 커플링에 관해 당업계, 예를 들어 WO 2005/095400 및 WO 2007/084557에 공지된 임의의 반응 조건은 화학식 L의 화합물 L과 화학식 D의 화합물 D의 반응에 대하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 화학식 D의 화합물 D 및 화학식 L의 화합물 L은 NEt_3 또는 $N(iPr)_2(Et)$ 와 같은 염기의 존재 하에 반응시킬 수 있다. 예를 들어, 탈트라이틸화 단계는 예를 들어, Et_3SiH (Et는 에틸임)의 존재 하에서 산성 조건 (예를 들어, 트라이플루오로아세트산 (TFA)) 하에 행해질 수 있다. 추가의 구체적인 예시적인 조건은 하기 실시예에 기재되어 있다.

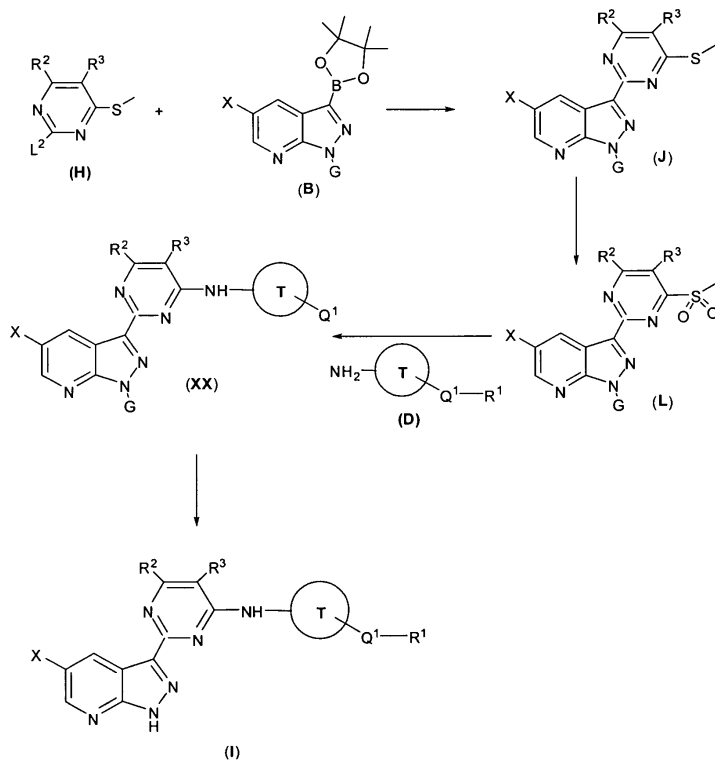
[0611]

임의로, 상기 방법은 예를 들어, 메타-클로로퍼벤조산으로 처리하여, 화학식 J의 화합물 J를 산화시켜 화학식 L의 화합물 L을 제조하는 단계를 추가로 포함한다.

[0612]

임의로, 상기 방법은 화학식 H의 화합물 H를 화학식 B의 화합물 B와 반응시켜 화학식 J의 화합물 J를 제조하는 단계를 추가로 포함한다. 반응 조건은 일반적인 반응 도식 3에 대하여 상술한 바와 같다.

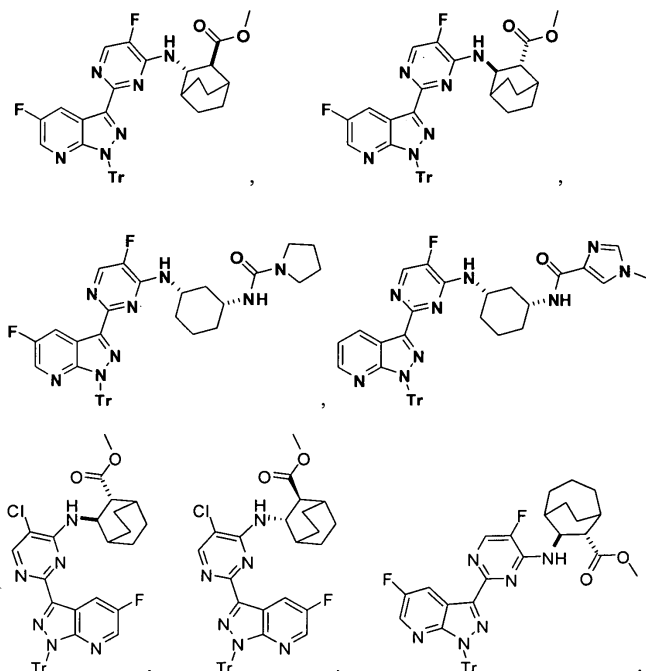
[0613] 일반적인 반응 도식 4



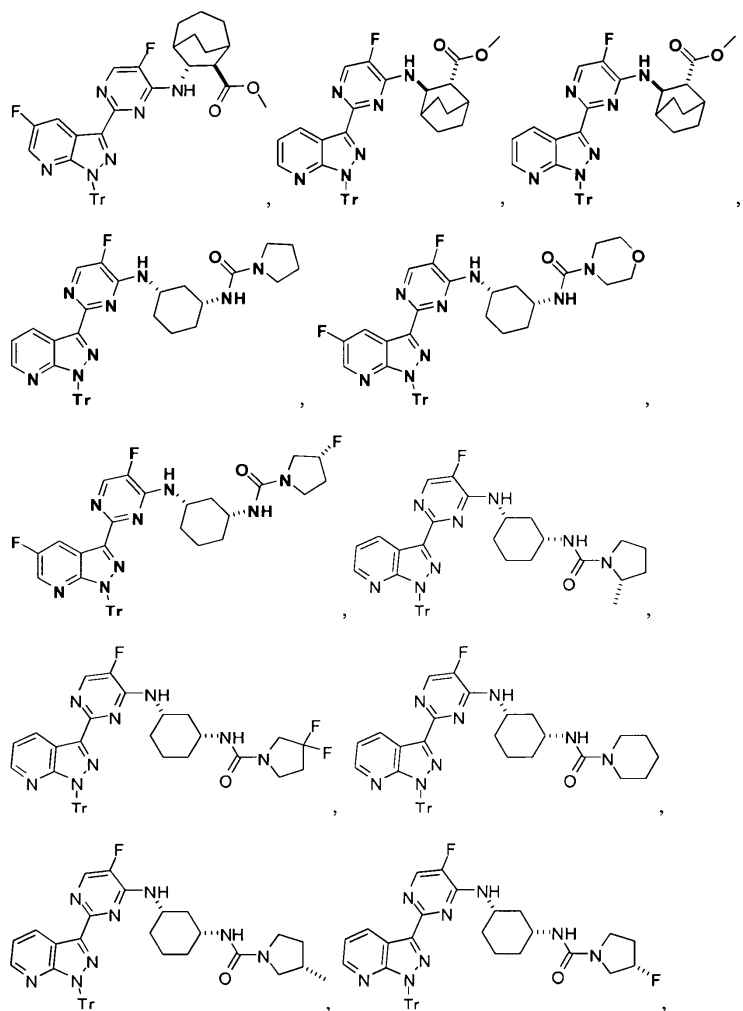
[0614]

[0615] 화학식 A의 화합물 A 내지 화학식 K의 화합물 K는 당업계에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들 화합물의 구체적인 예시적인 합성 방법은 하기 실시예에 기재되어 있다. 일 실시 형태에서, 화학식 A의 화합물 A, 화학식 G의 화합물 G, 화학식 J의 화합물 J, 화학식 K의 화합물 K 및 화학식 L의 화합물 L은 일반적인 반응 도식 1 내지 4에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

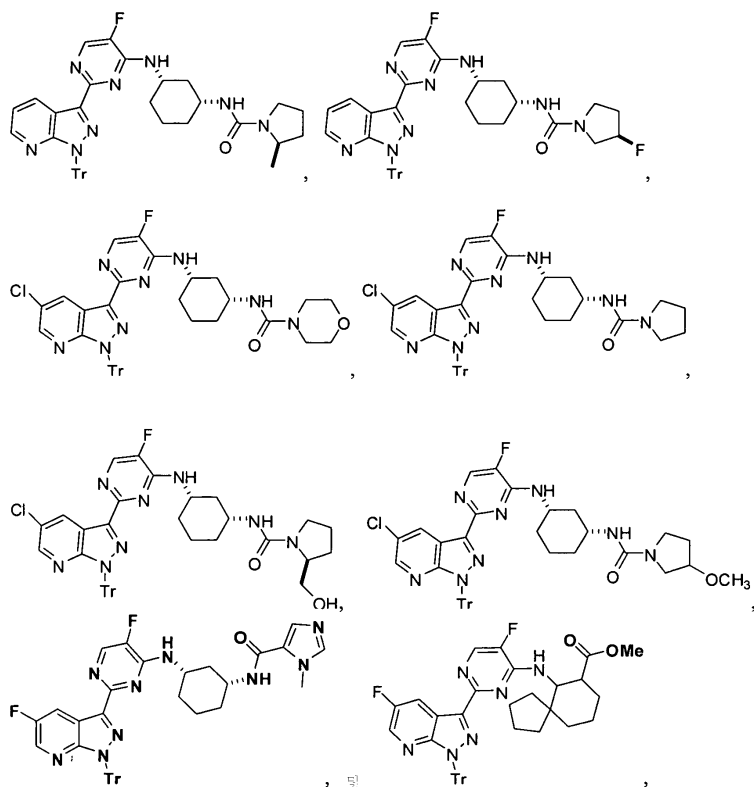
[0616] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 XX의 구조식으로 나타내는 화합물에 관한 것으로, 여기서 화학식 XX의 구조식의 변수는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같고, G는 트라이틸이다. 화학식 XX의 구조식으로 나타내는 화합물의 구체적인 예로는



[0617]

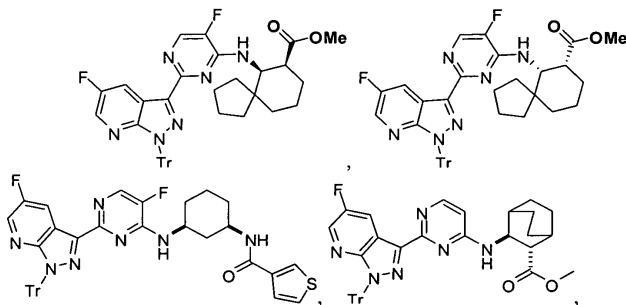


[0618]

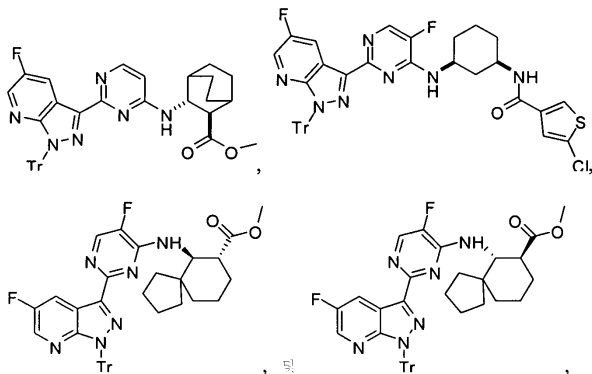


[0619]

[0620] 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 들 수 있으며, 여기서 Tr은 트라이틸이다. 추가의 구체적인 예로는



[0621]



[0622]

[0623] 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 들 수 있다.

[0624] 정의 및 일반 용어

[0625] 본 발명의 목적상, 화학 원소들은 원소 주기율표 (CAS 버전, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.)에 따라 규정된다. 추가로, 유기 화학의 일반적인 원리는 문헌 [참조: "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있으며, 상기 문헌의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 원용된다.

[0626] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 아래에 일반적으로 설명되거나, 본 발명의 특정 부류, 하위 부류 및 종류로 예시된 바와 같이, 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 구절 "임의로 치환된"은 구절 "치환되거나 치환되지 않은"과 상호교환적으로 사용되는 것을 이해할 것이다. 일반적으로, 용어 "임의로"가 선행되거나 선행되지 않은 용어 "치환된"은 주어진 구조에서 하나 이상의 수소 라디칼이 특정 치환기의 라디칼로 대체되는 것을 의미한다. 달리 지시가 없다면, 임의로 치환된 기는 해당 기의 각각의 치환가능한 위치에서 치환기를 가질 수 있다. 주어진 구조에서 둘 이상의 위치가 특정기로부터 선택되는 둘 이상의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 상기 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 용어 "임의로 치환된"이 목록 앞에 나오는 경우, 상기 용어는 해당 목록에서 후속되는 치환가능한 기들 모두에 적용된다. 치환기 라디칼 또는 구조가 "임의로 치환된"이라고 규정 또는 정의되지 않은 경우, 상기 치환기 라디칼 또는 구조는 치환되지 않는다. 예를 들어, X가 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬 또는 페닐인 경우; X는 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬 또는 임의로 치환된 페닐 중 어느 하나일 수 있다. 마찬가지로, 용어 "임의로 치환된"이 목록 뒤에 나오는 경우, 상기 용어는 달리 언급이 없다면 선행 목록에서 치환가능한 기들 모두에 적용된다. 예를 들어, X가 C₁-C₃ 알킬 또는 페닐이고, 여기서, X가 J^X로 임의로 독립적으로 치환된다면, C₁-C₃ 알킬 및 페닐은 J^X로 임의로 치환될 수 있다.

[0627] 본 명세서에서 사용하는 용어 "이하"란 0 또는 상기 용어 앞에 오는 수와 같거나 그보다 더 작은 임의의 정수를 나타낸다. 예를 들어, "3 이하"란 0, 1, 2 및 3 중 어느 하나를 의미한다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 원자들의 특정된 수 범위는 그 범위 내의 임의의 정수를 포함한다. 예를 들어, 1개 내지 4개의 원자를 갖는 기는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 원자를 가질 수 있다.

[0628] 본 발명에 의해 예상되는 치환기 및 치환기의 조합의 선택은 안정하거나 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성

을 유도하는 것들이다. 본 명세서에 사용되는 용어 "안정한"이란 화합물이 이의 제조, 검출 및 구체적으로는 이의 회수, 정제, 및 본 명세서에 개시된 하나 이상의 목적을 고려한 사용 조건에서 실질적으로 변하지 않는다는 것을 의미한다. 일부 실시 형태에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 실현가능한 화합물은 40℃ 이하의 온도에서 수분 또는 다른 화학적 반응 조건의 부재 하에 일주일 이상 유지될 때 실질적으로 변하지 않는 화합물이다. 안정한 구조를 유도하는 치환기의 선택 및 조합 만이 고려된다. 이러한 선택 및 조합은 당업자에게 자명할 것이며, 필요 이상의 실험없이 결정될 수 있다.

[0629] 본 명세서에 사용되는 용어 "지방족" 또는 "지방족기"는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 포함하지만 비방향족인, 직쇄형 (즉, 비분지형) 또는 분지형 탄화수소 체를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 지방족기는 1개 내지 20개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 지방족기는 1개 내지 10개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 지방족기는 1개 내지 8개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, 지방족기는 1개 내지 6개 지방족 탄소 원자를 포함하고, 다른 실시 형태에서, 지방족기는 1 내지 4개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 지방족기는 선형 또는 분지형의 치환되거나 치환되지 않은 알킬기, 알케닐기 또는 알키닐기일 수 있다. 구체적인 예로는 메틸, 에틸, 이소프로필, n-프로필, sec-부틸, 비닐, n-부테닐, 에틸닐, 및 tert-부틸 및 아세틸렌을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0630] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬"은 포화된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "알키닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 "알킬", "알케닐" 또는 "알키닐" 각각은 후술되는 되는 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, "알킬"은 C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, "알케닐"은 C₂-C₆ 알케닐 또는 C₂-C₄ 알케닐이다. 일부 실시 형태에서, "알키닐"은 C₂-C₆ 알키닐 또는 C₂-C₄ 알키닐이다.

[0631] 용어 "지환식" (또는 "카르보사이클" 또는 "카르보사이클릴" 또는 "카르보사이클릭")은 3개 내지 14개의 환 탄소 원자를 갖는, 포화될 수 있거나 하나 이상의 불포화 단위를 포함하는 비방향족의 탄소만을 포함한 환계를 의미한다. 일부 실시 형태에서, 탄소 원자의 수는 3개 내지 10개이다. 다른 실시 형태에서, 탄소 원자의 수는 4개 내지 7개이다. 또 다른 실시 형태에서, 탄소 원자의 수는 5개 또는 6개이다. 상기 용어는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭의 융합, 스피로 또는 가교 카르보사이클릭 환계를 포함한다. 상기 용어는 상기 카르보사이클릭 환이 하나 이상의 비방향족 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환 또는 하나 이상의 방향족 환 또는 이의 조합에 "융합"될 수 있고, 상기 카르보사이클릭 환에 라디칼 또는 부착점이 존재하는 폴리사이클릭 환계도 포함한다. "융합된" 바이사이클릭 환계는 2개의 인접한 환 원자를 공유하는 2개의 환을 포함한다. 가교 바이사이클릭기는 3개 또는 4개의 인접한 환 원자를 공유하는 2개의 환을 포함한다. 스피로 바이사이클릭 환계는 하나의 환 원자를 공유한다. 지환식의 예로는 사이클로알킬기 및 사이클로알케닐기를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 구체적인 예로는 사이클로헥실, 사이클로프로페닐, 및 사이클로부틸을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

[0632] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로사이클" (또는 "헤테로사이클릴", 또는 "헤테로사이클릭" 또는 "비방향족 헤테로사이클")은 3개 내지 14개의 환 원자를 갖고, 이 중 하나 이상의 환 탄소가 N, S 또는 O와 같은 헤테로원자로 치환되며, 환계의 각 환이 3개 내지 7개의 구성원을 포함하는, 포화될 수 있거나 하나 이상의 불포화 단위를 포함할 수 있는 비방향족 환계를 의미한다. 일부 실시 형태에서, 비방향족 헤테로사이클릭 환은 환 내에 N, S 및 O로부터 선택되는 3개 이하의 헤테로원자를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 비방향족 헤테로사이클릭 환은 환계 내에 N, S 및 O로부터 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, 비방향족 헤테로사이클릭 환은 환계 내에 N 및 O로부터 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함한다. 상기 용어는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭의 융합, 스피로 또는 가교 헤테로사이클릭 환계를 포함한다. 상기 용어는 상기 헤테로사이클릭 환이 하나 이상의 비방향족 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환 또는 하나 이상의 방향족 환 또는 이의 조합에 융합될 수 있고, 상기 헤테로사이클릭 환에 라디칼 또는 부착점이 존재하는 폴리사이클릭 환계도 포함한다. 헤테로사이클의 예로는 피페리딘, 피페리딘, 피롤리딘, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 아제파닐, 다이아제파닐, 트리아제파닐, 아조카닐, 다이아조카닐, 트리아조카닐, 옥사졸리딘, 아이속사졸리딘, 티아졸리딘, 아이소티아졸리딘, 옥사조카닐, 옥사제파닐, 티아제파닐, 티아조카닐, 벤즈이미다졸로닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로티오펜, 모르폴리노, 예를 들어, 3-모르폴리노, 4-모르폴리노, 2-티오모르폴리노, 3-티오모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피롤리딘, 2-피롤리딘, 3-피롤리딘, 1-테트라하이드로피페라지닐, 2-테트라하이드로피페라지닐, 3-테트라하이드로피페라지닐, 1-피페리딘, 2-피페리딘, 3-피페리딘, 1-피라

졸리닐, 3-피라졸리닐, 4-피라졸리닐, 5-피라졸리닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 2-티아졸리디닐, 3-티아졸리디닐, 4-티아졸리디닐, 1-이미다졸리디닐, 2-이미다졸리디닐, 4-이미다졸리디닐, 5-이미다졸리디닐, 인돌리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로아이소퀴놀리닐, 벤조티올라닐, 벤조다이티아닐, 3-(1-알킬)-벤즈이미다졸-2-오닐 및 1,3-다이하이드로이미다졸-2-오닐을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0633] 단독으로 사용되거나, "아르알킬", "아르알콕시", "아릴옥시알킬", 또는 "헤테로아릴"에서와 같이 더 큰 부분의 일부로서 사용되는 용어 "아릴" (또는 "아릴 환" 또는 "아릴기")은 카르보사이클릭 방향족 환계를 의미한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 환" 또는 "아릴기"와 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0634] "카르보사이클릭 방향족 환" 기는 탄소 환 원자 (통상적으로 6개 내지 14개) 만을 가지며, 페닐과 같은 모노사이클릭 방향족 환, 및 2개 이상의 카르보사이클릭 방향족 환이 서로 융합된 융합 폴리사이클릭 방향족 환계를 포함한다. 예로는 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트라실 및 2-안트라실을 들 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "카르보사이클릭 방향족 환" 또는 "카르보사이클릭 방향족"의 범위 내에는, 방향족 환이 하나 이상의 비방향족 환 (카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭)에 "융합된" 기, 예를 들어, 인다닐, 프탈리미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐 또는 테트라하이드로나프틸도 포함되며, 여기서 라디칼 또는 부착점은 상기 방향족 환 상에 존재한다.

[0635] 단독으로 사용되거나, "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"에서와 같이 더 큰 부분의 일부로서 사용되는 "용어 "헤테로아릴", "헤테로방향족", "헤테로아릴 환", "헤테로아릴기", "방향족 헤테로사이클" 또는 "헤테로방향족기"는 5개 내지 14개의 구성원을 갖는 헤테로방향족 환 기를 의미하며, 모노사이클릭 헤테로방향족 환 및 모노사이클릭 방향족 환이 하나 이상의 다른 방향족 환에 융합되는 폴리사이클릭 방향족 환을 포함한다. 헤테로아릴기는 하나 이상의 환 헤테로원자를 갖는다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"의 범위 내에는, 방향족 환이 하나 이상의 비방향족 환 (카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭)에 "융합된" 기도 포함되며, 여기서 라디칼 또는 부착점은 상기 방향족 환 상에 존재한다. 본 명세서에서 사용되는 바이사이클릭 6,5 헤테로방향족 환은 예를 들어, 6원 헤테로방향족 환이 제 2의 5원 환에 융합된 환이며, 여기서 라디칼 또는 부착점은 상기 6원 환 상에 존재한다. 헤테로아릴기의 예로는 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다리아졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴 또는 티아다리아졸릴을 들 수 있으며, 예를 들어, 2-푸라닐, 3-푸라닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 3-아이속사졸릴, 4-아이속사졸릴, 5-아이속사졸릴, 2-옥사다리아졸릴, 5-옥사다리아졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 3-피리다지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-트리아졸릴, 5-트리아졸릴, 테트라졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아이소퀴놀리닐, 인돌릴, 아이소인돌릴, 아크리디닐, 벤즈아이속사졸릴, 아이소티아졸릴, 1,2,3-옥사다리아졸릴, 1,2,5-옥사다리아졸릴, 1,2,4-옥사다리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-티아다리아졸릴, 1,3,4-티아다리아졸릴, 1,2,5-티아다리아졸릴, 푸리닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 퀴놀리닐 (예를 들어, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐) 및 아이소퀴놀리닐 (예를 들어, 1-아이소퀴놀리닐, 3-아이소퀴놀리닐 또는 4-아이소퀴놀리닐)이 포함된다.

[0636] 본 명세서에서 사용되는 "사이클로", "사이클릭", "사이클릭기" 또는 "사이클릭 부분"은 지환식, 헤테로사이클로알리파틱 (heterocycloaliphatic), 카르보사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴을 포함하는 모노-, 바이- 및 트라이사이클릭 환계를 포함하며, 이들 각각은 앞서 정의되었다.

[0637] 본 명세서에서 사용되는 "바이사이클릭 환계"는 2개의 환을 형성하는 8원 내지 12원 (예를 들어, 9원, 10원 또는 11원)의 구조를 포함하며, 여기서 상기 2개의 환은 적어도 하나의 원자 (예를 들어, 2개의 원자)를 공동으로 갖는다. 바이사이클릭 환계는 바이사이클로알리파틱 (예를 들어, 바이사이클로알킬 또는 바이사이클로알케닐), 바이사이클로헤테로알리파틱, 바이사이클릭 카르보사이클릭 아릴 및 바이사이클릭 헤테로아릴을 포함한다.

[0638] 본 명세서에서 사용되는 "가교 바이사이클릭 환계"는 환이 가교되어 있는 바이사이클릭 헤테로사이클로알리파틱 환계 또는 바이사이클릭 지환식 환계를 의미한다. 가교 바이사이클릭 환계의 예로는 아다만타닐, 노르보르나닐, 바이사이클로[3.2.1]옥틸, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 바이사이클로[3.3.1]노닐, 바이사이클로[3.2.3]노닐, 2-옥사-바이사이클로[2.2.2]옥틸, 1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥틸, 3-아자-바이사이클로[3.2.1]

옥틸 및 2,6-다이옥사-트라이사이클로[3.3.1.03,7]노닐을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 가교 바이사이클릭 환계는 알킬 (카르복시알킬, 하이드록시알킬 및 할로알킬, 예를 들어, 트리플루오로메틸 포함), 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, 카르보사이클릭 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, (카르보사이클릭 아릴)옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알킬옥시, 아로일, 헤테로아로일, 니트로, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 사이클로알킬카르보닐아미노, (사이클로알킬알킬)카르보닐아미노, (카르보사이클릭 아릴)카르보닐아미노, 아르알킬카르보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카르보닐아미노, (헤테로사이클로알킬알킬)카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 헤테로아르알킬카르보닐아미노, 시아노, 할로, 하이드록시, 아실, 머캡토, 알킬설파닐, 설펍시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설파미드, 옥소 또는 카바모일과 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

- [0639] 본 명세서에서 사용되는 "가교"는 분자의 2개의 상이한 부분을 연결하는 결합 또는 원자 또는 원자들의 비분지쇄를 의미한다. 가교를 통해 연결된 2개의 원자 (반드시 그러한 것은 아니지만 보통은 2개의 삼차 탄소 원자)를 "다리목 (bridgehead)"으로 나타낸다.
- [0640] 본 명세서에서 사용되는 용어 "스피로"는 2개의 환 사이에 하나의 원자 (보통은 사차 탄소)를 유일한 공동 원자로서 갖는 환계를 의미한다.
- [0641] 용어 "환 원자"는 방향족기, 사이클로알킬기 또는 비방향족 헤테로사이클릭 환의 환 내에 존재하는 C, N, O 또는 S와 같은 원자이다.
- [0642] 방향족기 내의 "치환가능한 환 원자"는 수소 원자에 결합된 탄소 또는 질소 환 원자이다. 수소는 적절한 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 따라서, 용어 "치환가능한 환 원자"는 2개의 환이 융합될 때에 공유된 질소 또는 탄소 환 원자들은 포함하지 않는다. 또한, "치환가능한 환 원자"는 탄소 또는 질소 환 원자들이 수소 이외의 부분에 이미 부착되어 있는 구조의 경우 상기 탄소 또는 질소 환 원자들도 포함하지 않는다.
- [0643] 용어 "헤테로원자"는 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 (산화된 형태의 질소, 황, 인 또는 규소; 사차화된 형태의 임의의 염기성 질소; 또는 헤테로사이클릭 환의 치환가능한 질소, 예를 들어 N (3,4-다이하이드로-2H-피롤릴에서와 같이), NH (피롤리딘에서와 같이) 또는 NR^+ (N-치환된 피롤리딘에서와 같이) 포함)를 의미한다.
- [0644] 본 명세서에서 사용되는, 임의로 치환된 아르알킬은 알킬 부분과 아릴 부분 둘 다에서 치환될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는, 임의로 치환된 아르알킬은 아릴 부분에서 임의로 치환된다.
- [0645] 일부 실시 형태에서, 지방족기 또는 헤테로지방족기, 또는 비방향족 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있다. 지방족기 또는 헤테로지방족기, 또는 헤테로사이클릭 환의 포화 탄소 상의 적절한 치환기는 상기에 열거된 것들로부터 선택된다. 다른 적절한 치환기로는 카르보사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴기의 불포화 탄소에 적합한 것으로 열거된 것들이 포함되며, 추가로 다음의 것들이 포함된다: $=O$, $=S$, $=NHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)_2$ (알킬), $=NNHSO_2$ (알킬), 또는 $=NR^*$, 여기서 R^* 은 각각 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족으로부터 선택된다. R^* 의 지방족기 상의 임의의 치환기는 NH_2 , $NH(C_{1-4}$ 지방족), $N(C_{1-4}$ 지방족) $_2$, 할로겐, C_{1-4} 지방족, OH , $O(C_{1-4}$ 지방족), NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ 지방족), O (할로 C_{1-4} 지방족), 또는 할로(C_{1-4} 지방족)로부터 선택되며, 여기서 R^* 의 상기 C_{1-4} 지방족기 각각은 치환되지 않는다.
- [0646] 일부 실시 형태에서, 헤테로사이클릭 환의 질소 상의 임의의 치환기로는 상기에서 사용된 것들이 포함된다. 다른 적절한 치환기로는 $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$, 또는 $-NR^+SO_2R^+$ 를 들 수 있으며; 여기서 R^+ 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 $-O(Ph)$, 임의로 치환된 $-CH_2(Ph)$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$; 임의로 치환된 $-CH=CH(Ph)$; 또는 산소, 질소 또는 황 중에서 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환이거나, 동일한 치환기 또는 상이한 치환기 상의 2개의 독립적인 R^+ 가, 각 R^+ 기가 결합되어 있는 원자(들)와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴, 카르보사이클

릭 아릴 또는 헤테로아릴 환 또는 3원 내지 8원 사이클로알킬 환을 형성하고, 여기서 상기 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 또는 황 중에서 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는다. R^+ 의 지방족기 또는 페닐 환 상의 임의의 치환기는 NH_2 , $NH(C_{1-4}$ 지방족), $N(C_{1-4}$ 지방족)₂, 할로젠, C_{1-4} 지방족, OH , $O(C_{1-4}$ 지방족), NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ 지방족), O (할로 C_{1-4} 지방족), 또는 할로(C_{1-4} 지방족)로부터 선택되고, 여기서 R^+ 의 상기 C_{1-4} 지방족기 각각은 치환되지 않는다.

[0647]

일부 실시 형태에서, 아릴 (아르알킬, 아르알콕시, 아릴옥시알킬 등 포함) 또는 헤테로아릴 (헤테로아르알킬 및 헤테로아릴알콕시 등 포함) 기는 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있다. 카르보사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 기의 불포화 탄소 원자 상의 적절한 치환기는 상기에 열거된 것들로부터 선택된다. 다른 적절한 치환기로는 할로젠; $-R^0$; $-OR^0$; $-SR^0$; 1,2-메틸렌다이옥시; 1,2-에틸렌다이옥시; R^0 로 임의로 치환된 페닐 (Ph); R^0 로 임의로 치환된 $-O(Ph)$; R^0 로 임의로 치환된 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$; R^0 로 임의로 치환된 $-CH=CH(Ph)$; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^0)_2$; $-NR^0C(O)R^0$; $-NR^0C(S)R^0$; $-NR^0C(O)N(R^0)_2$; $-NR^0C(S)N(R^0)_2$; $-NR^0CO_2R^0$; $-NR^0NR^0C(O)R^0$; $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$; $-NR^0NR^0CO_2R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-CO_2R^0$; $-C(O)R^0$; $-C(S)R^0$; $-C(O)N(R^0)_2$; $-C(S)N(R^0)_2$; $-OC(O)N(R^0)_2$; $-OC(O)R^0$; $-C(O)N(OR^0)R^0$; $-C(NOR^0)R^0$; $-S(O)_2R^0$; $-S(O)_3R^0$; $-SO_2N(R^0)_2$; $-S(O)R^0$; $-NR^0SO_2N(R^0)_2$; $-NR^0SO_2R^0$; $-N(OR^0)R^0$; $-C(=NH)-N(R^0)_2$; 또는 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^0$ 를 들 수 있으며; 여기서 R^0 는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, 치환되지 않은 5원 내지 6원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환, 페닐, $-O(Ph)$, 또는 $-CH_2(Ph)$ 로부터 선택되거나, 동일한 치환기 또는 상이한 치환기 상의 2개의 독립적인 R^0 은 각 R^0 기가 결합되어 있는 원자(들)와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴, 카르보사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환 또는 3원 내지 8원의 사이클로알킬 환을 형성하고, 여기서 상기 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 또는 황 중에서 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는다. R^0 의 지방족기 상의 임의의 치환기는 NH_2 , $NH(C_{1-4}$ 지방족), $N(C_{1-4}$ 지방족)₂, 할로젠, C_{1-4} 지방족, OH , $O(C_{1-4}$ 지방족), NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ 지방족), O (할로 C_{1-4} 지방족), 또는 할로 C_{1-4} 지방족, CHO , $N(CO)(C_{1-4}$ 지방족), $C(O)N(C_{1-4}$ 지방족)로부터 선택되고, 여기서 R^0 의 상기 C_{1-4} 지방족기 각각은 치환되지 않는다.

[0648]

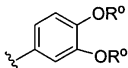
환 질소 상에서 치환되고 환 탄소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착되는 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭 환은 N 치환된이라고 한다. 예를 들어, N 알킬 피페리딘닐기는 피페리딘 환의 2, 3 또는 4 위치에서 분자의 나머지 부분에 부착되어 있고, 환 질소에 알킬기로 치환되어 있다. 환 질소 상에서 치환되고 제 2 환 질소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착되는 피라지닐과 같은 비방향족 질소 함유 헤테로사이클릭 환은 N' 치환된-N-헤테로사이클이라고 한다. 예를 들어, N' 아실 N-피라지닐기는 하나의 환 질소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착되고 제 2 환 질소 원자에서 아실기로 치환된다.

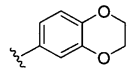
[0649]

본 명세서에서 사용되는 용어 "불포화된"은 부분이 하나 이상의 불포화 단위를 갖는 것을 의미한다.

[0650]

상술한 바와 같이, 일부 실시 형태에서, 2개의 독립적인 R^0 (또는 R^+ , 또는 본 명세서에서 유사하게 정의된 임의의 다른 변수)는 각각의 변수가 결합되어 있는 원자(들)와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴, 카르보사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환 또는 3원 내지 8원 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다. 2개의 독립적인 R^0 (또는 R^+ , 또는 본 명세서에서 유사하게 정의된 임의의 다른 변수)이 각각의 변수가 결합되어 있는 원자(들)와 함께 형성한 환의 예로는 a) 2개의 독립적인 R^0 (또는 R^+ , 또는 본 명세서에서 유사하게 정의된 임의의 다른 변수)이 동일한 원자에 결합되어 있고 해당 원자와 함께 형성한 환, 예를 들어, $N(R^0)_2$ 에서 2개의 R^0 이 질소 원자와 함께 형성한 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일 또는 모르폴린-4-일 기; 및 b) 2개의 독립적인 R^0 (또는 R^+ , 또는 본 명세서에서 유사하게 정의된 임의의 다른 변수)이 상이한 원자들에 결합하여 해당 원자들 둘 다와 함께 형성한 환, 예

를 들어, 페닐기가 2개의 OR^0 로 치환된 에서, 이들 2개의 R^0 이 이들이 결합되어 있는 산소 원자들과

함께 형성한 융합된 6원 산소 함유 환: 를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 2개의 독립적인 R^0 (또는 R^+ , 또는 본 명세서에서 유사하게 정의된 임의의 다른 변수)은 각각의 변수가 결합된 원자(들)와 함께 다양한 다른 환을 형성할 수 있으며, 상술한 예에 한정되지 않는다는 것을 이해할 것이다.

- [0651] 용어 "하이드록실" 또는 "하이드록시" 또는 "알코올 부분"은 -OH를 의미한다.
- [0652] 본 명세서에서 사용되는, 카르복시라는 용어에 포함되는 "알콕시카르보닐"은 단독으로 사용되거나 다른 기와 함께 사용되는 경우 (알킬-O)-C(O)-와 같은 기를 의미한다.
- [0653] 본 명세서에서 사용되는 "카르보닐"은 -C(O)-를 의미한다.
- [0654] 본 명세서에서 사용되는 "옥소"는 =O를 의미한다.
- [0655] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알콕시" 또는 "알킬티오"는 산소 ("알콕시", 예를 들어, -O-알킬) 또는 황 ("알킬티오", 예를 들어, -S-알킬) 원자를 통해 분자에 부착된, 앞서 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다.
- [0656] 본 명세서에서 사용되는 용어 "할로젠", "할로", 및 "할 (hal)"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.
- [0657] 본 명세서에서 사용되는 용어 "시아노" 또는 "니트릴"은 -CN 또는 -C≡N을 의미한다.
- [0658] 용어 "알콕시알킬", "알콕시알케닐", "알콕시지방족", 및 "알콕시알콕시"는 경우에 따라, 하나 이상의 알콕시기로 치환된 알킬, 알케닐, 지방족 또는 알콕시를 의미한다.
- [0659] 용어 "할로알킬", "할로알케닐", "할로지방족", 및 "할로알콕시"는 경우에 따라, 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬, 알케닐, 지방족 또는 알콕시를 의미한다. 이 용어는 -CF₃ 및 -CF₂CF₃같은 퍼플루오르화 알킬기를 포함한다.
- [0660] 용어 "시아노알킬", "시아노알케닐", "시아노지방족", 및 "시아노알콕시"는 경우에 따라, 하나 이상의 시아노기로 치환된 알킬, 알케닐, 지방족 또는 알콕시를 의미한다. 일부 실시 형태에서, 시아노알킬은 (NC)-알킬-이다.
- [0661] 용어 "아미노알킬", "아미노알케닐", "아미노지방족", 및 "아미노알콕시"는 경우에 따라, 하나 이상의 아미노기로 치환된 알킬, 알케닐, 지방족 또는 알콕시를 의미하고, 여기서 아미노기는 상기에 정의한 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 아미노지방족은 하나 이상의 -NH₂ 기로 치환된 C1-C6 지방족기이다. 일부 실시 형태에서, 아미노알킬은 구조 (R^xR^y)N-알킬- (여기서, R^x 및 R^y는 각각 독립적으로 상기에 정의된 바와 같다)을 의미한다. 일부의 구체적인 실시 형태에서, 아미노알킬은 하나 이상의 -NH₂ 기로 치환된 C1-C6 알킬이다. 일부의 구체적인 실시 형태에서, 아미노알케닐은 하나 이상의 -NH₂ 기로 치환된 C1-C6 알케닐이다. 일부 실시 형태에서, 아미노알콕시는 -O(C1-C6 알킬) (여기서, 알킬기는 하나 이상의 -NH₂ 기로 치환된다)이다.
- [0662] 용어 "하이드록시알킬", "하이드록시지방족", 및 "하이드록시알콕시"는 경우에 따라, 하나 이상의 -OH 기로 치환된 알킬, 지방족 또는 알콕시를 의미한다.
- [0663] 용어 "알콕시알킬", "알콕시지방족", 및 "알콕시알콕시"는 경우에 따라, 하나 이상의 알콕시기로 치환된 알킬, 지방족 또는 알콕시를 의미한다. 예를 들어, "알콕시알킬"은 (알킬-O)-알킬-과 같은 알킬기를 의미하며, 여기서 알킬은 상기에 정의된 바와 같다.
- [0664] 용어 "카르복시알킬"은 하나 이상의 카르복시기로 치환된 알킬을 의미하며, 여기서 알킬 및 카르복시는 상기에 정의된 바와 같다.
- [0665] 본 명세서에 사용되는 용어 "보호기" 및 "보호성 기"는 상호교환적으로 사용할 수 있으며, 다수의 반응 부위를 가진 화합물에서 하나 이상의 원하는 작용기를 일시적으로 차단하는데 사용되는 성분을 의미한다. 특정한 실시 형태에서, 보호기는 다음 특성들 중 하나 이상 또는 특히 이들 모두를 갖는다: a) 양호한 수율로 작용기에 선택적으로 첨가되어 보호된 기질을 제공하고, b) 상기 보호된 기질은 하나 이상의 다른 반응 부위에서 일어나는 반응에 안정하며; c) 재생된 탈보호 작용기를 공격하지 않는 시약에 의해 양호한 수율로 선택적으로 제거될 수

있다. 당업자가 이해하게 되듯이, 몇몇 경우, 상기 시약은 화합물 내의 다른 반응기를 공격하지 않는다. 다른 경우, 상기 시약은 또한 화합물 내의 다른 반응기와 반응할 수 있다. 보호기의 예는 문헌 [Greene, T. W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999 (및 본 문헌의 기타 판)]에 상세히 기술되어 있으며, 상기 문헌의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 인용된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "질소 보호기"는 다작용성 화합물에서 하나 이상의 원하는 질소 반응 부위를 일시적으로 차단하는데 사용되는 성분을 의미한다. 바람직한 질소 보호기도 상기 보호기에 대해 예시된 특성들을 가지며, 특정한 대표적인 질소 보호기는 또한 문헌 [Chapter 7 in Greene, T.W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999]에 상세히 기술되어 있으며, 상기 문헌의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 인용된다.

[0666] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치환가능한 (displaceable) 부분" 또는 "이탈기"는 본 명세서에 정의된 바와 같은 지방족기 또는 방향족기와 관계가 있고, 친핵체에 의한 친핵성 공격에 의해 치환되는 기를 의미한다.

[0667] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에 나타난 구조는 또한 당해 구조의 모든 이성질체 (예를 들어, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 시스-트랜스, 형태 이성질체 및 회전 이성질체)를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 하나의 이성질체만이 구체적으로 도시되어 있더라도, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성질체, 및 (Z) 및 (E) 형태 이성질체가 본 발명에 포함된다. 당업자가 이해하게 되듯이, 치환기



는 임의의 회전가능한 결합 주위로 자유롭게 회전할 수 있다. 예를 들어,



를 나타낸다.

[0668] 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학적 이성질체뿐만 아니라 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 시스/트랜스, 형태 이성질체 및 회전 이성질체 혼합물이 본 발명의 범위에 속한다.

[0669] 달리 명시되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변 이성질체가 본 발명의 범위 내에 속한다.

[0670] 추가로, 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에 나타난 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 풍부 원자의 존재 만이 유일한 차이점인 화합물도 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 치환되거나 탄소는 ^{13}C 또는 ^{14}C 풍부 탄소로 치환된 것을 제외하고는 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내에 속한다. 이러한 화합물은 예를 들어, 생물학적 분석에서의 분석 도구 또는 프로브로서 유용하다. 이러한 화합물, 특히 중수소 유사체는 또한 치료상 유용할 수 있다.

[0671] 용어 "결합" 및 "부재"는 상호교환적으로 사용되며, 어느 기가 존재하지 않는다는 것을 나타낸다.

[0672] 본 발명의 화합물은 본 명세서에서 이의 화학 구조 및/또는 화학명에 의해 정의된다. 화합물이 화학 구조와 화학명 둘 다에 의해 언급되고, 상기 화학 구조와 화학명이 상충하는 경우에는, 화학 구조가 화합물 식별의 결정 인자이다.

[0673] 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접화합물 (clathrate), 프로드럭 및 기타 유도체

[0674] 본 명세서에 기재된 화합물은 유리 형태, 또는 필요에 따라, 염으로서 존재할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 이들 염이 특히 흥미로운데, 그 이유는 이들이 후술되는 화합물을 의료 목적으로 투여하는데 유용하기 때문이다. 약제학적으로 허용가능하지 않는 염은 제조 공정에서, 단리 및 정제 목적으로, 및 어떤 경우에는, 본 발명의 화합물 또는 이의 중간체의 입체 이성질체를 분리하는 용도에 유용하다.

[0675] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 타당한 의학적 판단 범위 내에서, 독성, 자극, 알레르기 반응 등과 같은 부적절한 부작용 없이 합리적인 유익성/위험성 비율 (benefit/risk ratio)로 사람 및 하등 동물의 조직에 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물의 염을 의미한다.

[0676] 약제학적으로 허용가능한 염은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌 [S. M. Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에는 약제학적으로 허용가능한 염이 상세하게 기술되어 있으며, 상기 문헌은 본 명세서에 참조로 인용된다. 본 명세서에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염으로는 적절한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들이 포함된다. 이들 염은 화합물의 최종 분리 및 정제 시에 원

위치에서 제조될 수 있다.

- [0677] 본 명세서에 기재된 화합물이 염기성 기 또는 충분히 염기성인 생물동배체 (bioisostere)를 함유하는 경우, 산 부가염은 1) 이의 유리 염기 형태의 정제된 화합물을 적절한 유기 또는 무기 산과 반응시키고, 2) 이렇게 하여 형성된 염을 분리시킴으로써 제조될 수 있다. 실제로, 산 부가염은 사용하기에 더욱 편리한 형태로 될 수 있으며, 염의 사용은 유리 염기 형태의 사용과 마찬가지로이다.
- [0678] 약제학적으로 허용가능한 비독성 산 부가염의 예로는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기산과 함께 형성되거나, 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 기타 방법을 사용하여 형성된 아미노기의 염이 있다. 다른 약제학적으로 허용가능한 염으로는 아디프산염, 알긴산염, 아스코르브산염, 아스파르트산염, 벤젠설폰산염, 벤조산염, 중황산염, 붕산염, 부티르산염, 캄포르산염, 캄포르설폰산염, 시트르산염, 사이클로헥탄프로피온산염, 다이글루콘산염, 도데실황산염, 에탄설폰산염, 포름산염, 푸마르산염, 글루코헵톤산염, 글리세로인산염, 글리콜산염, 글루콘산염, 헤미황산염, 헵탄산염, 헥산산염, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 2-하이드록시-에탄설폰산염, 락토바이온산염, 락트산염, 라우르산염, 라우릴 황산염, 말산염, 말레산염, 말론산염, 메탄설폰산염, 2-나프탈렌설폰산염, 니코틴산염, 질산염, 올레산염, 옥살산염, 팔미트산염, 파모산염, 펙틴산염, 과황산염, 3-페닐프로피온산염, 인산염, 피크르산염, 피발산염, 프로피온산염, 살리실산염, 스테아르산염, 석신산염, 황산염, 타르타르산염, 티오시안산염, p-톨루엔설폰산염, 운데칸산염, 발레르산염 등이 포함된다.
- [0679] 본 명세서에 기재된 화합물이 카르복시기 또는 충분히 산성인 생물동배체를 함유하는 경우, 염기 부가염은 1) 이의 산 형태의 정제된 화합물을 적절한 유기 또는 무기 염기와 반응시키고, 2) 이렇게 하여 형성된 염을 분리시킴으로써 제조될 수 있다. 실제로, 염기 부가염의 사용은 더욱 편리하게 될 수 있으며, 염 형태의 사용은 본질적으로 유리 산 형태의 사용과 마찬가지로이다. 적절한 염기로부터 유도된 염으로는 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨, 리튬 및 칼륨) 염, 알칼리 토금속 (예를 들어, 마그네슘 및 칼슘)염, 암모늄염 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염이 포함된다. 본 발명은 본 명세서에 개시된 화합물의 임의의 염기성 질소 함유기의 사차화도 예상한다. 이러한 사차화에 의해 수용성 또는 유용성 또는 수분산성 또는 유분산성 생성물이 얻어질 수 있다.
- [0680] 염기 부가염으로는 약제학적으로 허용가능한 금속염 및 아민염이 포함된다. 적절한 금속염으로는 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 바륨염, 아연염, 마그네슘염 및 알루미늄염이 포함된다. 나트륨염 및 칼륨염이 통상적으로 바람직하다. 추가의 약제학적으로 허용가능한 염으로는, 적절한 경우, 비독성 암모늄, 사차 암모늄 및 아민 양이온을, 할로겐화물, 수산화물, 카르복실산염, 황산염, 인산염, 질산염, 저급 알킬 설폰산염 및 아릴 설폰산염과 같은 짝이온과 함께 사용하여 형성한 염이 포함된다. 적절한 무기 염기 부가염은 수소화나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화알루미늄, 수산화리튬, 수산화마그네슘, 수산화아연 등을 포함하는 금속 염기로부터 제조된다. 적절한 아민 염기 부가염은 독성이 낮고 의료 용도에 허용될 수 있다는 이유로 의약 화학에서 빈번하게 사용되고 있는 아민으로부터 제조된다. 암모니아, 에틸렌다이아민, N-메틸-글루카민, 라이신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 클로로프로카인, 다이에탄올아민, 프로카인, N-벤질페네틸아민, 다이에틸아민, 피페라진, 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄, 수산화테트라메틸암모늄, 트라이에틸아민, 다이벤질아민, 에펜아민, 테하이드로아비에틸아민, N-에틸피페리딘, 벤질아민, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 다이메틸아민, 트라이메틸아민, 에틸아민, 염기성 아미노산, 다이사이클로헥실아민 등.
- [0681] 그 밖의 산 및 염기도, 그 자체는 약제학적으로 허용가능하지 않더라도, 본 명세서에 기재된 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 이의 산 또는 염기 부가염을 수득함에 있어서의 중간체로서 유용한 염을 제조하는데 사용될 수 있다.
- [0682] 본 발명은 상이한 약제학적으로 허용가능한 염의 혼합물/배합물 및 유리 형태의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 염의 혼합물/배합물도 포함함을 이해해야 한다.
- [0683] 본 명세서에 기재된 화합물 이외에도, 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 용매화물 (예를 들어, 수화물) 및 포접화합물도 본 명세서에서 식별되는 장애를 치료하거나 예방하기 위해 조성물 중에 사용될 수 있다.
- [0684] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용가능한 용매화물"은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 용매 분자가 본 명세서에 기재된 화합물 중 하나에 회합되어 형성된 용매화물이다. 용매화물이란 용어는 수화물 (예를 들어, 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 등)을 포함한다.
- [0685] 본 명세서에서 사용되는 용어 "수화물"은 비공유적 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비화학량론적 양

의 물을 추가로 포함하는, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 염을 의미한다.

- [0686] 본 명세서에서 사용되는 용어 "포집화합물"은 게스트 분자 (예를 들어, 용매 또는 물)가 포집되어 있는 공간 (예를 들어, 채널)을 포함하는 결정 격자 형태의, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 염을 의미한다.
- [0687] 본 명세서에 기재된 화합물 이외에도, 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 유도체 또는 프로드럭도 본 명세서에서 식별되는 장애를 치료하거나 예방하기 위해 조성물 중에 사용될 수 있다.
- [0688] "약제학적으로 허용가능한 유도체 또는 프로드럭"은 수용자에게 투여되었을 때 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 억제 활성 대사물 또는 잔류물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는, 본 명세서에 기재된 화합물의 임의의 약제학적으로 허용가능한 에스테르, 에스테르의 염 또는 기타 유도체 또는 이의 염을 의미한다. 특히 유리한 유도체 또는 프로드럭은 이러한 화합물을 환자에게 투여할 경우, 본 발명의 화합물의 생체이용률을 증가시키거나 (예를 들어, 경구 투여된 화합물이 혈중에 보다 쉽게 흡수되도록 함으로써), 또는 모 화학종에 대한 생물학적 구획 (예를 들어, 뇌 또는 림프계)으로의 모 화합물의 전달을 증진시키는 것들이다.
- [0689] 본 명세서에 사용되는 용어 "프로드럭"은, 달리 명시되지 않는 한, 생물학적 조건 (시험관 내 또는 생체 내) 하에서 본 명세서에 기재된 화합물을 제공하도록 가수분해, 산화 또는 달리 반응할 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 프로드럭은 이러한 생물학적 조건 하에서의 반응 시에 활성화될 수 있거나, 이들은 미반응 형태로 활성을 나타낼 수 있다. 본 발명에서 고려되는 프로드럭의 예로는 생물가수분해성 아미드, 생물가수분해성 에스테르, 생물가수분해성 카르바미드, 생물가수분해성 탄산염, 생물가수분해성 우레이드 및 생물가수분해성 인산염 유사체와 같은 생물가수분해성 부분을 포함하는 본 발명의 화합물의 유사체 또는 유도체를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 프로드럭의 기타 예로는 -NO, -NO₂, -ONO 또는 -ONO₂ 부분을 포함하는 본 명세서에 기재된 화합물의 유도체를 들 수 있다. 프로드럭은 통상적으로는 잘 알려져 있는 방법, 예컨대 문헌 [BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed)]에 기술된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0690] "약제학적으로 허용가능한 유도체"는 이를 필요로 하는 환자에게 투여되었을 때 본 명세서에 달리 기술된 바와 같은 화합물 또는 이의 대사물 또는 잔류물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 부가물 또는 유도체이다. 약제학적으로 허용가능한 유도체의 예로는 에스테르 및 이러한 에스테르의 염을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 프로드럭으로는 에스테르, 아미노산 에스테르, 포스페이트 에스테르, 금속염 및 설포네이트 에스테르를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0691] 개시된 화합물의 용도
- [0692] 본 발명의 한 측면은 일반적으로, 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하고, 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 양을 감소 (바이러스 역가를 감소)시키며, 환자에서의 인플루엔자를 치료하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적으로 허용가능한 조성물들의 용도에 관한 것이다.
- [0693] 일 실시 형태에서, 본 발명은 일반적으로 상기에 명시된 임의의 용도를 위해, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIIA 또는 화학식 IIIB의 구조식으로 나타내는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.
- [0694] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 상술한 임의의 용도를 위해, 표 1 및 2에 나타난 화합물로부터 선택되는 임의의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.
- [0695] 일부 실시 형태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIIA 또는 화학식 IIIB의 구조식 중 어느 하나로 나타내고, 변수는 각각 독립적으로 표 1 및 2의 화합물에 나타난 바와 같다.
- [0696] 또 다른 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 생물학적 시료 (예를 들어, 감염된 세포 배양물) 또는 사람에서의 바이러스 역가 (예를 들어, 환자에서의 폐 바이러스 역가)를 감소시키는데 사용될 수 있다.
- [0697] 본 명세서에서 사용되는 용어 "인플루엔자 바이러스 매개된 상태", "인플루엔자 감염" 또는 "인플루엔자"는 인플루엔자 바이러스 감염으로 인해 일어나는 질환을 의미하기 위해 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0698] 인플루엔자는 인플루엔자 바이러스에 의해 유발되는, 조류 및 포유동물에 영향을 주는 감염성 질환이다. 인플루엔자 바이러스는 오르토믹소바이러스과의 RNA 바이러스로서, 이는 5개의 속, 인플루엔자바이러스 A, 인플루엔

자바이러스 B, 인플루엔자바이러스 C, 이사바이러스 및 토고토바이러스를 포함한다. 인플루엔자바이러스 A 속은 하나의 종, 즉 인플루엔자 A 바이러스를 가지며, 이는 이들 바이러스에 대한 항체 반응을 기준으로 하여 상이한 혈청형, 즉 H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 및 H10N7로 분류될 수 있다. 인플루엔자 바이러스 B 속은 하나의 종, 즉 인플루엔자 B 바이러스를 갖는다. 인플루엔자 B는 거의 독점적으로 사람을 감염시키며, 인플루엔자 A에 비해 덜 흔하다. 인플루엔자 바이러스 C 속은 하나의 종, 즉 인플루엔자 바이러스 C 바이러스를 가지며, 이는 사람과 돼지를 감염시키고 중병 및 국지적 유행을 일으킬 수 있다. 그러나, 인플루엔자 바이러스 C는 다른 유형들에 비해 덜 흔하며, 대개 어린이에서 경증의 질환을 유발하는 것으로 나타난다.

[0699] 본 발명의 일부 실시 형태에서, 인플루엔자 또는 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 바이러스 A 또는 B와 관련이 있다. 본 발명의 일부 실시 형태에서, 인플루엔자 또는 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 바이러스 A와 관련이 있다. 본 발명의 몇몇 구체적인 실시 형태에서, 인플루엔자 바이러스 A는 H1N1, H2N2, H3N2 또는 H5N1이다.

[0700] 사람에서, 인플루엔자의 흔한 증상은 오한, 열, 인두염, 근육통, 심한 두통, 기침, 쇄약, 및 전신 불쾌감이다. 더욱 심각한 경우, 인플루엔자는 폐렴을 일으키며, 이는 특히 어린이와 노인의 경우에 치명적일 수 있다. 이는 종종 감기와 혼동되기도 하지만, 인플루엔자는 훨씬 더 심각한 질환이며, 상이한 유형의 바이러스에 의해 유발된다. 인플루엔자는 특히 어린이의 경우 메스꺼움과 구토를 유발할 수 있지만, 이들 증상은 종종 "위장 독감 (stomach flu)" 또는 "24시간 독감 (24-hour flu)"이라 불리우는 관련없는 위장염에서 더욱 특징적이다.

[0701] 인플루엔자의 증상은 감염된 지 1일 내지 2일 후에 매우 갑작스럽게 시작될 수 있다. 대개, 첫 번째 증상은 오한 또는 한기이지만, 열도 감염 초기에 흔해 체온이 38 내지 39℃ (약 100 내지 103°F)의 범위가 된다. 다수의 사람들은 너무 아파 수일간 앓아 누워 있게 되며, 전신에 고통과 통증이 있고, 이는 허리와 다리에서 더 심하다. 인플루엔자의 증상으로는 몸살, 특히 관절 및 목의 통증, 극심한 냉기 및 열, 피로, 두통, 자극된 물기 있는 눈, 붉어진 눈, 피부 (특히 얼굴), 입, 목 및 코의 통증, 복통 (인플루엔자 B를 가진 어린이의 경우)이 포함될 수 있다. 인플루엔자의 증상은 비특이적이며, 다수의 병원체와 중첩되어 있다 (인플루엔자 유사 질병). 통상, 진단을 확정하기 위해서는 실험실 데이터가 필요하다.

[0702] 본 명세서에서 용어 "질환", "장애" 및 "상태"는 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 인플루엔자 바이러스 매개된 의학적 또는 병리학적 상태를 의미한다.

[0703] 본 명세서에서 사용되는 용어 "대상" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용된다. 용어 "대상" 및 "환자"는 동물 (예를 들어, 닭, 메추라기 또는 칠면조와 같은 조류, 또는 포유동물), 구체적으로는 비영장류 (예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 토끼, 기니피그, 래트, 고양이, 개 및 마우스) 및 영장류 (예를 들어, 원숭이, 침팬지 및 사람)를 포함하는 "포유동물", 더욱 구체적으로는 사람을 의미한다. 일 실시 형태에서, 대상은 농장동물 (예를 들어, 말, 소, 돼지 또는 양) 또는 애완동물 (예를 들어, 개, 고양이, 기니피그 또는 토끼)과 같은 사람이 아닌 동물이다. 바람직한 실시 형태에서, 대상은 "사람"이다.

[0704] 본 명세서에서 사용되는 용어 "생물학적 시료"로는 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 수득된 생검 재료 또는 이의 추출물; 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 누액 또는 기타 체액 또는 이의 추출물을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0705] 본 명세서에서 사용된 "감염 다중도" 또는 "MOI"는 감염원 (infectious agent; 예를 들어, 파지 또는 바이러스) 대 감염 표적 (예를 들어, 세포)의 비이다. 예를 들어, 감염성 바이러스 입자로 접종된 세포군을 언급할 때, 감염 다중도 또는 MOI는 웰에 존재하는 표적 세포의 수로 나눈 하나의 웰 내에 침착된 감염성 바이러스 입자의 수에 의해 정의되는 비이다.

[0706] 본 명세서에서 사용되는 용어 "인플루엔자 바이러스 복제의 억제"는 바이러스 복제의 양의 감소 (예를 들어, 10% 이상 감소)와 바이러스 복제의 완전한 저지 (즉, 바이러스 복제의 양의 100% 감소)를 둘 다 포함한다. 일부 실시 형태에서, 인플루엔자 바이러스의 복제는 50% 이상, 65% 이상, 75% 이상, 85% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상 억제된다.

[0707] 인플루엔자 바이러스 복제는 당업계에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 생물학적 시료 (예를 들어, 감염된 세포 배양물) 또는 사람 (예를 들어, 환자에서의 폐 바이러스 역가)에서의 인플루엔자 바이러스 역가를 측정할 수 있다. 더욱 구체적으로는, 세포 기반 검정에 대해, 각 경우 세포를 시험관 내

에서 배양하고, 시험 약제의 존재 또는 부재 하에 바이러스를 배양물에 첨가하여, 적절한 시간 길이 후 바이러스 의존성 종말점을 평가한다. 통상적인 검정에 대해, 마딘-다비 개 신장 세포 (MDCK: Madin-Darby canine kidney cell) 및 표준 조직 배양물에 적응된 인플루엔자 균주, A/Puerto Rico/8/34를 사용할 수 있다. 본 발명에서 사용될 수 있는 첫 번째 유형의 세포 검정은 세포 변성 효과 (CPE: cytopathic effect)라고 불리우는 과정인, 감염된 표적 세포의 사멸에 의존하며, 여기서 바이러스 감염은 세포 자원의 고갈 및 궁극적으로 세포 용해를 일으킨다. 첫 번째 유형의 세포 검정에서는, 마이크로타이터 플레이트의 웰 내에서 세포의 낮은 분획물을 감염시키고 (통상 1/10 내지 1/1000), 48 내지 72시간에 걸쳐 바이러스를 여러 번 복제를 거치게 한 후, 감염되지 않은 대조물에 비해 세포내 ATP 함량의 감소를 사용하여 세포 사멸의 양을 측정한다. 본 발명에서 사용될 수 있는 두 번째 유형의 세포 검정은 감염된 세포 내의 바이러스 특이적 RNA 분자의 증식에 의존하며, 분지쇄 DNA 혼성화 방법 (bDNA)을 사용하여 RNA 수준을 직접 측정한다. 두 번째 유형의 세포 검정에서는, 낮은 수의 세포를 처음에 마이크로타이터 플레이트의 웰에서 감염시키고, 감염된 세포 내에서 바이러스가 복제되고 주변의 추가의 세포에 확산되도록 한 후, 세포를 용해시키고, 바이러스 RNA 함량을 측정한다. 이 검정은 보통 18 내지 36시간 후에 일찍 중지되지만, 모든 표적 세포들은 여전히 생존가능하다. 바이러스 RNA는 검정용 플레이트의 웰에 고정된 특이적 올리고뉴클레오타이드 프로브에 혼성화한 후, 리포터 효소에 링크된 추가의 프로브와의 혼성화에 의해 신호를 증폭시킴으로써 정량화된다.

[0708] 본 명세서에서 사용되는 "바이러스 역가 (또는 역가)"는 바이러스 농도의 척도이다. 역가 시험은 본질적으로 양성 또는 음성만을 평가하는 분석 절차로부터 대략적인 정량적 정보를 획득하기 위해 연속 희석을 사용할 수 있다. 역가는 여전히 양성 판정을 제공하는 최고 희석 인자에 상응하며; 예를 들어, 첫 번째 8 연속 2배 희석에서의 양성 판정은 1:256의 역가로 해석된다. 하나의 구체적인 예가 바이러스 역가이다. 역가를 측정하기 위해, 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , ..., 10^{-8} 과 같은 수개의 희석물이 제조될 것이다. 여전히 세포를 감염시키는 바이러스의 최저 농도가 바이러스 역가이다.

[0709] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 치료적 처치와 예방적 처치를 둘 다 의미한다. 예를 들어, 치료적 처치는 하나 이상의 요법제 (예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 조성물과 같은 하나 이상의 치료제)의 투여로 인한, 인플루엔자 바이러스 매개된 상태의 진행, 중증도 및/또는 기간의 감소 또는 개선, 또는 인플루엔자 바이러스 매개된 상태의 하나 이상의 증상 (구체적으로는, 하나 이상의 식별가능한 증상)의 개선을 포함한다. 구체적인 실시 형태에서, 치료적 처치는 인플루엔자 바이러스 매개된 상태의 하나 이상의 측정가능한 신체적 파라미터의 개선을 포함한다. 다른 실시 형태에서, 치료적 처치는 인플루엔자 바이러스 매개된 상태의 진행을, 예를 들어 식별가능한 증상을 안정화함으로써 신체적으로 억제시키는 것, 또는 예를 들어 신체적 파라미터를 안정화함으로써 생리학적으로 억제시키는 것, 또는 이들 둘 다를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 치료적 처치는 인플루엔자 바이러스 매개된 감염의 감소 또는 안정화를 포함한다. 지역 사회 환경에서 이미 인플루엔자를 가진 사람을 치료하여 증상의 중증도를 감소시키고 앓는 일수를 줄이기 위해 항바이러스 약물을 사용할 수 있다.

[0710] 용어 "화학요법"은 장애 또는 질환을 치료하기 위해 ("백신"보다는) 약제, 예를 들어, 소분자 약물을 사용하는 것을 의미한다.

[0711] 본 명세서에서 사용되는 용어 "예방" 또는 "예방적 용도" 및 "예방적 처치"는 질환의 치료 또는 치유보다는 예방을 목적으로 하는 임의의 의료 또는 공중 보건 절차를 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "예방하다", "예방" 및 "예방하는"은 주어진 상태에 걸리거나 발병할 위험을 감소시키는 것, 또는 앓고 있지는 않지만, 질병에 걸린 사람 근처에 있었거나 있을 수 있는 대상에서 상기 상태의 재발을 감소시키거나 억제시키는 것을 의미한다. 용어 "화학적 예방"은 장애 또는 질환을 예방하기 위해 ("백신"보다는) 약제, 예를 들어, 소분자 약물을 사용하는 것을 의미한다.

[0712] 본 명세서에서 사용되는 예방적 용도는 집단발병이 검출된 상황에서, 심각한 인플루엔자 합병증의 위험이 높은 다수의 사람이 서로 근접해서 거주하는 장소 (예를 들어, 병원 시설, 주간 보호 센터, 교도소, 요양 시설 등)에서 감염의 전염 또는 확산을 예방하기 위한 용도를 포함한다. 이는 또한, 인플루엔자로부터의 보호가 필요하지만 백신 접종 후 보호되지 않거나 (예를 들어, 약한 면역계로 인해), 백신이 효용이 없거나, 부작용으로 인해 백신을 투여받지 못하는 사람들에게 사용하는 것도 포함한다. 이는 또한, 백신 접종 후 2주 동안은 백신이 여전히 효력이 없기 때문에 그 동안에 사용하는 것도 포함한다. 예방적 용도는 또한, 인플루엔자로 앓고 있지 않거나 합병증에 대해 고위험으로 간주되지 않는 사람이 인플루엔자로 감염되어 근처의 고위험군의 사람에게 전염시킬 가능성을 줄이기 위해 처치하는 것도 포함할 수 있다 (예를 들어, 보건의료 종사자, 요양 시설 종사자

등).

- [0713] US CDC에 따르면, 인플루엔자 "집단발병"은 서로 근접해 있는 한 무리의 사람들 내에서 (예를 들어, 보조 주거 시설의 동일한 영역 내, 동일한 가정 내 등) 정상적인 기저 발생 수준을 넘어 또는 집단 내에서 어느 대상이 인플루엔자에 양성으로 시험에서 분석되었을 때 48 내지 72시간의 기간 내에 일어나는 급성 열성 호흡기 질환 (AFRI: acute febrile respiratory illness)의 갑작스런 증가로서 정의된다. 임의의 시험 방법에 의해 확인된 인플루엔자의 하나의 증례를 집단발병으로 간주한다.
- [0714] "환자군집"은 서로 근접해 있는 한 무리의 사람들 내에서 (예를 들어, 보조 주거 시설의 동일한 영역 내, 동일한 가정 내 등) 48 내지 72시간의 기간 내에 일어나는 AFRI의 셋 이상의 증례의 그룹으로서 정의된다.
- [0715] 본 명세서에서 사용되는 "지표 증례", "일차 증례" 또는 "환자 제 1 호 (patient zero)"는 역학 조사에서 집단 표본 내의 최초의 환자이다. 일반적으로 역학 조사에서 이러한 환자를 가리켜 사용될 때, 상기 용어는 대문자로 표기되지 않는다. 상기 용어가 특정 조사 상의 보고서에서 사람의 이름을 대신하여 특정인을 가리켜 사용될 때, 상기 용어는 "환자 제 1 호 (Patient Zero)"와 같이 대문자로 표기된다. 종종 과학자들은 질병이 어떻게 확산되고 집단발병 사이에서 어떠한 저장소에 질병이 보유되는가를 측정하기 위해 지표 증례에 대해 연구한다. 지표 증례는 집단발병의 존재를 나타내는 첫 번째 환자라는 것에 주목한다. 더 이른 증례들이 발견될 수 있으며, 이들은 일차, 이차, 삼차 등으로 표지화된다.
- [0716] 일 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 인플루엔자 바이러스에 의한 감염에 기인하는 합병증의 소인을 가진 환자, 구체적으로는 사람에 대한 예방적 또는 "선제적" 조치이다. 예를 들어, 선제적 용도, "선제적으로" 등에서도와 같이 본 명세서에서 사용되는 용어 "선제적"은 "지표 증례" 또는 "집단발병"이 확인된 상황에서 나머지 지역 사회 또는 인구 집단에서 감염의 확산을 막기 위한 예방적 용도이다.
- [0717] 다른 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 감염의 확산을 막기 위해 지역 사회 또는 인구 집단의 구성원들, 구체적으로는 사람들에 대한 "선제적" 조치로서 적용된다.
- [0718] 본 명세서에서 사용되는 "유효량"은 원하는 생물학적 반응을 도출해 내기에 충분한 양을 의미한다. 본 발명에서, 원하는 생물학적 반응은 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하거나, 인플루엔자 바이러스의 양을 감소시키거나, 인플루엔자 바이러스 감염의 중증도, 기간, 진행 또는 발병을 감소 또는 완화시키거나, 인플루엔자 바이러스 감염의 진행을 방지하거나, 인플루엔자 바이러스 감염과 관련된 증상의 재발, 발전, 발병 또는 진행을 방지하거나, 인플루엔자 감염에 대해 사용되는 또 다른 요법제의 예방 또는 치료 효과(들)를 증진 또는 개선시키는 것이다. 대상에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 투여 방식, 감염의 종류와 중증도 및 대상의 전반적 건강 상태, 연령, 성별, 체중 및 약물 내성과 같은 특징에 따라 달라질 것이다. 당업자는 이들 및 기타 인자들에 따라 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 다른 항바이러스제와 함께 공동 투여되는 경우, 예를 들어, 항인플루엔자 약제와 함께 공동 투여되는 경우, 두 번째 약제의 "유효량"은 사용되는 약물의 종류에 따라 달라질 것이다. 적절한 투여량은 승인된 약제에 대해 공지되어 있으며, 대상의 상태, 치료하고자 하는 상태(들)의 종류 및 본 명세서에 기재된 화합물의 사용량에 따라 당업자에 의해 조절될 수 있다. 양이 명확히 언급되지 않은 경우에는 유효량을 추정해야 한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 화합물은 치료적 또는 예방적 처치를 위해 약 0.01 내지 100 mg/kg (체중)/일 범위의 투여량으로 대상에게 투여될 수 있다.
- [0719] 일반적으로, 투여 계획은 치료하고자 하는 장애 및 상기 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적 건강상태, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로 및 사용되는 특정 화합물의 방출률; 대상의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 특정 화합물 또는 이의 염, 치료 기간; 사용되는 특정 화합물과 병용되거나 동시 사용되는 약물, 및 의료 기술에 주지되어 있는 유사 인자들을 포함하는 다양한 인자들에 따라 선택될 수 있다. 당업자는 질환을 치료하거나 예방하거나 억제 (완전히 또는 부분적으로)하거나 이의 진행을 저지시키는데 필요한 본 명세서에 기재된 화합물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.
- [0720] 본 명세서에 기재된 화합물의 투여량은 약 0.01 내지 약 100 mg/kg (체중)/일, 약 0.01 내지 약 50 mg/kg (체중)/일, 약 0.1 내지 약 50 mg/kg (체중)/일 또는 약 1 내지 약 25 mg/kg (체중)/일 범위일 수 있다. 1일 총량은 단일 용량으로 투여될 수 있거나 1일 2회 (예를 들어, 12시간마다), 1일 3회 (예를 들어, 8시간마다) 또는 1일 4회 (예를 들어, 6시간마다)와 같은 다중 용량으로 투여될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0721] 치료적 처치를 위해, 본 명세서에 기재된 화합물은 예를 들어, 증상 (예를 들어, 비출혈, 인후통, 기침, 통증, 피로, 두통 및 오한/발한) 발병 48시간 이내 (또는 40시간 또는 2일 미만 또는 1.5일 미만 이내, 또는 24시간 이내)에 환자에게 투여될 수 있다. 치료적 처치는, 예를 들어 5일, 7일, 10일, 14일 동안 등과 같은 적절한 기

간 동안 지속될 수 있다. 지역 사회 집단발병 동안의 예방적 처치를 위해, 본 명세서에 기재된 화합물은 예를 들어, 지표 증례에서 증상 발병 2일 이내에 환자에게 투여될 수 있고, 예를 들어 7일, 10일, 14일, 20일, 28일, 35일, 42일 동안 등과 같은 임의의 적절한 기간 동안 계속될 수 있다.

[0722] 각종 투여 방법들이 본 발명에서 사용될 수 있으며, 이는 하기 "투여 방법"이란 제목의 항목에서 상세히 설명된다.

[0723] 병용 요법

[0724] 유효량은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 (예를 들어, 수화물)을 단독으로 사용하거나 추가의 적절한 치료제, 예를 들어 항바이러스제 또는 백신과 함께 병용하는 본 발명의 방법 또는 약제학적 조성물에서 달성될 수 있다. "병용 요법"이 사용되는 경우, 유효량은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 (예를 들어, 수화물)의 제 1의 양과, 추가의 적절한 치료제 (예를 들어, 항바이러스제 또는 백신)의 제 2의 양을 사용하여 달성될 수 있다.

[0725] 본 발명의 다른 실시 형태에서, 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제는 각각 유효량으로 투여된다 (즉, 단독으로 투여되는 경우 치료적으로 유효한 양으로 각각 투여된다). 다른 실시 형태에서, 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제는 각각 단독으로는 치료 효과를 제공하지 않는 양 (치료 용량 이하의 양)으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 유효량으로 투여될 수 있고, 추가의 치료제는 치료 용량 이하의 양으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 치료 용량 이하의 양으로 투여될 수 있고, 추가의 치료제, 예를 들어 적절한 암 치료제는 유효량으로 투여된다.

[0726] 본 명세서에서 사용되는 용어 "병용" 또는 "공동 투여"는 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 하나를 초과하는 요법제 (예를 들어, 하나 이상의 예방제 및/또는 치료제)를 사용하는 것을 의미한다. 상기 용어의 사용은 요법제 (예를 들어, 예방제 및/또는 치료제)가 대상에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다.

[0727] 공동 투여는 공동 투여되는 화합물의 제 1 및 제 2의 양을 단일 약제학적 조성물, 예를 들어 일정 비율의 제 1 및 제 2의 양을 갖는 캡슐 또는 정제로서 본질적으로 동시적 방식으로 투여하거나, 각각에 대해 다수의 개별적 캡슐 또는 정제로서 투여하는 것을 포함한다. 또한, 이러한 공동 투여는 또한 각 화합물을 어떠한 순서라도 순차적 방식으로 사용하는 것도 포함한다.

[0728] 일 실시 형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물을 사용하여 생물학적 시료 또는 환자에서 독감 바이러스 복제를 억제하거나 환자에서의 인플루엔자 바이러스 감염을 치료하거나 예방하기 위한 병용 요법의 방법에 관한 것이다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 본 발명의 독감 바이러스 복제의 억제제를 항인플루엔자 바이러스 활성을 나타내는 항바이러스 화합물과 함께 포함하는 것들을 포함한다.

[0729] 본 발명의 화합물 및 조성물의 사용 방법은 또한 화학요법제를 본 발명의 화합물 또는 조성물과 함께 병용하거나, 본 발명의 화합물 또는 조성물을 또 다른 항바이러스제 및 독감 백신으로의 백신 접종을 병용하는 것을 포함한다.

[0730] 공동 투여가 본 발명의 화합물의 제 1의 양과 추가의 치료제의 제 2의 양의 개별 투여를 포함하는 경우, 당해 화합물은 원하는 치료 효과를 갖기에 충분히 근접한 시간 내에 투여된다. 예를 들어, 원하는 치료 효과를 유도할 수 있는 각각의 투여 사이의 시간 간격은 수분 내지 수시간 범위일 수 있고, 이는 각 화합물의 효능, 용해도, 생체이용률, 혈장 반감기 및 동역학적 프로파일과 같은 특성을 고려하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 제 2 치료제는 서로 약 24시간 이내, 서로 약 16시간 이내, 서로 약 8시간 이내, 서로 약 4시간 이내, 서로 약 1시간 이내 또는 서로 약 30분 이내에 임의의 순서로 투여될 수 있다.

[0731] 더욱 구체적으로는, 제 1 요법제 (예를 들어, 본 발명의 화합물과 같은 예방제 또는 치료제)는 제 2 요법제 (예를 들어, 항암제와 같은 예방제 또는 치료제)를 대상에게 투여하기 전 (예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 전)에, 또는 동시에, 또는 투여한 후 (예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후)에 투여될 수 있다.

[0732] 본 발명의 화합물의 제 1의 양과 추가의 치료제의 제 2의 양의 공동 투여 방법은 증진된 또는 상승적 치료 효과를 유도할 수 있으며, 여기서 합해진 효과는 본 발명의 화합물의 제 1의 양과 추가의 치료제의 제 2의 양의 개별 투여로부터 획득되는 상가적 효과보다 더 크다는 것을 이해한다.

- [0733] 본 명세서에서 사용되는 용어 "상승적"은 본 발명의 화합물과 또 다른 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 병용을 의미하며, 이는 요법제의 상가적 효과보다 더 효과적이다. 요법제의 병용 (예를 들어, 예방제 또는 치료제의 병용)의 상승적 효과로 인해 하나 이상의 요법제를 더 낮은 투여량으로 사용할 수 있고/있거나 상기 요법제를 대상에게 덜 빈번하게 투여할 수 있다. 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)를 더 낮은 투여량으로 사용하고/하거나 상기 요법제를 덜 빈번하게 투여하는 능력은 장애의 예방, 관리 또는 치료에서의 상기 요법제의 효능을 감소시키지 않고서 상기 요법제를 대상에게 투여하는 것과 관련된 독성을 감소시킬 수 있다. 또한, 상승적 효과는 장애의 예방, 관리 또는 치료에 있어서 약제의 개선된 효능을 유도할 수 있다. 마지막으로, 요법제의 병용 (예를 들어, 예방제 또는 치료제의 병용)의 상승적 효과는 요법제 중 어느 하나를 단독으로 사용하는 것과 관련된 부정적인 또는 원치않는 부작용을 피하거나 감소시킬 수 있다.
- [0734] 본 발명의 화합물을 독감 백신과 함께 사용하는 병용 요법의 경우, 이들 치료제는 둘 다 각각의 투여 사이의 시간 간격이 더 길 수 있도록 (예를 들어, 수일, 수주 또는 수개월) 투여될 수 있다.
- [0735] 상승적 효과의 존재는 약물 상호작용을 평가하는 적절한 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 적절한 방법으로는 예를 들어, 시그모이드-이맥스 방정식 (Sigmoid-Emax equation) (문헌 [참조: Holford, N.H.G. and Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinetics, 6: 429-453 (1981)]), 로베 가산성 방정식 (equation of Loewe additivity) (문헌 [참조: Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)]) 및 중앙 효과 방정식 (median-effect equation) (문헌 [참조: Chou, T.C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)])이 포함된다. 상기 언급된 각 방정식은 약물 병용의 효과를 평가하는 것을 돕기 위해 상응하는 그래프를 생성하도록 실험적 데이터로 적용될 수 있다. 상기 언급된 방정식과 관련된 상응하는 그래프는 각각 농도 효과 곡선, 아이소볼로그람 곡선 (isobologram curve) 및 조합 인덱스 곡선 (combination index curve)이다.
- [0736] 본 명세서에 기재된 화합물과 함께 공동 투여될 수 있는 구체적인 예로는 뉴라미니다제 억제제, 예를 들어, 오셀타미비르 (타미플루 (Tamiflu)®) 및 자나미비르 (레렌자 (Relenza)®), 바이러스 이온 채널 (M2 단백질) 차단제, 예를 들어, 아만타딘 (시메트렐 (Symmetrel)®) 및 리만타딘 (플루마딘 (Flumadine)®) 및 WO 2003/015798에 기재된 항바이러스 약물, 예를 들어, 일본의 토야마 케미칼 (Toyama Chemical)에 의해 개발 중인 T-705 (또한 문헌 [Ruruta et al., Antiviral Research, 82: 95-102 (2009)], "T-705 (플라비피라비르) 및 관련 화합물: RNA 바이러스 감염의 광범위한 신규 억제제"] 참조)가 포함된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 통상적인 인플루엔자 백신과 함께 공동 투여될 수 있다.
- [0737] 약제학적 조성물
- [0738] 본 명세서에 기재된 화합물은 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 보조제 또는 비히클을 추가로 포함하는 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이다. 약제학적으로 허용가능한 담체로는, 예를 들어, 목적하는 투여 형태에 적합하게 선택되고 통상의 약제학적 실무에 부합되는 약제학적 희석제, 부형제 또는 담체가 포함된다.
- [0739] "유효량"은 "치료적 유효량" 및 "예방적 유효량"을 포함한다. 용어 "치료적 유효량"은 인플루엔자에 감염된 환자에서 인플루엔자 바이러스 감염을 치료하고/하거나 완화시키는데 효과적인 양을 의미한다. 용어 "예방적 유효량"은 인플루엔자 바이러스 감염 집단발병을 예방하고/하거나 인플루엔자 바이러스 감염 집단발병의 가능성이나 규모를 실질적으로 감소시키는데 효과적인 양을 의미한다. 유효량의 구체적인 예는 '개시된 화합물의 용도'라는 제목의 항목에서 상술되어 있다.
- [0740] 약제학적으로 허용가능한 담체는 당해 화합물의 생물학적 활성을 과도하게 억제하지 않는 불활성 성분들을 함유할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 대상에게 투여되었을 때 생체적합성, 예를 들어, 비독성, 비염증성 또는 비면역원성이어야 하거나 기타 원치않는 반응 또는 부작용이 없어야 한다. 표준 약제 제형화 기술을 사용할 수 있다.
- [0741] 본 명세서에서 사용되는 약제학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 비히클은 원하는 특정 투여 형태에 적합한 임의의 모든 용매, 희석제 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 조제, 표면활성제, 등장제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 조성물의 제형화에 사용되는 각종 담체 및 이의 제조를 위한 공지된 기술이 문헌 [참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth

Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]에 개시되어 있다. 통상의 담체 매질이 어떤 바람직하지 않은 생물학적 효과를 일으키거나 약제학적으로 허용가능한 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용하는 등에 의해 본 명세서에 기재된 화합물과 상용될 수 없는 경우를 제외하고는, 통상의 담체 매질의 사용은 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 사료된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "부작용"은 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 원치않는 효과 및 부정적인 효과를 포함한다. 부작용은 항상 원치않는 효과이지만, 원치않는 효과가 반드시 부정적인 것은 아니다. 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)로부터의 부정적인 효과는 유해하거나 불쾌하거나 위험할 수 있다. 부작용으로는 열, 오한, 무기력, 위장 독성 (위장 궤양 및 미란 포함), 메스꺼움, 구토, 신경독성, 신독성, 신장 독성 (유두상 괴사 및 만성 간질성 신염과 같은 상태 포함), 간 독성 (혈청 간 효소 수준 상승 포함), 골수독성 (백혈구 감소, 골수억제, 혈소판 감소 및 빈혈 포함), 구강 건조, 금속성 맛, 임신기 연장, 쇠약, 졸림, 통증 (근육통, 골통증 및 두통 포함), 탈모, 무력증, 현기증, 추체외로계 증상, 정좌불능, 심혈관 장애 및 성기능 장애를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0742] 약제학적으로 허용가능한 담체로서 작용할 수 있는 물질의 몇몇 예로는 이에 한정되는 것은 아니지만, 이온 교환기, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질 (예를 들어, 사람 혈청 알부민), 완충 물질 (예를 들어, 트윈 80, 포스페이트, 글리신, 소르브산 또는 소르브산칼륨 포함), 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질 (예를 들어, 황산프로타민, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨 또는 아연염), 콜로이드상 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 중합체, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 양모지, 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스와 같은 당류; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스 및 이의 유도체; 분말상 트래거젠스; 맥아; 젤라틴; 젤크; 코코아 버터 및 좌약용 왁스와 같은 부형제; 낙화생유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜; 올레산에틸 및 라우르산에틸과 같은 에스테르; 한천; 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제; 알긴산; 발열성 물질 제거수; 등장 식염수; 링거액; 에틸 알코올, 및 포스페이트 완충 용액이 포함되며, 뿐만 아니라 라우릴 황산나트륨 및 스테아르산마그네슘과 같은 기타 비독성의 상용성 유효제, 뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 풍미제 및 방향제, 보존제 및 산화방지제도 조제자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0743] 투여 방법

[0744] 상술한 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 조성물은 치료하고자 하는 감염의 중증도에 따라, 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소 (분말, 연고 또는 점적제로서), 구강 (경구 또는 비강 스프레이로서) 등으로 사람 및 다른 동물에 투여될 수 있다.

[0745] 경구용 액체 투여 형태로는 약제학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 활성 화합물 이외에도, 액체 투여 형태는 당업계에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 에멀전, 예를 들어, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 탄산에틸, 아세트산에틸, 벤질 알코올, 벤조산벤질, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 다이메틸포름아미드, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 풍미제 및 방향제와 같은 보조제도 포함할 수 있다.

[0746] 주사 제제, 예를 들어, 무균성의 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하는 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 무균성 주사 제제는 비경구적으로 허용가능한 비독성 희석제 또는 용매 중의 무균성 주사 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예를 들어, 1,3-부탄다이올 중의 용액일 수도 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매로는 물, 링거액, U.S.P. 및 생리식염액이 있다. 추가로, 무균성의 불휘발성 오일은 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해서는 합성 모노- 또는 다이글리세라이드를 포함하는 임의의 완하성 지방유를 사용할 수 있다. 추가로, 올레산과 같은 지방산도 주사제의 제조에 사용된다.

[0747] 주사 제제는 예를 들어, 세균 보유 (bacterial-retaining) 필터를 통해 여과시키거나, 사용 전에 무균수 또는 다른 무균성 주사 매질에 용해 또는 분산시킬 수 있는 무균성 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.

- [0748] 본 명세서에 기재된 화합물의 효능을 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 지연시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 수용성이 낮은 결정성 또는 비결정성 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 이때, 화합물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 의존하고, 용해 속도는 다시 결정 크기 및 결정 형태에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다. 주사용 데포 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체 중에 화합물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물과 중합체의 비율 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 화합물의 방출 속도가 조절될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(안하이드라이드)가 포함된다. 데포 주사 제제는 또한 제조직과 상용될 수 있는 리포솜 또는 마이크로에멀전 중에 화합물을 포집함으로써 제조된다.
- [0749] 직장 또는 질내 투여를 위한 조성물은 특히, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이어서 직장 또는 질강 내에서 용융되어 활성 화합물을 방출시키는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약용 왁스와 같은 적절한 비자극성 부형제 또는 담체를 본 명세서에 기재된 화합물과 혼합하여 제조할 수 있는 좌약이다.
- [0750] 경구 투여용 고체 투여 형태로는 캡슐, 정제, 환약, 분말 및 과립이 포함된다. 이러한 고체 투여 형태에서는 활성 화합물을 약제학적으로 허용가능한 하나 이상의 불활성 부형제 또는 담체, 예를 들어, 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 규산과 같은 충전제 또는 증량제, b) 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스 및 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 보습제, d) 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨과 같은 붕해제, e) 파라핀과 같은 용해 지연제, f) 사차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡착제, 및 i) 톨크, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴황산나트륨 및 이들의 혼합물과 같은 윤활제와 함께 혼합한다. 캡슐, 정제 및 환약의 경우, 투여 형태는 완충제도 포함할 수 있다.
- [0751] 유사한 형태의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용한 연질 및 경질 충전형 젤라틴 캡슐 내의 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환약 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셀, 예를 들어, 장용 코팅 및 약제 제형화 업계에 잘 알려져 있는 다른 코팅을 갖도록 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고, 이들은 또한 임의로 지연된 방식으로 활성 물질(들)을 장관의 특정 부분에서 유일하게 또는 우선적으로 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예로는 중합체 물질 및 왁스가 포함된다. 유사한 형태의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌글리콜 등과 같은 부형제를 사용한 연질 및 경질 충전형 젤라틴 캡슐 내의 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0752] 활성 화합물은 또한 앞서 언급된 하나 이상의 부형제를 갖는 마이크로캡슐화 형태로 존재할 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환약 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셀, 예를 들어, 장용 코팅, 방출 조절용 코팅 및 약제 제형화 업계에 잘 알려져 있는 다른 코팅을 갖도록 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서는 활성 화합물을 하나 이상의 불활성 희석제, 예를 들어, 수크로오스, 락토오스 또는 전분과 혼합할 수 있다. 이러한 투여 형태는 또한 통상의 실무에서와 같이, 불활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들어, 타정 윤활제 및 기타의 타정 조제, 예를 들어, 스테아르산마그네슘 및 미결정성 셀룰로오스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환약의 경우, 투여 형태는 완충제도 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고, 이들은 또한 임의로 지연된 방식으로 활성 물질(들)을 장관의 특정 부분에서 유일하게 또는 우선적으로 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예로는 중합체 물질 및 왁스가 포함된다.
- [0753] 본 명세서에 기재된 화합물의 국소 또는 경피 투여용 투여 형태로는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 파우더, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치가 포함된다. 활성 성분을 멸균 조건하에 약제학적으로 허용가능한 담체 및 요구될 수 있는 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합한다. 안과용 제형, 귀약 및 점안액도 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 사료된다. 게다가, 본 발명은 체내에 화합물의 조절된 전달을 제공하는 추가의 이점을 갖는 경피 패치의 용도를 고려한다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적절한 매질에 용해시키거나 분산시켜서 제조될 수 있다. 또한 피부를 통한 화합물의 플럭스를 증가시키기 위해 흡수 증진제를 사용할 수 있다. 속도는 속도 조절용 멤브레인을 제공하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤에 분산시킴으로써 조절할 수 있다.
- [0754] 본 명세서에 기재된 조성물은 경구, 비경구, 흡입 분무, 국소, 직장, 비강, 구강, 질내 또는 이식 저장기를 통해 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내,

척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 구체적으로는, 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내 투여된다.

[0755] 본 명세서에 기재된 조성물의 무균성 주사 제형은 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 무균성 주사 제형은 또한 비경구적으로 허용가능한 비독성 희석제 또는 용매 중의 무균성 주사 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-부탄다이올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매로는 물, 링거액 및 생리식염액이 있다. 추가로, 무균성의 불휘발성 오일은 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해서는 합성 모노- 또는 다이글리세라이드를 포함하는 임의의 완하성 지방유를 사용할 수 있다. 올레산과 같은 지방산 및 이의 글리세라이드 유도체는 올리브유 또는 피마자유, 특히 이들의 폴리옥시에틸화된 형태와 같은 약제학적으로 허용가능한 천연 오일과 마찬가지로 주사 제형의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 카르복시메틸 셀룰로오스와 같은 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 또는 에멀전 및 현탁액을 포함하는 약제학적으로 허용가능한 투여 형태의 제형화에 통상적으로 사용되는 유사한 분산제도 함유할 수 있다. 트윈(Tween) 및 스팬(Span)과 같은 통상적으로 사용되는 다른 계면활성제와, 약제학적으로 허용가능한 고체, 액체 또는 다른 투여 형태의 제조에 통상적으로 사용되는 다른 유화제 또는 생체이용률 증진제도 제형화의 목적으로 사용될 수 있다.

[0756] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물들은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하나 이에 한정되지 않는 경구로 허용가능한 임의의 투여 형태로 경구 투여될 수 있다. 경구용 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체로는 락토오스 및 옥수수 전분을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제도 통상적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여에 유용한 희석제로는 락토오스 및 건조된 옥수수 전분이 포함된다. 경구용 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분을 유화제 및 현탁화제와 함께 배합한다. 필요에 따라, 특정한 감미제, 풍미제 또는 착색제도 첨가될 수 있다.

[0757] 대안적으로, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 직장 투여용 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이어서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출시키는 적절한 비자극성 부형제와 함께 성분을 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 물질로는 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0758] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 특히 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환과 같이 치료의 표적이 국소 적용에 의해 쉽게 접근될 수 있는 부위 또는 장기를 포함하는 경우에는 국소 투여될 수도 있다. 적절한 국소 제형이 이들 각각의 부위 또는 장기를 위해 용이하게 제조된다.

[0759] 하부 장관을 위한 국소 적용은 직장용 좌약 제형(상기 참조) 또는 적절한 관장 제형에 유효할 수 있다. 국소 경피 패치도 사용될 수 있다.

[0760] 국소 적용을 위해, 약제학적 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적절한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체로는 광유, 유동 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화성 왁스 및 물을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 대안적으로, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적절한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적절한 담체로는 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0761] 안과용 용도를 위해, 약제학적 조성물은 벤질알코올 클로라이드와 같은 보존제가 함유되거나 함유되지 않은, pH 조절된 등장성 무균 식염수 중의 미분화 현탁액, 또는 특히 pH 조절된 등장성 무균 식염수 중의 용액으로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 안과용 용도를 위해, 약제학적 조성물은 바셀린과 같은 연고로 제형화될 수 있다.

[0762] 약제학적 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제 제형화 업계에 잘 알려진 기술에 따라 제조되며, 벤질 알코올 또는 다른 적절한 보존제, 생체이용률을 높이기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 다른 통상의 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.

[0763] 본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 단위 투여 형태로 제형화될 수 있다. 용어 "단위 투여 형태"는 치료 중인 대상을 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 의미하는 것으로, 각각의 단위는 임의로 적절

한 약제학적 담체와 함께, 원하는 치료 효과를 제공하도록 산출된 소정량의 활성 물질을 함유한다. 단위 투여 형태는 1일 1회 용량이거나 1일 다회 (예를 들어, 1일 약 1회 내지 4회 이상) 용량 중의 하나일 수 있다. 1일 다회 용량이 사용되는 경우, 단위 투여 형태는 각 용량에 대해 동일하거나 상이할 수 있다.

[0764] 실시예

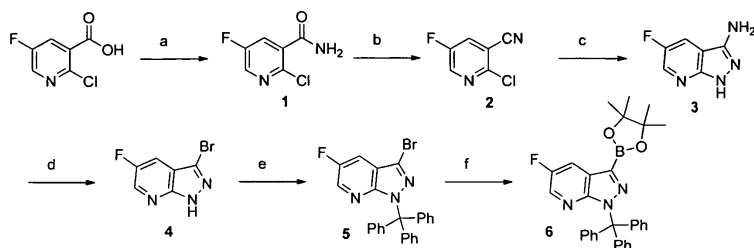
[0765] 본 발명의 화합물의 합성

[0766] 본 명세서에 개시된 화합물은 당업계에 공지된 임의의 적절한 방법, 예를 들어, WO 2005/095400, WO 2007/084557, WO 2010/011768, WO 2010/011756, WP 2010/011772, WO 2009/073300, 및 2010년 6월 17일자로 출원된 PCT/US2010/038988에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 표 1 및 2에 나타낸 화합물은 당업계에 공지된 임의의 적절한 방법, 예를 들어, WO 2005/095400, WO 2007/084557, WO 2010/011768, WO 2010/011756, WP 2010/011772, WO 2009/073300, 및 PCT/US2010/038988, 및 후술되는 예시적인 합성에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 임의로, 임의의 원하는 적절한 변형과 함께, 이들 합성에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.

[0767] 화합물의 합성 및 특성화 방법

[0768] 본 발명의 특정한 예시적 화합물의 합성은 하기에 기술된다. 특정한 구체적인 화합물의 NMR 및 질량 분석 데이터는 표 1 및 2에 요약되어 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 RT (min)는 해당 화합물과 관련된 LCMS 체류 시간 (단위: 분)을 의미한다.

[0769] 합성 반응 도식 1



[0770]

[0771] (a) (CO)₂Cl₂, DMF/CH₂Cl₂, NH₄OH; (b) Et₃N, TFAA, CH₂Cl₂ (c) N₂H₄·H₂O, nBuOH, 환류; (d) tBuNO₂, Br₃CH, 60-90 °C; (e) Ph₃CCl, K₂CO₃, DMF (f) KOAc, 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란, Pd(dppf)₂Cl₂, DMF

[0772] 2-클로로-5-플루오로피리딘-3-카르복사아미드 (1)의 형성

[0773] 질소 하에 다이클로로메탄 (555 mL) 중의 2-클로로-5-플루오로피리딘-3-카르복실산 (37.0 g, 210.8 mmol)의 현탁액에, 염화옥살릴 (56.2 g, 442.7 mmol)을 첨가하였다. DMF (1.54 g, 21.08 mmol)를 반응 혼합물에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하여, 다이클로로메탄을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 THF (300 mL)에 용해시키고, 빙욕으로 0°C로 냉각시켰다. 수산화암모늄 (28-30%, 113.0 mL, 1.8 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 추가로 15분간 교반하였다. 혼합물을 아세트산에틸 (300 mL) 및 물 (300 mL)로 희석시켜, 상을 분리하였다. 유기층을 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서의 원하는 생성물 29.8 g을 얻었다: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 1.11 min, (M+H) 175.02.

[0774] 2-클로로-5-플루오로피리딘-3-카르보니트릴 (2)의 형성

[0775] 다이클로로메탄 (327 mL) 중의 2-클로로-5-플루오로피리딘-3-카르복사아미드, 1, (29.8 g, 170.4 mmol)의 현탁액에, 트라이에틸아민 (52.3 mL, 374.9 mmol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 트라이플루오로아세트산 무수물 (26.1 mL, 187.4 mmol)을 15분간에 걸쳐서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 90분간 교반하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (300 mL)에 희석시켜, 얻어진 유기상을 포화 NaHCO₃ 수용액 (300 mL) 및 염수 (300 mL)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시켜, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 생성물을 실리

카 겔 크로마토그래피 (40% 내지 60% 아세트산에틸/헥산)로 정제하여, 백색 고체로서의 생성물 24.7 g을 얻었다: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 6.8, 3.0 Hz, 1H); LC/MS 그라디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, 체류 시간 = 2.50 min, (M+H) 157.06.

[0776] 5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민 (3)의 형성

[0777] *n*-부탄올 (492 mL) 중의 2-클로로-5-플루오로피리딘-3-카르보닐리드, 2, (29.6 g, 157.1 mmol)의 혼합물에, 하이드라진 수화물 (76.4 mL, 1.6 mol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 4.5시간 동안 가열 환류시켜 냉각시켰다. *n*-부탄올을 감압 하에 제거하고, 물 (300 mL)을 첨가하여, 황색 침전물을 얻었다. 현탁액을 여과하고, 물로 2회, 이어서 MTBE 워시로 세정하였다. 황색 고체를 진공 오븐에서 건조시켜, 원하는 생성물 18 g을 얻었다: ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.08 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 2.7, 1.9 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H); LC/MS 그라디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, 체류 시간 = 1.25 min, (M+H) 152.95.

[0778] 3-브로모-5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (4)의 형성

[0779] 브로모포름 (8.8 mL) 중의 5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 3, (0.88 g, 5.79 mmol)의 혼합물에, *tert*-부틸 니트라이드 (1.38 mL, 11.57 mmol)를 첨가하였다. 이러한 혼합물을 1시간 동안 61°C로 가열시킨 다음에, 추가로 1시간 동안 90°C로 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 브로모포름을 감압 하에 제거하였다. 얻어진 조산류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5-50% 아세트산에틸/헥산)로 정제하여, 백색 고체로서의 원하는 생성물 970 mg을 얻었다: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 14.22 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 2.7, 1.9 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H); LC/MS 그라디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, 체류 시간 = 2.42 min, (M+H) 216.11.

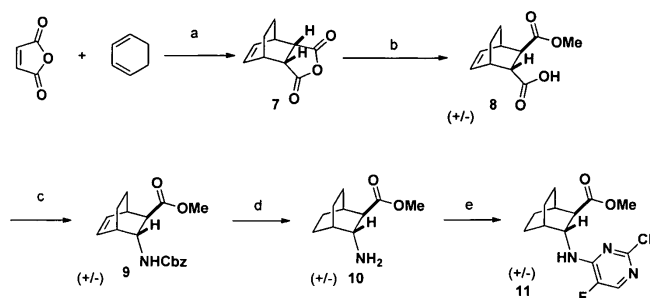
[0780] 3-브로모-5-플루오로-1-트라이틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (5)의 형성

[0781] DMF (9.7 mL) 중의 3-브로모-5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘, 4, (0.97 g, 4.49 mmol)과 K_2CO_3 (1.86 g, 13.47 mmol)의 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 클로로다이페닐메틸벤젠 (1.38 g, 4.94 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 아세트산에틸 40 mL로 희석시켜, 물 30 mL로 세정하였다. 유기층을 염수로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시켜, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (40% 아세트산에틸/헥산)로 정제하여, 백색 고체로서의 원하는 생성물 1.68 g을 얻었다: ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.45 - 8.38 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.16 (m, 15H); LC/MS 그라디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, 체류 시간 = 3.03 min, (M+H) 459.46.

[0782] 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-트라이틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (6)의 형성

[0783] DMF (50 mL) 중의 3-브로모-5-플루오로-1-트라이틸-피라졸로[3,4-b]피리딘, 5, (3.43 g, 7.48 mmol), KOAc (2.20 g, 22.45 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란 (2.85 g, 11.23 mmol)의 용액을 40분간 탈가스하였다. 혼합물에 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 (0.610 g, 0.748 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90분간 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 얻어진 여과액에 에테르 및 염수를 첨가하였다. 유기상을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물 4.0 g을 얻어, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다 (주: 정제가 실리카 겔 크로마토그래피로 시도된다면 생성물이 분해된다).

[0784] 합성 반응 도식 2



[0785]

[0786] (a) CHCl₃; (b) NaOMe, MeOH; (c) DPPA, Et₃N, BnOH; (d) H₂, Pd/C; (e) 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민, DMF

[0787] 엔도-테트라하이드로-4,7-에타노아이소벤조푸란-1,3-다이온 (7)의 형성

[0788] CHCl₃ (2.3 L) 중의 무수 말레산 (210.0 g, 2142.0 mmol)의 냉각 (0℃) 용액에, 사이클로헥사-1,3-다이엔 (224.5 mL, 2356.0 mmol)을 50분간에 걸쳐서 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시켜, 어둠 속에서 하룻밤 동안 교반하였다. 감압 하에 용매를 제거한 후에, MeOH 2.1 L를 혼합물에 첨가하여, 혼합물을 10분간 50℃로 가열한 다음에, 0℃로 냉각시켰다. 얻어진 침전물을 여과하여, 오븐에서 45℃에서 하룻밤 동안 건조시켜, 백색 고체 283 g을 얻었다. 얻어진 엔도 (메소) 딜스-알더 고리화 첨가 (Diels-Alder cycloaddition) 생성물을 추가의 정제없이 사용하였다.

[0789] (+/-)-트랜스-3-(메톡시카르보닐)바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔-2-카르복실산 (8)의 형성

[0790] 엔도-(+/-)-테트라하이드로-4,7-에타노아이소벤조푸란-1,3-다이온, 7, (74.5 g, 418.1 mmol)의 용액을 NaOMe (MeOH 중의 25 %w/w 용액 764.9 mL, 3.3 mol) 중에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4일간 교반하여, 백색 현탁액을 얻었다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, MeOH 약 300 mL를 제거하였다. 다른 플라스크에서, 물 300 mL 중의 HCl (315.9 mL의 36.5 %w/w, 3763.0 mmol)을 0℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 이러한 HCl 용액에 서서히 첨가하여, 백색 고체를 침전시켰다. 잔류 메탄올을 감압 하에 제거하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시켜, 30분간 교반하였다. 침전물을 여과하고, 물로 3회 세정하여, 황백색 고체를 얻었다. 잔류수를 감압 하에 제거하여, 백색 고체 82 g을 얻었다.

[0791] (+/-)-트랜스-메틸 3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔-2-카르복실레이트 (9)의 형성

[0792] 톨루엔 (1.0 L) 중의 라세믹 트랜스-3-메톡시카르보닐바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔-2-카르복실산, 8, (100.0 g, 475.7 mmol)의 용액에, 다이페닐포스포릴 아자이드 (112.8 mL, 523.3 mmol) 및 트라이에틸아민 (72.9 mL, 523.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 90℃로 가열하였다. 그 다음에, 벤질 알코올 (49.2 mL, 475.7 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 3일간에 걸쳐서 90℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, EtOAc (500 mL) 및 포화 NaHCO₃ 수용액으로 희석하였다. 유기상을 염수로 세정하여, 건조시켜 (MgSO₄), 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 조물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (100% 다이클로로메탄)로 정제하여, 오일 115 g을 얻었다. ¹H NMR은 BnOH (약 0.05 당량)를 함유한다는 보여준다. 생성물을 추가의 정제없이 사용하였다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 - 7.24 (m, 5H), 6.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.21 - 6.04 (m, 1H), 5.15 - 4.94 (m, 2H), 4.63 - 4.45 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 2.81 (br s, 1H), 2.68 (br s, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.76 - 1.56 (m, 1H), 1.52 - 1.35 (m, 1H), 1.33 - 1.14 (m, 1H), 1.12 - 0.87 (m, 1H).

[0793] (+/-)-트랜스-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (10)의 형성

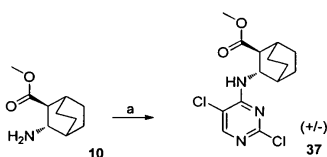
[0794] THF (253 mL) 및 MeOH (253 mL) 중의 라세믹 트랜스-메틸 3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔-2-카르복실레이트, 9, (115.0 g, 364.7 mmol)의 용액에, Pd/C를 첨가하여, 혼합물을 275.8 kPa (40 psi)의 수소 분위기 하에 하룻밤 동안 두었다. 약간의 발열이 관찰되었다. ¹H NMR은 반응이 완료되고 BnOH가 존재함을 보여준다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여, MeOH로 세정하였다. 여과액을 진공 중

에서 농축시켜, 오일 69 g을 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 3.30 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 1H), 1.63 - 1.38 (m, 6H), 1.36 - 1.23 (m, 2H).

[0795] (+/-)-트랜스-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)바이사이클 [2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (11)의 형성

[0796] DMF (20 mL) 중의 라세믹-트랜스-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트, 10, (1.30 g, 7.09 mmol) 및 2,4-다이클로로-5-플루오로-피리미딘 (1.77 g, 10.64 mmol)의 용액에, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (4.94 mL, 28.38 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 100분간 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 희석하여, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 3회 세정하고, 건조시켜 (MgSO_4), 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 그라디언트)로 정제하여, 원하는 생성물 1.41 g을 얻었다: LC/MS 그라디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN RT = 1.14 min (M+H) 314.11.

[0797] 하기 화합물을 상술한 것과 유사한 방법으로 제조하였다:

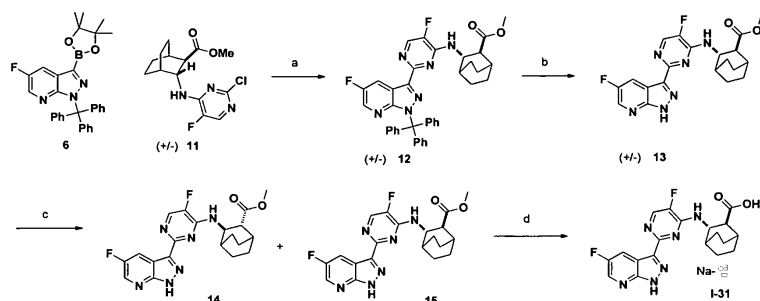


[0798]

[0799] (+/-)-트랜스-(2,3)-메틸 3-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로-[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (37)의 형성

[0800] 실온에서 THF (15.6 mL) 중의 라세믹-트랜스-(2,3)-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트, 10, (2.0 g, 10.9 mmol)의 용액에, 2,4,5-트라이클로로피리미딘 (2.2 g, 1.4 mL, 12.0 mmol), 이어서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (2.3 mL, 13.1 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉시켜, 60°C로 가열하였다. 2.5시간 후에, 용액을 EtOAc로 희석시키고, 반포화 염수로 2회 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 작은 실리카 플러그를 통해 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 0-30% EtOAc-헥산, 그라디언트 용리)에 의해, 원하는 생성물 (3.09 g, 85% 수율)을 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.04 (s, 1H), 4.53 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.77 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.54 (m, 3H), 1.54 - 1.38 (m, 2H).

[0801] 합성 반응 도식 3: 화합물 I-31의 제조



[0802]

[0803] (a) X-phos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, K_3PO_4 , 2-MeTHF, 120°C; (b) Et_3SiH , TFA, CH_2Cl_2 (c) SFC 크로마토그래피 분해 (d) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, THF, H_2O

[0804] (+/-) 트랜스-메틸 3-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1-트라이틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (12)의 형성

[0805] 2-메틸 THF (30 mL) 및 H_2O (6 mL) 중의 라세믹-트랜스-메틸-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]바

이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트, 11, (0.94 g, 3.00 mmol) 및 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-트라이틸-피라졸로[3,4-b]피리딘, 6, (1.67 g, 3.30 mmol) 및 K₃PO₄ (2.54 g, 12.00 mmol)의 용액을 질소 기류 하에 1시간 동안 탈가스하였다. 혼합물에 다이사이클로헥실-[2-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐)페닐]포스판 (0.17 g, 0.36 mmol) 및 1,5-다이페닐펜타-1,4-다이엔-3-온; 팔라듐 (0.07 g, 0.08 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 압력병에서 2시간 동안 120℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 플로리실 (Florisil) 및 셀라이트를 통해 여과한 다음에, 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시켜, 용매를 진공 중에서 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (30% EtOAc/헥산)로 정제하였다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (dd, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 20.6, 17.2 Hz, 2H), 7.35 - 7.16 (m, 16H), 5.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.07 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.85 - 1.35 (m, 10H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, 체류 시간 = 3.42 min, (M+H) 657.28.

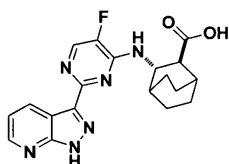
[0806] (+/-) 트랜스-메틸 3-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (13)의 형성

[0807] CH₂Cl₂ (52 mL) 중의 라세믹 메틸 3-[[5-플루오로-2-(5-플루오로-1-트라이틸-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트, 12, (2.40 g, 3.66 mmol)의 용액에, Et₃SiH (5.84 mL, 36.55 mmol), 이어서 트라이플루오로아세트산 (5.63 mL, 73.10 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 CH₂Cl₂ 및 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하였다. 유기상을 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조잔류물을, CH₂Cl₂ 및 MeOH를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 라세믹 혼합물로서의 아자인다졸 13을 780 mg 얻었다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.96 (s, 1H), 8.69 - 8.47 (m, 2H), 8.26 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.91 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.46 (dd, *J* = 22.4, 6.6 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 15.9, 13.2 Hz, 3H), 1.93 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.83 - 1.64 (m, 5H), 1.52 (dd, *J* = 24.2, 9.5 Hz, 2H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, 체류 시간 = 2.93 min, (M+H) 414.89. 라세믹 혼합물을 키랄 담체 상의 SFC 크로마토그래피로 분해하여, 개별 거울상 이성질체 14 및 15를 얻었다. (S, S)-거울상 이성질체 (15)를 다음 단계로 이동시켰다.

[0808] (2S, 3S)-3-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실산 - 나트륨염 (I-31)의 형성

[0809] THF (10 mL) 중의 라세믹-메틸 3-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트, 15, (0.130 g, 0.296 mmol)의 용액에, 수산화리튬 수화물 (0.037 g, 0.889 mmol)의 H₂O 용액 3 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 60℃로 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 MeOH에 용해시킨 다음에, CH₂Cl₂ 및 76% 클로로포름, 20% MeOH 및 4% NH₄OH를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 76% 클로로포름, 20% MeOH 및 4% NH₄OH로 용리하여, 암모늄염으로서의 원하는 생성물 50 mg을 얻었다. MeOH 현탁액 중의 암모늄염 50 mg에, 1N NaOH 119.9 uL를 첨가하였다. 현탁액이 투명해지고, 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여, 나트륨염으로서의 원하는 생성물 50 mg을 얻었다: ¹H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.71 (d, *J* = 6.1 Hz, H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 3H), 1.87 - 1.81 (m, 3H), 1.76 - 1.58 (m, 2H) 및 1.46 (dd, *J* = 21.8 Hz, 2H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN RT = 2.26 min (M+H) 401.3.

[0810] 하기 화합물은 상기 절차를 이용하여 동일한 방법으로 제조될 수 있다:

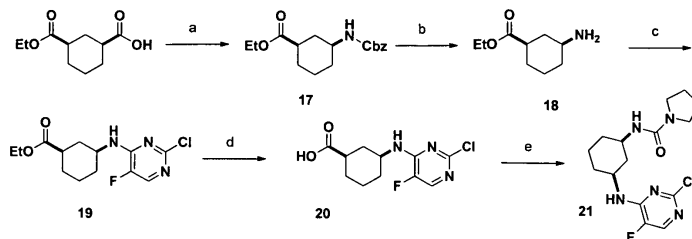


[0811] (I-11)

[0812] (+/-)-트랜스-3-((5-플루오로-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로-[2.2.2]옥탄-2-카르복실산

[0813] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.97 (s, 1H), 12.35 (s, 1H), 8.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 2.89 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.98 (d, J = 24.8 Hz, 2H), 1.83 - 1.32 (m, 6H); LCMS 그래디언트 10-90%, 포름산 5 min, C18/AcN, RT = 2.40 min (M+H) 383.06.

[0814] 합성 반응 도식 4



[0815] (1S, 3R)-3-(에톡시카르보닐)사이클로헥산카르복실산의 형성

[0818] (1S, 3R)-3-(에톡시카르보닐)사이클로헥산카르복실산 출발 물질은 문헌 [Barnett, C. J., Gu, R. L., Kobierski, M. E., WO-2002024705, Stereoselective process for preparing cyclohexyl amine derivatives]에 기재된 문헌 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0819] 에틸 (1R, 3S)-3-벤질옥시카르보닐아미노사이클로헥산카르복실레이트 (17)의 형성

[0820] (1S, 3R)-3-(에톡시카르보닐)사이클로헥산카르복실산, 16, (10.0 g, 49.9 mmol)을 톨루엔 (100 mL)에 용해시켜, 트라이에틸아민 (7.6 mL, 54.9 mmol) 및 DPPA (12.2 mL, 54.9 mmol)로 처리하였다. 얻어진 용액을 110°C로 가열하여, 1시간 동안 교반하였다. 70°C로 냉각한 후에, 벤질 알코올 (7.7 mL, 74.9 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 하룻밤 동안 85°C로 가열하였다. 얻어진 용액을 실온으로 냉각시켜, EtOAc (150 mL) 및 물 (150 mL)에 부어, 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc (2x75 mL)로 추출하여, 합한 유기 추출물을 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시켜, 진공 중에서 농축시켰다. 조물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-50% EtOAc/헥산)로 정제하여, 17 (15.3 g, ~25% 벤질 알코올 함유)을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0821] (1R, 3S)-에틸 3-아미노사이클로헥산카르복실레이트 (18)의 형성

[0822] 에탄올 (3 mL) 중의 (1R, 3S)-에틸 3-(벤질옥시카르보닐아미노)사이클로헥산-카르복실레이트, 17, (14.0 g, 45.9 mmol)의 용액에, Pd/C (습윤, Degussa (2.4 g, 2.3 mmol))를 첨가하였다. 혼합물을 배기시킨 다음에, 질소 분위기 하에 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 얻어진 여과액을 진공 중에서 농축시켜, 오일을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다.

[0823] (1R, 3S)-에틸 3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-카르복실레이트 (19)의 형성

[0824] THF (60 mL) 중의 (1R, 3S)-에틸 3-아미노사이클로헥산카르복실레이트, 18, (5.1 g, 24.1 mmol) 및 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘 (6.0 g, 36.0 mmol)의 용액에, 다이아이소프로필에틸아민 (9.6 mL, 55.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 가열 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석하여, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-40% EtOAc/헥산 그래디언트)로 정제하여, 백색 고체로서의 (1R, 3S)-에틸 3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-카르복실레이트 6.7 g을 얻었다: LCMS RT = 3.1 (M+H) 302.2.

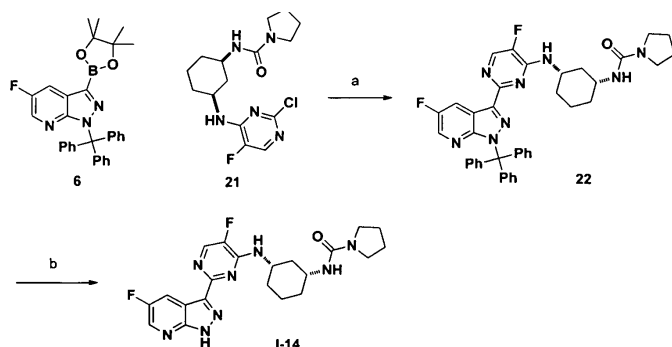
[0825] (1R,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카르복실산 (20)의 형성

[0826] THF (150 mL) 중의 (1*R*, 3*S*)-에틸 3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-카르복실레이트, 19, (20.0 g, 66.3 mmol)의 용액에, 물 100 ml 중의 LiOH 수화물 (8.3 g, 198.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 HCl (12 M 용액 16.6 mL, 198.8 mmol) 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기상을 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하여, 생성물 17.5 g을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 5.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.19 - 4.03 (m, 3H), 3.84 - 3.68 (m, 3H), 2.59 (ddd, *J* = 11.5, 8.2, 3.6 Hz, 2H), 2.38 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 6H), 1.99 - 1.76 (m, 5H), 1.63 - 1.34 (m, 6H), 1.32 - 1.15 (m, 4H).

[0827] *N*-((1*R*, 3*S*)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실)-피롤리딘-1-카르복스아미드 (21)의 형성

[0828] THF (200 mL) 중의 (1*R*, 3*S*)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-카르복실산, 20, (8.2 g, 30.0 mmol), (아지도(페녹시)포스포릴)옥시벤젠 (9.7 mL, 45.0 mmol) 및 트라이에틸아민 (5.8 mL, 42.0 mmol)의 용액을 질소 하에 15분간 탈가스하였다. 반응 혼합물을 30분간 85℃로 가열하였다. 반응 혼합물에 피롤리딘 (7.5 mL, 90.0 mmol)을 첨가하여, 반응물을 추가로 15분간 85℃로 가열하였다. 혼합물을 염수로 희석시켜, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 분리하여, MgSO₄로 건조시켰다. 진공 중에서 용매를 일부 제거한 후에 생성물을 여과에 의해 분리하였다 (6.25 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 5.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.09 (ddd, *J* = 26.9, 13.4, 5.6 Hz, 4H), 3.91 - 3.71 (m, 2H), 3.32 (t, *J* = 6.5 Hz, 7H), 2.45 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.08 (dd, *J* = 22.1, 12.0 Hz, 4H), 1.96- 1.82 (m, 9H), 1.54 (dd, *J* = 18.6, 8.5 Hz, 2H), 1.22 - 1.01 (m, 6H).

[0829] 합성 반응 도식 5: 화합물 1-14의 제조



[0830]

[0831] (a) X-phos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄, 2-MeTHF, 120℃; (b) Et₃SiH, TFA, CH₂Cl₂

[0832] *N*-((1*R*, 3*S*)-3-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1-트라이틸-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실)사이클로펜탄카르복스아미드 (22)의 형성

[0833] 2-메틸 THF (8 mL) 및 H₂O (0.8 mL) 중의 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-트라이틸-피라졸로[3,4-*b*]피리딘, 6, (0.178 g, 0.352 mmol) 및 *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]사이클로헥실]피롤리딘-1-카르복스아미드, 21, (0.100 g, 0.293 mmol)의 용액을 질소 기류 하에 30 분간 탈가스하였다. 혼합물에 1,5-다이페닐펜타-1,4-다이엔-3-온; 팔라듐 (0.007 g, 0.007 mmol), 다이사이클로헥실-[2-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐)페닐]포스판 (0.017 g, 0.035 mmol) 및 K₃PO₄ (0.249 g, 1.174 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 추가로 15분간 탈가스하였다. 반응 혼합물을 밀봉관에서 1시간 동안 115℃로 가열하였다. 수상을 제거하여, 유기상을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산 그래디언트)로 정제하여, 원하는 생성물 100 mg을 얻었다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (dd, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 3.7, 1.7 Hz, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 15H), 4.95 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 3.33 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H), 2.46 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.32 - 2.10 (m, 2H), 1.90 (dt, *J* = 13.8, 5.1 Hz, 5H), 1.55

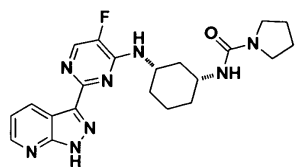
(dd, $J = 26.4, 12.8$ Hz, 1H), 1.14 (dd, $J = 24.5, 12.2$ Hz, 3H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 1.59 min, (M+H) 685.37.

[0834] *N*-((1*R*, 3*S*)-3-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실)사이클로펜탄카르복사미드 (I-14)의 형성

[0835] 다이클로로메탄 (5 mL) 중의 *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-플루오로-2-(5-플루오로-1-트라이틸-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]피롤리딘-1-카르복사미드, 22, (0.100 g, 0.146 mmol)의 용액에, 트라이에틸실란 (0.350 mL, 2.190 mmol), 이어서 트라이플루오로아세트산 (0.337 mL, 4.380 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 30 mL 및 포화 NaHCO_3 수용액으로 희석시켰다. 유기상을 염수로 세정하여, MgSO_4 로 건조시켜, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (12% MeOH 및 88% CH_2Cl_2)로 정제하여, 원하는 생성물 64 mg을 얻었다: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (dd, $J = 2.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.99 - 3.79 (m, 1H), 3.38 (d, $J = 3.2$ Hz, 4H), 3.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 5H), 1.78 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.32 - 1.04 (m, 4H), 0.92 (dd, $J = 21.7, 11.8$ Hz, 1H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.31 min, (M+H) 443.34.

[0836] 화합물 I-1, I-3, I-4, I-5, I-12, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-21, I-22, I-23, 및 I-25의 제조

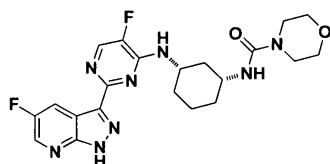
[0837] 하기 화합물을 화합물 I-14에 대하여 상술한 것과 유사한 방법으로 제조하였다.



[0838] (I-12)

[0839] *N*-((1*R*, 3*S*)-3-((5-플루오로-2-(1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)피롤리딘-1-카르복사미드

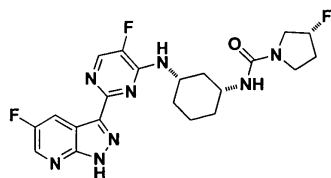
[0840] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 13.85 (s, 1H), 8.56 (dd, $J = 4.5, 1.6$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.1, 4.6$ Hz, 1H), 5.07 (t, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.89 - 3.69 (m, 1H), 3.35 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H), 2.77 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J = 29.5, 11.4$ Hz, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 5H), 1.44 (dd, $J = 26.4, 13.3$ Hz, 1H), 1.28 - 0.91 (m, 3H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.12 min (M+H) 425.67.



[0841] (I-21)

[0842] *N*-((1*R*, 3*S*)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)모르폴린-4-카르복사미드

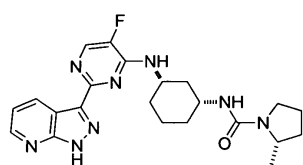
[0843] ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.46 (s, 1H), 8.30 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.81 (td, $J = 8.5, 4.2$ Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 3H), 3.40 - 3.33 (m, 3H), 3.31 (dd, $J = 3.3, 1.6$ Hz, 1H), 2.32 (t, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.16 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 2H), 1.66 - 1.36 (m, 2H), 1.35 - 1.11 (m, 2H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 1.76 min (M+H) 459.17.



(I-23)

(R)-3-플루오로-N-((1R, 3S)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)피롤리딘-1-카르복스아미드

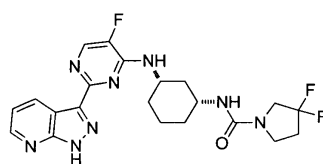
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.47 (s, 4H), 8.34 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 4H), 8.06 (t, *J* = 3.2 Hz, 4H), 5.37 - 5.11 (m, 4H), 4.16 (dd, *J* = 15.4, 7.6 Hz, 4H), 3.82 (td, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 4H), 3.65 (t, *J* = 12.9 Hz, 3H), 3.60 - 3.34 (m, 15H), 3.31 (dt, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 6H), 2.33 (t, *J* = 10.7 Hz, 4H), 2.26 - 2.07 (m, 9H), 1.95 (ddd, *J* = 15.0, 13.6, 9.2 Hz, 10H), 1.67 - 1.38 (m, 8H), 1.37 - 1.15 (m, 8H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 1.87 min (M+H) 461.68.



(I-15)

(S)-N-((1R, 3S)-3-((5-플루오로-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)-아미노)사이클로헥실)-2-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드

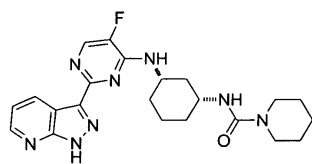
¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* = 4.8, 3.3 Hz, 2H), 8.48 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 3H), 5.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.90 - 3.70 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 3.01 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.20 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.01 - 1.67 (m, 5H), 1.55 - 1.20 (m, 5H), 1.05 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H).



(I-16)

3,3-다이플루오로-N-((1R, 3S)-3-((5-플루오로-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)피롤리딘-1-카르복스아미드

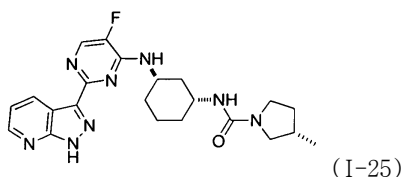
¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.62 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.35 (dd, *J* = 22.3, 14.9 Hz, 2H), 2.24 (d, *J* = 22.1 Hz, 2H), 2.09 - 1.16 (m, 7H).



(I-22)

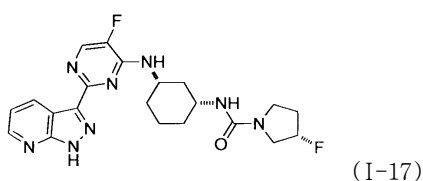
N-((1R, 3S)-3-((5-플루오로-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-사이클로헥실)피페리딘-1-카르복스아미드

¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 13.93 (s, 1H), 8.80 - 8.64 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 3H), 3.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.16 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.58 - 1.09 (m, 11H).



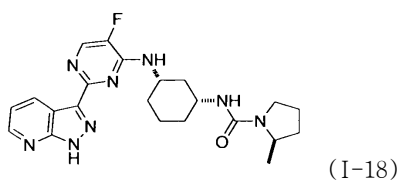
(S)-N-((1R, 3S)-3-((5-플루오로-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)-아미노)사이클로헥실)-3-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드

¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 13.86 (s, 1H), 8.83 - 8.69 (m, 1H), 8.58 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 8.29 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.06 - 1.72 (m, 5H), 1.54 - 1.12 (m, 6H), 0.98 (dd, *J* = 6.4, 3.5 Hz, 3H).



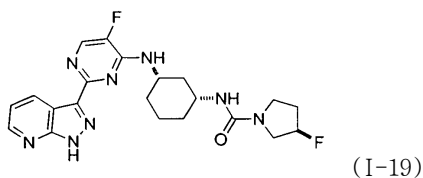
(S)-3-플루오로-N-((1R, 3S)-3-((5-플루오로-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)피롤리딘-1-카르복스아미드

LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 1.69 min (M+H) 443.53 [10-90%, 포름산, 5 min, C18/AcN]



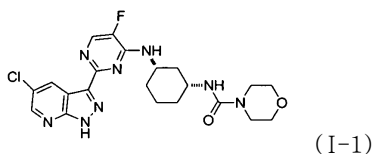
(R)-N-((1R, 3S)-3-((5-플루오로-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-2-메틸피롤리딘-1-카르복스아미드

LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 1.87 min (M+H) 439.56 [10-90%, 포름산, 5 min, C18/AcN]



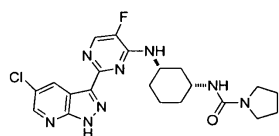
(R)-3-플루오로-N-((1R, 3S)-3-((5-플루오로-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)피롤리딘-1-카르복스아미드

LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 1.68 min (M+H) 443.53 [10-90%, 포름산, 5 min, C18/AcN]



N-((1R, 3S)-3-((2-(5-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)모르폴린-4-카르복스아미드

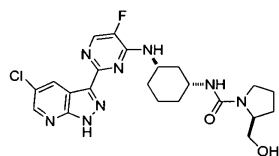
[0870] ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 4H), 3.35 (묻혀진 (buried) m, 4H), 2.38 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.03 (br m, 2H) 및 1.70 - 1.29 (복합 (complex) m, 4H) ppm; LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.3 min, (M+H) 475.56.14.



[0871] (I-3)

[0872] *N*-((1*R*, 3*S*)-3-((2-(5-클로로-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)피롤리딘-1-카르복사미드

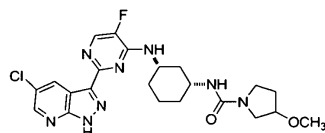
[0873] LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.52 min, (M+H) 459.61.



[0874] (I-4)

[0875] (*S*)-*N*-((1*R*, 3*S*)-3-((2-(5-클로로-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카르복사미드

[0876] LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.33 min, (M+H) 489.65.

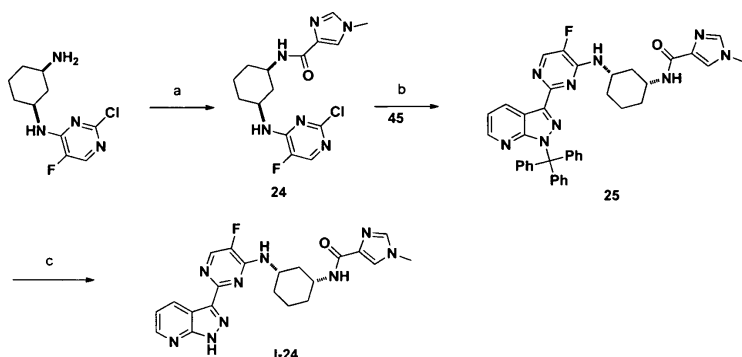


[0877] (I-5)

[0878] *N*-((1*R*, 3*S*)-3-((2-(5-클로로-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-3-메톡시피롤리딘-1-카르복사미드

[0879] LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.38 min, (M+H) 489.6.

[0880] 합성 반응 도식 6: 화합물 I-24의 제조



[0881]

[0882] (a) 1-메틸이미다졸-4-카르복실산, HATU, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF (b) 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-트라이틸-피라졸로[5,4-*b*]피리딘 (45), X-phos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, K_3PO_4 , 2-MeTHF, 120°C; (c) Et_3SiH , TFA, CH_2Cl_2

[0883] *N*-((1*R*, 3*S*)-3-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-카르복사미드 (24)의 형성

[0884] 실온에서 THF (0.009 mL) 중의 1-메틸이미다졸-4-카르복실산 (0.113 g, 0.899 mmol) 및 HATU (0.342 g, 0.899 mmol)의 용액에, (1*S*, 3*R*)-*N*-(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)사이클로헥산-1,3-다이아민 (0.200 g, 0.817 mmol), 이어서 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.214 mL, 1.226 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기상을 염수 (20 mL)로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 50-100% 아세트산에틸)로 정제하여, 원하는 생성물을 얻었다: LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 1.67 min (M+H) = 353.44.

[0885] *N*-((1*R*, 3*S*)-3-((5-플루오로-2-(1-트라이틸-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-카르복사미드 (25)의 형성

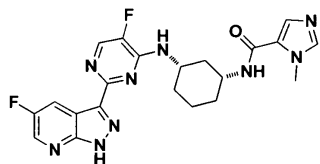
[0886] 2-Me-THF (7.1 mL) 및 물 (1.4 mL) 중의 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-트라이틸-피라졸로[5,4-*b*]피리딘, 45, (0.259 g, 0.532 mmol) 및 *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]사이클로헥실]-1-메틸-이미다졸-4-카르복사미드, 24, (0.150 g, 0.425 mmol)의 용액에, K₃PO₄ (0.316 g, 1.488 mmol)를 첨가하였다. 용액을 질소류 하에 10분간 탈가스하였다. Pd₂(dba)₃ (0.027 g, 0.030 mmol) 및 다이사이클로헥실-[2-(2,4,6-트리아이소프로필페닐)-페닐]포스판 (0.030 g, 0.064 mmol)을 첨가하여, 용액을 다시 질소류 하에 탈가스하였다. 반응관을 밀봉시켜, 2시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 물 (10 mL)로 희석하였다. 유기상을 아세트산에틸로 추출하여, 염수 (10 mL)로 세정하였다. 조잔류물을 황산나트륨으로 건조시켜, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (아세트산에틸 중의 0-7% MeOH [2N NH₃])로 정제하여, 원하는 화합물을 얻었다: LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT= 2.78 min (M+H) = 678.73.

[0887] *N*-((1*R*, 3*S*)-3-((5-플루오로-2-(1-트라이틸-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-카르복사미드 (I-24)의 형성

[0888] 실온에서 다이클로로메탄 (6.90 mL) 중의 *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-플루오로-2-(1-트라이틸-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-1-메틸-이미다졸-4-카르복사미드, 25, (0.235 g, 0.347 mmol)의 용액에, Et₃SiH (1.661 mL, 10.40 mmol), 이어서 TFA (0.401 mL, 5.200 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 다이클로로메탄으로 희석시켜, 포화 Na₂CO₃ 수용액으로 켄칭 (quenching)하였다. 유기상을 아세트산에틸로 추출하여, 염수 (10 mL)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 진공 중에서 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 크로마토그래피 (아세트산에틸 중의 0-7% MeOH [2N NH₃])로 정제하여, 원하는 생성물을 얻었다: LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 1.46 min (M+H) = 436.62.

[0889] 화합물 I-27의 제조

[0890] 하기 화합물을 화합물 I-24에 대하여 상술한 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

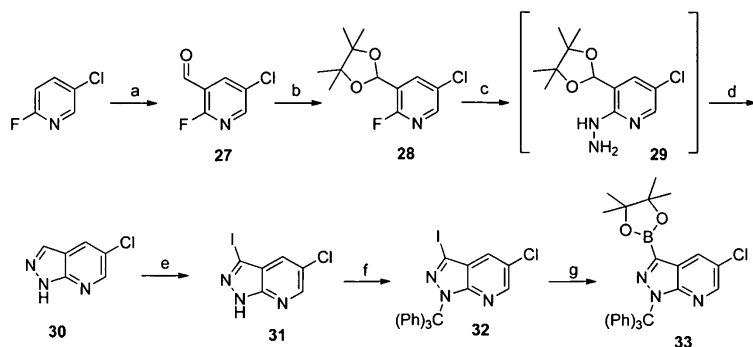


(I-27)

[0892] *N*-((1*R*, 3*S*)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르복사미드

[0893] LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 1.61 min (M+H) 454.34.

[0894] 합성 반응 도식 7



[0895]

[0896] (a) i: 다이아이소프로필아민, *n*-부틸리튬, THF, -78°C , 그 다음에 ii: 모르폴린-4-카르보알데히드; (b) 피나콜, *p*TsOH, 톨루엔, 환류; (c) 하이드라진, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, *i*PrOH, 60°C ; (d) 6N HCl, EtOH, 45°C ; (e) NIS, DCE, 60°C ; (f) 트라이틸-Cl, Na_2CO_3 , DMF; (g) 비스(피나콜라토보란), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$, KOAc, DMF

[0897]

5-클로로-2-플루오로니코틴알데히드 (27)의 형성

[0898]

5분간에 걸쳐서 THF (100 mL) 중의 다이아이소프로필아민 (12.8 mL, 91.2 mmol)의 냉각 (0°C) 용액에, 부틸리튬 (2.5 M 31.9 mL, 79.8 mmol)을 첨가하였다. 5분 후에, 반응물을 -78°C 로 15분간 냉각시켰다. 그 다음에, 5-클로로-2-플루오로-피리딘 (10.0 g, 76.0 mmol)을 5분간에 걸쳐서 서서히 첨가하였다. 반응물을 추가로 1.5시간 동안 -78°C 로 유지시켰다. 그 다음에, 모르폴린-4-카르보알데히드 (17.5 g, 152.1 mmol)를 신속하게 첨가하였다. 혼합물을 추가로 2분간 교반하고, 10% 시트르산으로 쉐킹하여, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. pH를 추가의 시트르산 용액으로 5 내지 6으로 조절하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (3 x 200 mL)로 추출하여, 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 0-25% EtOAc-헥산, 그라데이션트 용리)에 의해 황백색 결정성 고체 (8.95 g, 74% 수율)로서의 원하는 생성물을 얻었다. LC-MS는 원하는 생성물에 대한 질량 및 대응 수화물을 나타낸다: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.41 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H) 및 8.25 (dd, $J = 2.7, 7.8$ Hz, 1H) ppm; LC/MS 그라데이션트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.45 min, (M+H) 159.91.

[0899]

5-클로로-2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)피리딘 (28)의 형성

[0900]

딘스탁 트랩 (Dean-Stark trap)이 장착된 플라스크에, 톨루엔 (250 mL) 중의 5-클로로-2-플루오로니코틴알데히드, 27, (8.95 g, 56.10 mmol) 및 2,3-다이메틸부탄-2,3-다이올 (8.00 g, 67.70 mmol) 및 *p*-톨루엔 설폰산 일수화물 (0.54 g, 2.81 mmol)의 용액을 주입하여, 3시간 동안 가열하여 격렬하게 환류시켰다. 혼합물을 냉각시켜, EtOAc로 희석하여, NaHCO_3 (2 x) 및 염수 (1 x)로 세정하였다. 유기상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 실리카 플러그를 통해 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 정지 시에 결정성 고체가 형성되었다 (14.47g): ^1H NMR (300.0 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 2.7, 7.8$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 1.33 (s, 3H) 및 1.26 (s, 3H) ppm.

[0901]

5-클로로-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘 (30)의 형성

[0902]

아이소프로판올 (200 mL) 중의 5-클로로-2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)피리딘, 28, (14.5 g, 55.8 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (19.5 mL, 112.0 mmol)의 용액에, 하이드라진 (12.0 mL, 382.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 65°C 로 가열하였다. LC-MS는 원하는 하이드라진 화합물이 형성되고, 혼합물이 진공 중에서 농축되었음을 나타낸다. 조잔류물을 물 300 mL 및 EtOH 120 mL, 이어서 6N HCl 50 mL에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 45°C 로 가온시켰다. 일단 LC-MS가 반응 완료를 나타낸다면, 혼합물을 6N NaOH로 중화시켜, pH를 8로 조절하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 휘발성 EtOH를 제거하여, EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 실리카 플러그를 통해 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 10% 아세토니트릴 수용액으로 트리투레이션 (trituration)하여, 원하는 생성물 (6.15g, 72

% 수율, NMR에 의한 ~90% 순도): ^1H NMR (300.0 MHz, CDCl_3) δ 11.43 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H) 및 8.08 (s, 1H) ppm; LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.05 min (M+H) 153.91.

[0903] 5-클로로-3-요오도-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘 (31)의 형성

[0904] DCE 중의 5-클로로-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘, 30, (6.15 g, 40.10 mmol) 및 *N*-요오도석신이미드 (9.46 g, 42.1 mmol)의 혼합물을 하룻밤 동안 50°C로 가열하였다. 16시간 후에, 반응물을 실온으로 냉각시켜, 밤새 48시간 동안 교반하였다. 추가의 0.20 당량의 *N*-요오도석신이미드 (1.80 g, 8.01 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 하룻밤 동안 가열하였다. 그 다음에, 혼합물을 냉각시키고, Et_2O 로 희석시켜, NaHCO_3 수용액, 티오황산나트륨 용액, 물 및 염수로 세정하였다. 초기 수성 위시를 다시 EtOAc 로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 실리카를 통해 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 고체를 최소량의 다이클로로메탄 및 Et_2O 로 트리투레이션하여, 다음 반응에서 사용하기에 충분한 순도의, 황백색 고체 (2.02 g, 96% 수율)로서의 원하는 생성물을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.28 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H) 및 7.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H) ppm; LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.76 min, (M+H) 280.06.

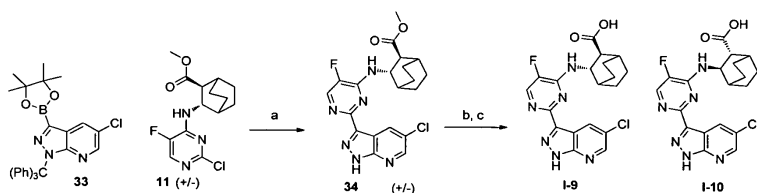
[0905] 5-클로로-3-요오도-1-트라이틸-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘 (32)의 형성

[0906] *N,N*-다이메틸포름아미드 (200 mL) 중의 5-클로로-3-요오도-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘, 31, (11.6 g, 38.5 mmol), 및 Na_2CO_3 (12.2 g, 115 mmol)의 교반 혼합물에, 트라이틸 클로라이드 (11.8 g, 42.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 16시간 후에, 추가의 트라이틸 클로라이드 (1.61 g, 5.78 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 45분간 60°C로 가열하였다. 혼합물을 냉각시켜, Et_2O 로 희석시키고, 물 (2x), 염수 (2x)로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 0-40% EtOAc -헥산, 그래디언트 용리)에 의해, 무색 물질로서의 원하는 생성물을 얻어, 추가로 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 100% DCM, 등용매 용리)로 정제하였다: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H) 및 7.23 - 7.18 (m, 15H) ppm.

[0907] 5-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-트라이틸-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘 (33)의 형성

[0908] 건조 플라스크에, 5-클로로-3-요오도-1-트라이틸-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘, 32, (3.00 g, 5.75 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란 (1.90 g, 7.48 mmol) 및 아세트산칼륨 (2.26 g, 23.0 mmol)을 주입하고, DMF (50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 기류로 30분간 탈가스하였다. 그 다음에, $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0.14 g, 0.17 mmol)를 첨가하여, 용기를 밀봉시켜, 16시간 동안 90°C로 가열하였다. 혼합물을 냉각시켜, Et_2O 450 mL로 희석시켰다. 유기층을 물 (3 x) 및 염수 (2 x)로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시켜, 약한 진공 하에 얇은 중성 알루미늄층을 통해 여과하였다. 얻어진 투명한 황색 용액을 진공 중에서 농축시켜, 후속 커플링 반응에 사용하기에 충분한 순도 (공업용)의 원하는 조생성물을 얻었다: LCMS RT = 2.76 min (M+H) 440.43.

[0909] 합성 반응 도식 8: 화합물 I-9 및 I-10의 제조



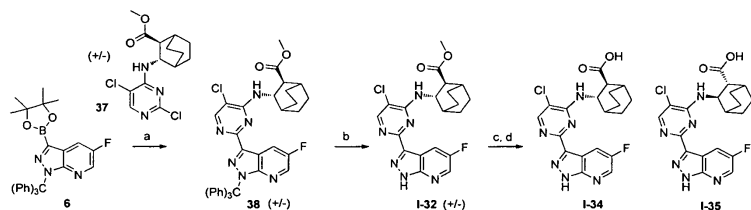
[0910]

[0911] (a) i. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, X-Phos, K_3PO_4 , $\text{MeTHF-H}_2\text{O}$, 125°C, ii. Et_3SiH , TFA, DCM, 0°C; (b) NaOH, THF-MeOH- H_2O ; (c) 키랄 SFC 분리.

- [0912] (+/-)-트랜스-(2,3)-메틸 3-((2-(5-클로로-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (34)의 형성
- [0913] 물 (1.5 mL) 및 2-Me-THF (8.5 mL) 중의 라세믹 메틸 트랜스-(7,8)-7-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]바이사이클로[2.2.2]옥탄-8-카르복실레이트, 11, (0.30 g, 0.96 mmol) 및 5-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-트라이틸-피라졸로[3,4-*b*]피리딘, 33, (0.75 g, 1.43 mmol) 및 K₃PO₄ (0.64 g, 3.00 mmol)의 혼합물을 5 내지 10분간 질소 기류로 탈가스하였다. 그 다음에, X-Phos (0.05 g, 0.10 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (0.02 g, 0.02 mmol)를 첨가하여, 용기를 밀봉시켜, 25분간 마이크로파 조사를 통해 120℃로 가열하였다. 실온으로 냉각한 후에, 유기층을 분리하여, 진공 중에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 0-100% EtOAc-헥산, 그래디언트 용리)에 의해, 출발 클로로피리미딘, 11로 오염된 원하는 생성물 (280 mg 배합량)을 얻었다. 이러한 물질을 추가의 정제없이 탈보호 단계로 진행시켰다: LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 3.84 min, (M+H) 673.55.
- [0914] 실온에서 CH₂Cl₂ (5 mL) 중의 조생성물 (280 mg)의 용액에, Et₃SiH (2.0 mL, 12.5 mmol) 및 TFA (2.0 mL, 26.0 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후에, 용액을 EtOAc로 희석하여, 진공 중에서 농축시켰다. 주의깊은 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 0-20 % MeOH- CH₂Cl₂, 그래디언트 용리)에 의해, 원하는 생성물 77 mg을 얻었다: ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.93 - 1.42 (m, 8H), 1.20 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.52 min, (M+H) 431.69.
- [0915] (+/-) 트랜스-(2*S*, 3*S*)-3-((2-(5-클로로-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실산의 형성
- [0916] THF (0.75 mL) 및 MeOH (0.25 mL) 중의 (+/-)-트랜스-(2,3)-메틸 3-((2-(5-클로로-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트, 34, (0.06 g, 0.13 mmol)의 용액에, NaOH (2 M 0.25 mL, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH (2 mL)로 희석하고, 2N HCl (0.251 mL)로 중화하여, 진공 중에서 농축시켰다. 산성화 시에 형성된 백색 고체를 반복적으로 최소량의 물로 트리투레이션하여, 비결정성 백색 고체로서의 원하는 생성물 (라세미 혼합물) 52 mg을 얻었다: ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.91 - 1.47 (m, 8H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.23 min, (M+H) 417.28.
- [0917] 키랄 SFC를 이용한 라세미 혼합물의 분리: 키랄팍 (Chiralpak) IC 상의 30% MeOH, 70% CO₂ (DEA 변성제)에 의해, 개별 거울상 이성질체, I-9 및 I-10을 얻었다.
- [0918] (2*R*, 3*R*)-3-((2-(5-클로로-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)-아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실산 (I-10)
- [0919] 고속 용리 거울상 이성질체: 키랄팍 IC (4.6 x 250) 상의 30% MeOH, 70% CO₂ (5 mL/min, DEA 개질제), R_t = 3.93 min.
- [0920] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.96 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.96 - 1.45 (m, 7H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.24 min (M+H) 417.08.
- [0921] (2*S*, 3*S*)-3-((2-(5-클로로-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)-아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실산 (I-9)
- [0922] 저속 용리 거울상 이성질체: 키랄팍 IC (4.6 x 250) 상의 30% MeOH 70% CO₂ (5 mL/min, DEA 개질제), RT = 4.53 min.
- [0923] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.96 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.04 (d, *J*

= 6.9 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.96 - 1.45 (m, 7H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.24 min (M+H) 417.33.

[0924] 합성 반응 도식 9: 화합물 I-32, I-34 및 I-35의 제조



[0925]

[0926] (a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_3PO_4 , THF- H_2O , 90°C; (b) Et_3SiH , TFA, DCM, 0°C; (c) NaOH, THF-MeOH- H_2O ; (d) 키랄 SFC 분리.

[0927] (+/-)-트랜스-(2,3)-메틸 3-((5-클로로-2-(5-플루오로-1-트라이틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (38)의 형성

[0928] 물 (2.5 mL) 및 THF (10.00 mL) 중의 (+/-)-트랜스-(2,3)-메틸 3-((5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트, 37, (0.50 g, 1.51 mmol) 및 K_3PO_4 (0.96 g, 4.54 mmol)의 용액을 질소 기류로 15분간 탈가스하였다. 그 다음에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-트라이틸-피라졸로[3,4-b]피리딘, 6, (0.84 g, 1.67 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 추가로 15분간 탈가스하였다. 그 다음에, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.09 g, 0.08 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 용기를 밀봉시켜, 90°C로 가열하였다. 2.5시간 후에, 추가의 0.1 당량의 보로네이트, 6을 첨가하여, 혼합물을 추가로 30분간 가열하였다. 냉각 용액을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , DCM 중의 0-35% EtOAc)에 의해, 다음 반응에서 사용하기에 충분히 순수한 원하는 생성물 (0.85 g, 83% 수율)을 얻었다: LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 3.85 min, (M+H) 673.27.

[0929] (+/-)-트랜스-(2,3)-메틸 3-((5-클로로-2-(5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (I-32)의 형성

[0930] 실온에서 CH_2Cl_2 (42.5 mL) 중의 (+/-)-트랜스-(2,3)-메틸 3-((5-클로로-2-(5-플루오로-1-트라이틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트, 38, (0.85 g, 1.26 mmol)의 용액에, Et_3SiH (1.00 mL, 6.32 mmol), 이어서 트라이플루오로아세트산 (0.97 mL, 12.60 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. LC-MS로 추적컨대, 반응을 완료한 후에, 용액을 진공 중에서 농축시켰다. 주의깊은 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 0-7 % MeOH- CH_2Cl_2 , 그래디언트 용리)에 의해, 원하는 생성물 (373 mg, 66% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.66 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 5.05 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.96 - 1.79 (m, 3H), 1.77 - 1.61 (m, 3H), 1.61 - 1.45 (m, 2H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.55 min, (M+H) 431.14.

[0931] (+/-)-트랜스-(2,3)-3-((5-클로로-2-(5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실산의 형성

[0932] 실온에서 16시간 동안 THF (5.4 mL) 및 MeOH (1.8 mL) 중의 라세믹-트랜스-(2,3)-메틸 3-((5-클로로-2-(5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트, I-32, (0.31 g, 0.72 mmol)의 용액을 NaOH (2 M 1.80 mL, 3.60 mmol)로 처리하였다. 반응물을 물 5 내지 7 mL로 희석시키고, 농축시켜, 유기 용매를 제거하고, MBTE (2x)로 추출하여, 중성 유기물을 제거하였다. 혼합물을 6N HCl로 pH 6으로 산성화하여, EtOAc로 수회 추출하였다. 유상 (milky) 유기층을 아세트니트릴 및 CH_2Cl_2 로 희석시킨 다음에, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 고체를 아세트니트릴에 현탁시키고, 진공 중에서 2회 농축시켜, 황백색 비결정성 고체로서의 원하는 생성물 (280 mg, 90% 수율)을 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.67 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.05 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 6.6 Hz,

1H), 2.15 (s, 1H), 2.03 - 1.79 (m, 4H), 1.79 - 1.62 (m, 3H), 1.62 - 1.45 (m, 2H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT= 2.28 min, (M+H) 417.09.

[0933] 키랄 SFC 크로마토그래프 분해를 이용한 라세미 혼합물의 분리: 키랄팩 IC (10 x 250) 상의 20% MeOH, 80% CO₂ (10 mL/min)에 의해, 개별 거울상 이성질체를 얻었다.

[0934] (2S, 3S)-3-((5-클로로-2-(5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실산 (I-34)

[0935] 고속 용리 거울상 이성질체: 키랄팩 IC (10 x 250) 상의 20% MeOH, 80% CO₂ (10 mL/min), RT= 8.18 min.

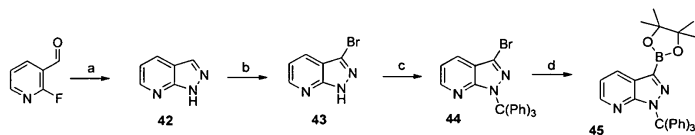
[0936] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.13 - 4.98 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.11 (브로드 s, 1H), 2.05 - 1.82 (m, *J* = 36.5 Hz, 3H), 1.82 - 1.44 (m, 4H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.27 min (M+H) 417.09.

[0937] (2R, 3R)-3-((5-클로로-2-(5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실산 (I-35)

[0938] 저속 용리 거울상 이성질체: 키랄팩 IC (10 x 250) 상의 20% MeOH, 80% CO₂ (10 mL/min), RT= 9.56 min.

[0939] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.18 - 4.99 (m, 1H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.07 - 1.82 (m, 3H), 1.81 - 1.45 (m, 4H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.27 min (M+H) 417.09.

[0940] 합성 반응 도식 10



[0941]

[0942] (a) 하이드라진 수화물, 에탄올 80℃; (b) NBS, DMF; (c) 트리이틸-Cl, NaH, DMF, 0℃; (d) 비스(피나콜라토보란), Pd(dppf)₂Cl₂, KOAc, DMF

[0943] 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (42)의 형성

[0944] 하이드라진 수화물 (64%, 0.29 L, 5.99 mol 하이드라진, 3 eq)을 1시간에 걸쳐서 EtOH (600 mL) 중의 2-플루오로피리딘-3-카르복실알데히드 (0.25 kg, 1.99 mol)의 용액에 적가하였다. 첨가 시에, 걸쭉한 현탁액이 형성되어, 첨가 완료에 이르러 투명한 적색 용액으로 되었다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O/포화 NaHCO₃ 수용액 (1/1 혼합물, 600 mL)으로 켄칭하여, EtOAc (2x 800 mL, 1x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (400 mL)로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시켜, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 고체를 헵탄 (3x 800 mL)으로 세정하여, 감압 하에 건조시켜, 헵탄으로 2회 스트리핑하였다. 생성물 (214 g, 90% 수율)을 담황색 고체로서 얻었다: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.65-8.64 (m, 1H); 8.14-8.10 (m, 2H); 7.17-7.12(m, 1H) ppm.

[0945] 3-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (43)의 형성

[0946] 1시간에 걸쳐서 DMF (2 L) 중의 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘, 42, (0.21 kg, 1.79 mol)의 용액에, NBS (0.34 kg, 1.07 eq)를 조금씩 첨가하였다. 온도가 첨가 시에 44℃에 이르렀다. 반응 혼합물을 40분간 교반하였다. 빙수 (총 체적 3L)를 첨가하여, 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 생성물을 H₂O (3 x 2L)로 세정하여, 3일간에 걸쳐서 여과기에 두었다. 생성물을 헵탄 (1x)으로 세정하여, EtOAc (4 L)에 용해시켰다. 수상을 분리하여, 잔류 유기층을 염수로 세정하고, 농축 건조시켜, 담황색 고체로서의 생성물 (229 g, 65% 수율)을 얻었다: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.71-8.64 (m, 1H); 8.08-8.02 (m, 1H); 7.30-7.24 m, 1H) ppm.

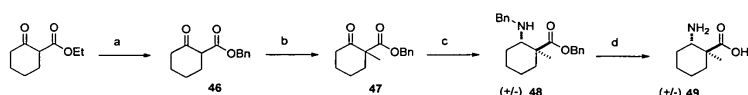
[0947] 3-브로모-1-트라이틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (44)의 형성

[0948] DMF (2.2 L) 중의 3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘, 43, (0.23 kg, 1.16 mmol)의 용액에, 트라이틸 클로라이드 (0.34 kg, 1.21 mol, 1.05 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 빙염욕으로 <0℃로 냉각시켜, 60% NaH (60% 현탁액 0.05 kg, 1.35 mol, 1.17 eq)를 1시간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 첨가 시에 온도는 5℃를 초과하지 않았다. 첨가 완료 후에, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온에 이르게 하였다. 얼음 (2 L) 및 H₂O (1 L)를 첨가하여, 반응 혼합물을 30분간 격렬하게 교반시켰다. 침전된 생성물을 여과에 의해 수집하여, H₂O (3 x 1.5L) 및 헵탄 (2x)으로 세정하였다. 생성물을 CH₂Cl₂ (2.5 L)에 용해시켜, 헵탄 (1.5 L)으로 희석시켰다. 용액을 실리카 겔 (1.5 kg)을 통해 여과하여, 50% CH₂Cl₂/헵탄으로 용리시켰다. 생성물 함유 분획을 모아서, 진공 중에서 소량으로 농축시켰다. 현탁액을 냉각시켜, 생성물을 여과에 의해 수집하여, 헵탄 (3x) 및 TBME (1x)로 세정하였다. 감압 하에 건조시킨 후에, 생성물 (369 g, 72% 수율)을 황색 고체로서 분리하였다: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.30-8.26 (m, 1H); 7.91-7.88 (m, 1H); 7.34-7.18 (m, 15H); 7.10-7.04 (m, 1H) ppm.

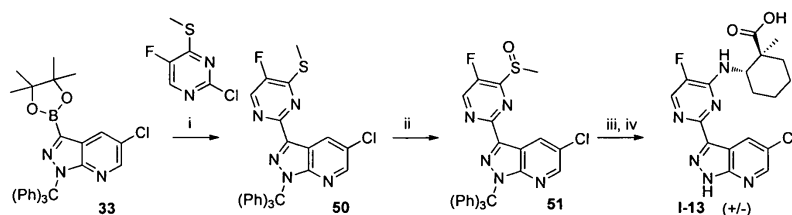
[0949] 3-브로모-1-트라이틸-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘 (45)의 형성

[0950] DMF (250 mL) 중의 3-브로모-5-플루오로-1-트라이틸-피라졸로[3,4-*b*]피리딘, 44, (16.86 g, 36.79 mmol), KOAc (10.83 g, 110.4 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란 (14.01 g, 55.18 mmol)의 용액을 질소 기류 하에 40분간 탈가스하였다. 혼합물에 Pd(dppf)₂Cl₂ (3.00 g, 3.68 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90분간 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 플로리실 및 셀라이트의 패드를 통해 여과시켰다. 여과액을 에테르 및 염수로 희석시켰다. 유기상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 생성물을 고진공 펌프에서 3일간 건조시켰다. 생성물에 Et₂O 200 mL를 첨가하여, 혼합물을 교반하여 여과시켰다. 여과액을 진공 중에서 농축시켰다. 조잔류물을 헥산 150 mL로 희석시켜, 현탁액을 3시간 교반하여, 여과시키고, 진공 중에서 농축시켜, 원하는 생성물 12.6 g을 얻었다.

[0951] 합성 반응 도식 11: 화합물 I-13의 제조



[0952]



[0953]

[0954] (a) 벤질 알코올, 톨루엔, 4 옹스트룀 시브 (sieve), 환류 (b) NaH, MeI, DMF (c) 벤질아민, TiCl₄, CH₂Cl₂, 그 다음에 NaCNBH₃, MeOH, 0℃ (d) H₂, Pd-C, MeOH (i) Pd₂(dba)₃, X-Phos, K₃PO₄, MeTHF-H₂O, 125℃; (ii) mCPBA, CH₂Cl₂, 0℃; (iii) 49, Na₂CO₃, CH₃CN-THF, 135℃; (iv) Et₃SiH, TFA, CH₂Cl₂, 0℃.

[0955] 트랜스-2-아미노-1-알킬-사이클로헥산카르복실산의 합성에 대한 일반적인 방법은 상기 반응 도식에 나타나 있다.

[0956] 화합물 46을 문헌 [Matsuo, J. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* 2007, 18, 1906-1910]에 기재된 문헌 절차에 따라 제조하였다.

[0957] 벤질 1-메틸-2-옥소사이클로헥산카르복실레이트 (47)의 형성

[0958] 이러한 화합물을 문헌 [(a) Hayashi, Y.; Shoji, M.; Kishida, S. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 681-685. (Winfield, C. J.; Al-Mahrizy, Z.; Gravestock, M.; Bugg, T. D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 3277]에 기재된 문헌 절차에 따라 제조하였다.

[0959] (+/-) 트랜스-벤질 2-(벤질아미노)-1-메틸사이클로헥산카르복실레이트 (48)의 형성

[0960] 실온에서 다이클로로메탄 (10.0 mL) 중의 벤질 1-메틸-2-옥소-사이클로헥산카르복실레이트, 47, (0.50 g, 2.03

mmol) 및 벤질아민 (0.63 mL, 5.75 mmol)의 용액에, TiCl_4 (1 M 용액 1.93 mL, 1.93 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시켜, MeOH 중의 NaBH_3CN (0.21 g, 3.34 mmol)의 용액을 3분간에 걸쳐서 적가하였다. 15분 후에, 용액을 실온으로 가온시켜, 추가로 45분간 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 1M NaOH 10 mL로 켄칭하였다. 혼합물을 Et₂O로 분배하여, 수층을 Et₂O (2 x) 및 EtOAc (1 x)로 수회 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO_4 로 건조시켜, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 0-50% EtOAc-헥산 그라디언트 용리) 및 주성분 분리에 의해, 단일 라세믹 트랜스 이성질체로서의 원하는 생성물 (320 mg)을 얻었다: ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.34 - 7.16 (m, 10H), 5.07 (dd, J = 12.4, 31.2 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.74 - 1.57 (m, 3H), 1.52 - 1.25 (m, 4H) 및 1.20 (s, 3H) ppm.

[0961] (+/-)-트랜스-2-아미노-1-메틸사이클로헥산카르복실산 (49)의 형성

[0962] MeOH (12.8 mL) 중의 라세믹 트랜스-벤질 (1S, 2S)-2-(벤질아미노)-1-에틸-사이클로헥산카르복실레이트, 48, (0.32 g, 0.91 mmol)의 용액에, Pd (탄소에 담지된 5% Pd, 0.07 g)를 첨가하였다. 용액을 탈가스하여, 344.7 kPa (50 PSI) H_2 분위기 (Parr 셰이커) 하에 하룻밤 동안 두었다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시켜, 여과액을 MeOH로 린스하였다. 모액을 아세토니트릴 공비 혼합물 (2 x)로 농축시켜, 잔류 MeOH를 제거하여, 원하는 생성물 (162 mg)을 얻었다: ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 3.22 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.57 - 1.23 (m, 5H) 및 1.17 (s, 3H) ppm.

[0963] 5-클로로-3-(5-플루오로-4-(메틸티오)피리미딘-2-일)-1-트라이틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (50)의 형성

[0964] 물 (1.5 mL) 및 2-Me-THF (7.5 mL) 중의 2-클로로-5-플루오로-4-메틸설파닐-피리미딘 (0.26 g, 1.44 mmol) 및 5-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-트라이틸-피라졸로[3,4-b]피리딘, 33, (0.75 g, 1.44 mmol) 및 K_3PO_4 (0.96 g, 4.53 mmol)의 혼합물을 15분간 질소 버블링으로 탈가스하였다. 그 다음에, X-Phos (0.07 g, 0.14 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.03 g, 0.04 mmol)를 첨가하여, 용기를 밀봉시키고, 30분간 마이크로파 조사에 의해 125°C로 가열하였다. 실온으로 냉각한 후에, 물을 첨가하여, 혼합물을 에테르 및 2-Me-THF로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 0-100% EtOAc-헥산, 그라디언트 용리)에 의해, 원하는 생성물 230 mg을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다: LC/MS 그라디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 3.46 min (M+H) 538.01.

[0965] 5-클로로-3-(5-플루오로-4-(메틸설파닐)피리미딘-2-일)-1-트라이틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (51)의 형성

[0966] 0°C에서 CH_2Cl_2 중의 5-클로로-3-(5-플루오로-4-(메틸티오)피리미딘-2-일)-1-트라이틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘, 50, (0.078 g, 0.150 mmol)의 교반 용액에, mCPBA (0.036 g, 0.160 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 0°C로 유지하였다. 그 다음에, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석시키고, K_2CO_3 (2x)로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 농축시켜, 원하는 조생성물 78 mg을 얻어, 추가의 정제없이 진행시켰다: LC/MS 그라디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 1.62 min (M+H) 554.47.

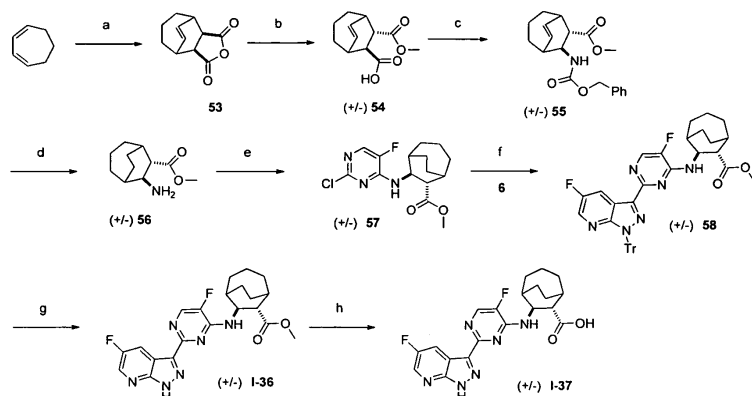
[0967] (+/-)-2-((2-(5-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-1-메틸사이클로헥산카르복실산 (I-13)의 형성

[0968] 건조 CH_3CN 및 THF 중의 조제의 5-클로로-3-(5-플루오로-4-(메틸설파닐)피리미딘-2-일)-1-트라이틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘, 51, (0.078 g, 0.140 mmol) 및 (1S, 2S)-2-아미노-1-메틸-사이클로헥산카르복실산, 49, (0.044 g, 0.280 mmol)와, Na_2CO_3 (0.059 g, 0.560 mmol)의 혼합물을 밀봉 바이알에서 135°C (30 min, 마이크로파 조사)로 가열하였다. 반응 혼합물을 소량의 2N HCl 및 물로 중화하여, 혼합물을 CH_2Cl_2 (3 x)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 농축시켜, 트라이틸 보호된 생성물 68 mg을 얻었다: LC/MS 그라디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 3.43 min (M+H) 647.67.

[0969] 0°C에서 상기 조생성물을 CH_2Cl_2 (3 mL)에 용해시켜, 30분간 트라이에틸실란 (0.75 mL, 4.70 mmol), 이어서 2,2,2-트라이플루오로아세트산 (0.75 mL, 9.70 mmol)으로 처리하였다. 용액을 진공 중에서 농축시켰다. 분취

용 HPLC에 의해, 원하는 생성물 16 mg을 얻었다: ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.96 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (br, 1H), 7.58 (br s, 1H), 5.08 - 4.88 (m, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.61 (m, 4H), 1.61 - 1.32 (m, 3H), 1.21 (s, 3H) ppm; LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.17 min (M+H) 405.01.

[0970] 합성 반응 도식 12: 화합물 I-36 및 I-37의 제조



[0971]

[0972] (a) 무수 말레산, 벤젠, 150℃; (b) 나트륨 메톡사이드, MeOH; (c) 클로로포름산에틸, Et_3N , THF 0℃, 1시간, 이어서 아자이드화나트륨, H_2O , 0℃, 2시간, 그 후에 벤질 알코올, Et_3N , CH_2Cl_2 ; (d) 수소, Pd/C, EtOAc; (e) 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘, THF, MeOH, 환류; (f) 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-트라이틸-1H-피콜로[2,3-b]피리딘 (6), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, XPhos, 물/2-메틸-THF, 120℃; (g) 트라이에틸실란, TFA, CH_2Cl_2 ; (h) LiOH, H_2O /THF, 85℃.

[0973] (다이-엑소)-4,5,6,7,8,8a-헥사하이드로-1H-4,8-에테노사이클로헵타[c]푸란-1,3(3aH)-다이온 (53)의 형성

[0974] 밀봉관 (Q관)에서 고체 무수 말레산 (4.73 g, 48.23 mmol)을 벤젠 (10 mL) 중의 사이클로헵타-1,3-다이엔 (5.00 g, 53.10 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 현탁액을 18시간 동안 150℃로 가열하여, 투명한 황색 용액을 얻었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 중에서 농축시켜, 황백색 고체로서의 원하는 생성물 9.3 g을 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 6.16 (dt, J = 9.1, 4.5 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.77 - 1.55 (m, 4H), 1.52 - 1.38 (m, 2H).

[0975] (+/-)-(엑소)-트랜스-7-(메톡시카르보닐)바이사이클로[3.2.2]논-8-엔-6-카르복실산 (54)의 형성

[0976] 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중의 25% W/W 용액 40.5 mL, 176.9 mmol)의 용액을 미분상 (다이-엑소)-4,5,6,7,8,8a-헥사하이드로-1H-4,8-에테노사이클로헵타[c]푸란-1,3(3aH)-다이온, 53, (8.5g, 44.2 mmol)에 첨가하여, 현탁액을 메탄올 (10 mL)로 희석하였다. 얻어진 현탁액을 실온에서 24시간 동안 격렬하게 교반하여, 걸쭉한 백색 현탁액을 얻었다. 현탁액을 0℃로 냉각시켰다. 냉각 현탁액을 얼음 위에서 냉각시키면서 물 (22 mL) 중의 진한 HCl (22.0 mL, 265.3 mmol)의 냉각 (0℃) 용액에 적가하였다. 적하 깔때기를 메탄올 (25 mL)로 세정하여, 용액을 HCl 용액에 적가하였다. 현탁액을 물 (500 mL)로 희석하여, 수상을 EtOAc (3x100 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/헥산)로 정제하여, 백색 고체로서의 원하는 생성물 7.5 g을 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.23 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.15 - 6.03 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 6.7, 4.7 Hz, 1H), 3.06 - 2.85 (m, 2H), 1.79 - 1.37 (m, 6H).

[0977] (+/-)-(엑소)-트랜스-메틸 9-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)바이사이클로[3.2.2]논-6-엔-8-카르복실레이트 (5)의 형성

[0978] 0℃에서 격렬하게 교반하면서, 클로로포름산에틸 (3.36 mL, 35.11 mmol)을 THF (100 mL) 중의 라세믹-(엑소)-트랜스-7-(메톡시카르보닐)바이사이클로[3.2.2]논-8-엔-6-카르복실산, 54, (7.50 g, 33.44 mmol) 및 Et_3N (6.39 mL, 45.81 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 백색 침전물이 형성되고, THF (50 mL)를 첨가하였다. 현탁액을 0

℃에서 1시간 동안 교반하였다. 0℃에서 물 (30 mL) 중의 아자이드화나트륨 (7.39 g, 113.70 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 물 (200 mL)을 첨가하였다. 수상을 EtOAc (3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하여, 진공 중에서 농축시켜, 투명한 오일로서의 아자이드 7.7 g을 얻었다. 조 아자이드를 벤젠 (80 mL)에 용해시켜, 2시간 동안 환류시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 진공 중에서 농축시켜, 걸쭉한 오일로서의 중간체 아이소시아네이트를 얻었다. 오일을 다이클로로메탄 (25 mL)에 용해시켜, 벤질 알코올 (3.90 mL, 37.69 mmol) 및 Et₃N (18.65 mL, 133.80 mmol)의 용액을 첨가하였다. 투명한 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하여, 진공 중에서 농축시켰다. 조생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-30% EtOAc/헥산)로 정제하여, 투명한 오일로서의 원하는 생성물 10.8 g을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (m, 5H), 6.16 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.98 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.75 (brs, 1H), 2.36-2.44 (m, 2H), 1.66 - 1.29 (m, 6H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 3.4 min (M+H) 330.17.

[0979] (+/-)-(엑소)-메틸 7-아미노바이사이클로[3.2.2]노난-6-카르복실레이트 (56)의 형성

[0980] Pd/C (1.65 g, 1.55 mmol, 10% Degussa 종류, 습윤)를 EtOAc (50 mL) 중의 라세믹-(엑소)-메틸 9-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)바이사이클로[3.2.2]노난-6-엔-8-카르복실레이트, 55 (10.0 g)의 질소 퍼징된 용액에 첨가하였다. 용액을 실온에서 18시간 동안 수소 분위기 (1 atm) 하에 유지시켰다. 얻어진 고체 현탁액을 다이클로로메탄 (100 mL)으로 희석시켜, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 패드를 다이클로로메탄 (3x50 mL)으로 철저히 세정하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켜, 원하는 생성물 5.7 g을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77 - 3.59 (m, 3H), 3.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.09 (dd, *J* = 7.4, 3.3 Hz, 1H), 1.85 - 1.33 (m, 11H).

[0981] (+/-)-메틸 7-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[3.2.2]노난-6-카르복실레이트 (57)의 형성

[0982] THF (20 mL) 및 MeOH (5 mL) 중의 라세믹-트랜스-메틸 7-아미노바이사이클로[3.2.2]노난-6-카르복실레이트, 56, (1.00 g, 5.07 mmol), 2,4-다이클로로-5-플루오로-피리미딘 (0.85 g, 5.07 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필 에틸아민 (1.94 mL, 11.15 mmol)의 용액을 2시간 동안 85℃로 가열하였다. 용매를 증발시켰다. 조생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0%-30% EtOAc/헥산 그래디언트)로 정제하여, 정치 시에 응고되는 오일로서의 원하는 생성물 1.2 g을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.77 - 1.38 (m, 8H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 3.43 min (M+H) 328.43.

[0983] (+/-)-트랜스-메틸 7-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1-트라이틸-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[3.2.2]노난-6-카르복실레이트 (58)의 형성

[0984] 2-MeTHF (4.0 mL) 및 H₂O (0.40 mL) 중의 라세믹 메틸 7-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[3.2.2]노난-6-카르복실레이트, 57, (0.20 g, 0.61 mmol), 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-트라이틸-피라졸로[3,4-*b*]피리딘, 6, (0.370 g, 0.732 mmol) 및 K₃PO₄ (0.39 g, 1.83 mmol)의 용액을 30분간 질소로 퍼징하였다. X-phos (0.035 g, 0.073 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (0.014 g, 0.015 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉관에서 3시간 동안 135℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 진공 중에서 농축시켰다. 조생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-30% EtOAc/헥산 그래디언트)로 정제하여, 백색 포말상 고체로서의 원하는 생성물 365 mg을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (dd, *J* = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.41 - 7.02 (m, 15H), 5.10 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.17 (d, *J* = 25.1 Hz, 1H), 1.95 - 1.50 (m, 10H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 3.09 min (M+H) 671.19.

[0985] (+/-)-메틸 7-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[3.2.2]노난-6-카르복실레이트 (I-36)의 형성

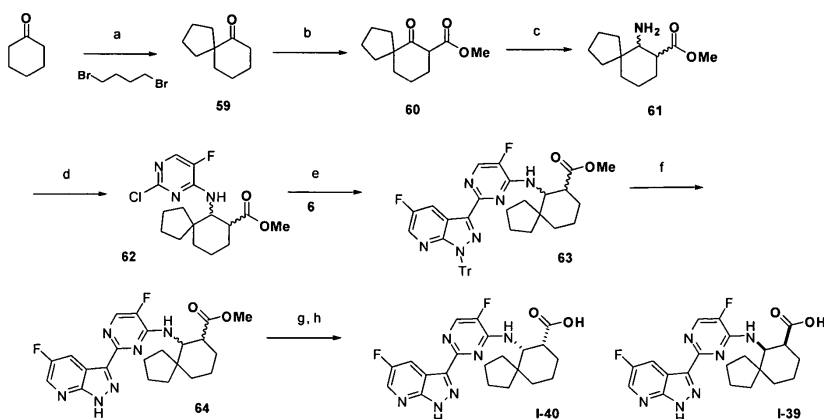
[0986] 트라이에틸실란 (0.434 mL, 2.721 mmol)을 다이클로로메탄 (20 mL) 중의 라세믹 메틸 7-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1-트라이틸-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[3.2.2]노난-6-카르복실레

이트, 58, (0.365 g, 0.544 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 (0.419 mL, 5.440 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 얻어진 황색 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하여, 진공 중에서 농축시켰다. 물 (10 mL) 및 포화 NaHCO₃ 수용액 (5 mL)을 첨가하여, 수층을 EtOAc (3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10-90% MeOH/CH₂Cl₂ 그라디언트)로 정제하여, 백색 포말상 고체로서의 원하는 생성물 178 mg을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.53(m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.58 (m, 9H); LC/MS 그라디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.74 min (M+H) 329.86.

[0987] (+/-)-7-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[3.2.2]노난-6-카르복실산 (I-37)의 형성

[0988] 수산화리튬 용액 (2N 용액 2.10 mL, 4.15 mmol)을 THF (7 mL) 중의 라세믹 메틸 7-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[3.2.2]노난-6-카르복실레이트, I-36, (0.18 g, 0.42 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 용액을 6시간 동안 85°C로 가열하여, 실온으로 냉각시켰다. 용액을 진공 중에서 농축시켜, 물 (5 mL)을 첨가하였다. 용액을 1N HCl로 서서히 중화시켜, 백색 침전물을 얻었다. 침전물을 여과하여, 물 (10 mL)로 세정하였다. 습윤 고체를 2일간 백색 분말로서의 원하는 생성물 112 mg으로 동결 건조시켰다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.11 - 1.54 (brm, 10H), 1.29 (m, 1H); LC/MS 그라디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.33 min (M+H) 415.44.

[0989] 합성 반응 도식 13: 화합물 I-38 (I-39 및 I-40)의 제조



[0990]

[0991] (a) KO^tBu, ^tBuOH, 벤젠, 120°C; (b) NaH, 탄산다이메틸, THF, 80°C; (c) NH₄OAc, NaCNBH₃, MeOH; (d) 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘, ⁱPr₂NEt, THF, 80°C; (e) 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-트라이틸-1H-피콜로[2,3-b]피리딘 (6), K₃PO₄, Pd₂(dba)₃, XPhos, 물/2-메틸-THF, 100°C; (f) Et₃SiH, TFA, CH₂Cl₂; (g) HCl, THF, 80°C; (h) 키랄 SFC 분리.

[0992] 스피로[4.5]데칸-6-온 (59)의 형성

[0993] ^t-BuOH (200 mL) 및 벤젠 (150 mL) 중의 칼륨 *tert*-부톡사이드 (45.7 g, 407.6 mmol)를 포함하는 플라스크에, 사이클로헥사논 (20.0 g, 203.8 mmol) 및 1,4-다이브로모부탄 (44.0 g, 203.8 mmol)을 첨가하였다. 용액을 6시간 동안 120°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, HCl (1N)로 중화하였다. 용액을 에테르로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시켜, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다: GCMS ES+ = 153.1.

[0994] 메틸 6-옥소스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트 (60)의 형성

[0995] THF (30 mL) 중의 NaH (4.73 g, 118.20 mmol)를 포함하는 플라스크에, 탄산다이메틸 (8.30 mL, 98.52 mmol)을

첨가하였다. 혼합물을 80℃로 가열하였다. 혼합물에 THF (25 mL) 중의 스피로[4.5]데칸-10-온, 59, (6.00 g, 39.41 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 6시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, AcOH로 가수분해하였다. 용매를 증발시켜, 조잔류물을 물로 희석하여, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 조물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-15% 에테르/헥산)로 정제하여, 라세미 혼합물로서의 표제 화합물을 얻었다: GCMS ES+ = 211.1.

[0996] 메틸 6-아미노스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트 (61)의 형성

[0997] MeOH (35 mL) 중의 메틸 6-옥소스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트, 60, (4.10 g, 19.50 mmol)을 포함하는 플라스크에, 아세트산암모늄 (10.52 g, 136.50 mmol) 및 NaCNBH₃ (1.47 g, 23.40 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. GCMS는 생성물 SM (Rt = 12.3 min, E+ = 211), 생성물 (Rt = 12.6 min, ES+ = 212 [주생성물] 및 Rt = 12.45 min, ES+ = 212 [부생성물])에로의 전환을 나타내었다. 용매를 증발시켜, HCl (1N)을 첨가하여, 수상을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 NaOH (6N)로 pH ~10로 중화시켰다. 수상을 EtOAc로 3회, 다이클로로메탄으로 2회 추출하여, Na₂SO₄로 건조시켜, 생성물 1.6 g을 얻었다.

[0998] 메틸 6-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트 (62)의 형성

[0999] THF (18.44 mL) 중의 메틸 6-아미노스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트, 61, (3.60 g, 10.22 mmol)을 포함하는 플라스크에, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (4.10 mL, 23.51 mmol)을 첨가하였다. 혼합물에 THF 중의 2,4-다이클로로-5-플루오로-피리미딘 (2.39 g, 14.31 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하여, 물, 이어서 염수로 세정하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-40% EtOAc/헥산 그라디언트)로 정제하여, 정치 시에 응고되는 황색 오일 2.0 g을 얻었다: LC/MS 그라디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 3.6 min (M+H) 343.2.

[1000] 63의 형성

[1001] 2-MeTHF (17 mL) 중의 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-트라이틸-피라졸로[3,4-b]피리딘, 6, (0.886 g, 1.756 mmol) 및 메틸 6-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트, 62, (0.500 g, 1.463 mmol)의 용액에, K₃PO₄ (0.777 g, 3.658 mmol) 및 H₂O (2.83 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 질소류 하에 5분간 탈가스하였다. 그 다음에 Pd₂(dba)₃ (0.094 g, 0.102 mmol) 및 x-Phos (0.105 g, 0.220 mmol)를 첨가하여, 용액을 다시 질소류 하에 탈가스하였다. 반응 혼합물을 밀봉시켜, 3시간 동안 100℃로 가열하였다. 용액을 물 및 EtOAc로 희석시키고, 수층을 EtOAc로 추출하여, 염수로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시켜, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (50-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다.

[1002] 메틸 6-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트 (64)의 형성

[1003] 다이클로로메탄 중의 63 (0.100 g, 0.146 mmol)의 용액에, 트라이에틸실란 (0.233 mL, 1.460 mmol), 이어서 트라이플루오로아세트산 (0.337 mL, 4.380 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여, 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (50-100% EtOAc/헥산 그라디언트)로 정제하였다: LC/MS 그라디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 3.16 min (M+H) 443.4.

[1004] (6*R*,7*R*)-6-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-피리미딘-4-일)아미노)스피로[4.5]데칸-7-카르복실산 (I-40) 및 (6*S*,7*S*)-6-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)스피로[4.5]데칸-7-카르복실산 (I-39)의 형성

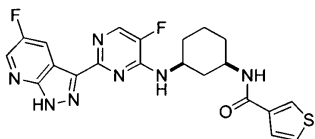
[1005] THF 중의 메틸 6-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트, 64, (0.500 g, 1.130 mmol)의 용액에, HCl (6N 용액 18.83 mL, 113.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여, 생성물을 분취용 HPLC, 이어서 SFC 키랄 분리로 정제하여, 시스-이성질체의 라세미 혼합물을 얻었다.

[1006] I-40에 대한 스펙트럼 데이터: ¹H NMR (MeOH-*d*₄) δ 8.6 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 5.2 (s, 1H), 3.0 (m, 1H),

1.3-2.0 (m, 14H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.79 min (M+H) 429.4.

[1007] I-39에 대한 스펙트럼 데이터: I-40에 대한 스펙트럼 데이터와 동일: ^1H NMR (MeOH-*d*4) δ 8.6 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 5.2 (s, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.3-2.0 (m, 14H); LC/MS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산 5 min, C18/ACN, RT = 2.75 min (M+H) 429.3.

[1008] 화합물 I-41, I-47, I-42 및 I-43의 제조

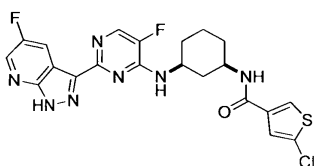


[1009]

[1010] *N*-((1*R*,3*S*)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)티오펜-3-카르복사미드 (I-41)의 형성

[1011] 상기 화합물을 화합물 I-24에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

[1012] LCMS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산, 5 min, C18/ACN, RT = 2.07 min, (M+H) 457.0.

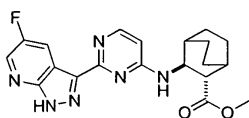


[1013]

[1014] 5-클로로-*N*-((1*R*,3*S*)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)티오펜-3-카르복사미드 (I-47)의 형성

[1015] 화합물을 화합물 I-24에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

[1016] LCMS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산, 5 min, C18/ACN, RT = 2.46 min, (M+H) 490.3.

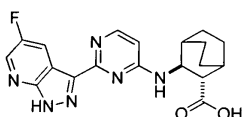


[1017]

[1018] (+/-)-트랜스-메틸-3-((2-(5-플루오로-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (I-42)의 형성

[1019] 상기 화합물을 화합물 I-32에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

[1020] ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.71 (s, 1H), 8.62 - 8.45 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.44 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.61 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 2.01 - 1.39 (m, 8H).; LCMS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산, 5 min, C18/ACN, RT = 2.33, (M+H) 397.06.



[1021]

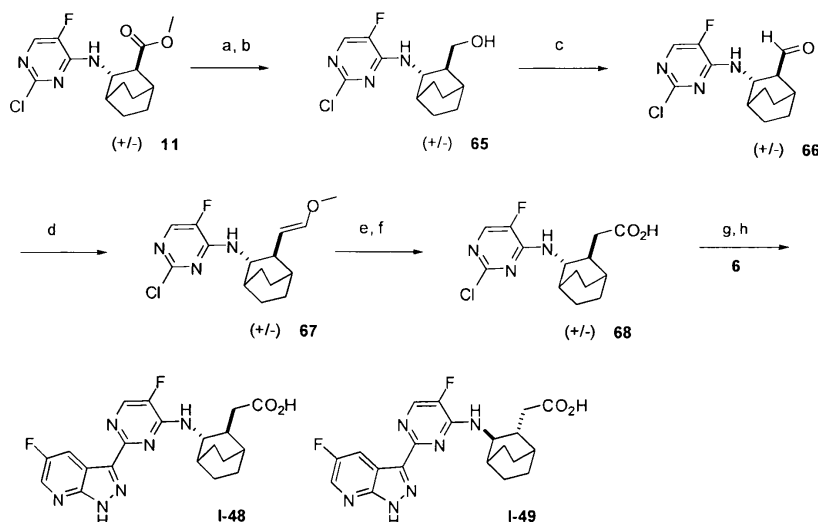
[1022] (+/-)-트랜스-3-((2-(5-플루오로-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실산 (I-43)의 형성

[1023] 상기 화합물을 화합물 I-31에 대하여 기재된 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

[1024] ^1H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 14.19 (s, 1H), 12.43 (s, 1H), 9.08 - 8.49 (m, 2H), 8.49 - 8.08 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.50 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.21 - 1.90 (m, 1H), 1.67 (d, J = 50.0 Hz, 6H);

LCMS 그래디언트 10-90%, 0.1% 포름산, 5 min, C18/ACN, RT = 2.13, (M+H) 383.05.

[1025] 합성 반응 도식 14: 화합물 I-48 및 I-49의 제조



[1026]

[1027] (a) 1N LiOH, THF, 환류; (b) BH₃-DMS, THF; (c) 데스-마틴 퍼아이오디난 (Dess-Martin periodinane); (d) MeOCH₂P⁺Ph₃, LiHMDS, THF, 0°C; (e) 1N HCl, THF; (f) NaClO₂, H₂O, CH₂Cl₂; (g) 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-트라이틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (6), K₃PO₄, Pd₂(dba)₃, XPhos, 물/2-메틸-THF, 100°C; (h) 키랄 SFC 분리.

[1028]

[1029] THF (50 mL) 중의 라세믹 메틸 3-[(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트, 11, (3.00 g, 9.56 mmol)의 용액에, LiOH (1N 용액 10 mL, 10.00 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 가열 환류시켜, 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 잔류물을 THF (50 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 보란-DMS (10 mmol 용액 3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 메탄올로 주의 깊게 켄칭하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 메탄올에 재용해시켰다. 혼합물에 시트르산 (2.0 g)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc)로 정제하여, 원하는 생성물 1.5 g을 얻었다.

[1030]

[1031] THF (10 mL) 중의 라세믹 트랜스-3-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올, 65, (0.200 g, 0.700 mmol)의 용액에, 데스-마틴 퍼아이오디난 (0.300 g, 0.700 mmol)을 첨가하였다. 진공 중에서의 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (50% EtOAc/CH₂Cl₂)로 정제하여, 원하는 생성물 120 mg을 얻었다.

[1032]

[1033] THF (20 mL) 중의 메톡시메틸(트라이페닐)포스포늄 클로라이드 (1.657 g, 4.833 mmol)의 냉각 (0°C) 현탁액에, [비스(트라이메틸실릴)아미노]리튬 (1 M 용액 3.947 mL, 3.947 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분간 교반한 후에, 라세믹-트랜스-3-[(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메탄올, 66, (0.700 g, 2.467 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 추가로 30분간 교반하였다. 진공 중에서 농축시킨 후에, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (100% EtOAc)로 정제하여, 원하는 생성물 365 mg을 얻었다.

[1034]

[1035] THF (5 mL) 중의 라세믹-트랜스-2-클로로-5-플루오로-N-3-((E)-2-메톡시비닐)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)아세트산 (68)의 형성

일)피리미딘-4-아민, 67, (0.37 g, 1.17 mmol)의 용액에, HCl 수용액 (1N 용액 1.00 mL, 1.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 다이클로로메탄 10 mL에 재용해시킨 후에, 2 메틸 부탄 (0.10 mL), 이어서 물 (1.00 mL) 중의 NaClO₂ (0.10 g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc)로 정제하여, 원하는 생성물을 얻었다.

[1036] 2-((2S,3S)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)아세트산 (I-48) 및 2-((2R,3R)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)아세트산 (I-49)의 형성

[1037] THF (10 mL) 및 물 (1 mL) 중의 라세믹-트랜스-3-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)아세트산, 68, (0.300 g, 0.956 mmol), 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-트라이틸-피라졸로[3,4-b], 6, (0.720 g, 1.430 mmol), Pd(dppf) (0.080 g, 0.096 mmol) 및 NaHCO₃ (0.080 g, 0.956 mmol)의 용액에. 반응 혼합물을 마이크로파 조사 하에 135°C에서 15분간 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/CH₂Cl₂ 그라디언트)로 정제하여, 스즈키 (Suzuki) 생성물을 얻었다. 중간체를 1N LiOH로 처리하여, 3시간 동안 65°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 얻어진 잔류물을 SFC 키랄 분리를 통해 정제하여, 개별 거울상 이성질체, I-48 및 I-49를 얻었다. 화합물 I-48: ¹H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 8.62 (dd, J = 1.6, 2.8 Hz, H), 8.50 (s, H), 8.43 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, H), 8.25 (d, J = 3.8 Hz, H), 7.79 (d, J = 6.3 Hz, H), 3.57 (d, J = 7.0 Hz, H), 3.44 (q, J = 7.0 Hz, H), 3.36 - 3.24 (m, H), 2.93 (s, H), 2.73 (d, J = 2.0 Hz, H), 2.60 - 2.49 (m, H), 2.33 - 2.18 (m, H), 1.85 (d, J = 12.7 Hz, H), 1.65 (d, J = 7.9 Hz, H), 1.48 - 1.39 (m, H), 1.35 - 1.22 (m, H) 및 1.08 - 0.92 (m, H) ppm. LC/MS: 2.28 min (m201)/415.37 (M+H). 화합물 I-49: LC/MS: 2.28 min (m201)/414.37 (M+H).

[1038] 인플루엔자 항바이러스 검정

[1039] 항바이러스 검정은 두 가지의 세포 기반 방법을 사용하여 수행하였다:

[1040] 표준 세포 변성 효과 (CPE) 검정법의 384-웰 마이크로타이터 플레이트 개질을 문헌 [참조: Noah, et al., Antiviral Res. 73:50-60, 2006]의 것과 유사하게 진행시켰다. 간략하게는, MDCK 세포를 시험 화합물 및 인플루엔자 A 바이러스 (A/PR/8/34)와 함께, 낮은 감염 다중도 (근사적 MOI=0.005)로 37°C에서 72시간 동안 배양하고, 세포 생존율을 ATP 검출 (CellTiter Glo, Promega Inc.)을 사용하여 측정하였다. 세포 및 바이러스를 포함하는 대조 웰은 세포사를 나타내는 반면에, 세포, 바이러스 및 활성 항바이러스 화합물을 포함하는 웰은 세포 생존 (세포 보호)을 나타낸다. 상이한 농도의 시험 화합물을, 예를 들어 약 20 μM 내지 1 nM의 범위에 걸쳐 4 회씩 평가하였다. 표준 4-파라미터 곡선 일치법을 사용하여 용량-반응 곡선을 제작하고, 50% 세포 보호, 또는 감염되지 않은 웰의 50%와 동등한 세포 생존을 유도한 시험 화합물의 농도를 IC₅₀로서 나타내었다.

[1041] 감염된 세포에서의 바이러스 특이적 RNA 분자의 증식에 의존하는 두 번째 세포 기반 항바이러스 검정을 진행시켰고, 분지쇄 DNA (bdNA) 혼성화 방법 (문헌 [참조: Wagaman et al., J. Virol Meth, 105:105-114, 2002])을 사용하여 RNA 수준을 직접 측정하였다. 이 검정에서는, 세포를 처음에 96-웰 마이크로타이터 플레이트의 웰에서 감염시키고, 감염된 세포 내에서 바이러스가 복제되고 주변의 추가의 세포에 확산되도록 한 후, 세포를 용해시키고, 바이러스 RNA 함량을 측정한다. 이 검정은 보통 18 내지 36시간 후에 CPE 검정에 비해 일찍 중지되지만, 모든 표적 세포들은 여전히 생존가능하다. 바이러스 RNA는 키트 제조사의 지시에 따라 (Quantigene 1.0, Panomics, Inc.), 웰 용해물을 검정용 플레이트의 웰에 고정된 특이적 올리고뉴클레오타이드 프로브에 혼성화한 후, 리포터 효소에 링크된 추가의 프로브와의 혼성화에 의해 신호를 증폭시킴으로써 정량화된다. 콘센서스 A형 적혈구응집 유전자에 대해 설계된 프로브를 사용하여 마이너스 스트랜드 바이러스 RNA를 측정한다. 세포와 바이러스를 포함한 대조 웰은 100% 바이러스 복제 수준을 정의하는데 사용되었고, 항바이러스 시험 화합물에 대한 용량-반응 곡선을 4-파라미터 곡선 일치법을 사용하여 분석하였다. 대조 웰의 50%의 것과 동등한 바이러스 RNA 수준을 유도하는 시험 화합물의 농도를 EC₅₀으로서 나타내었다.

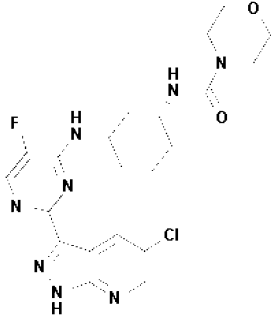
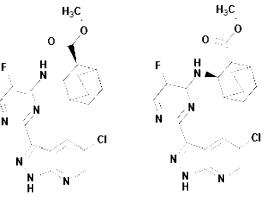
[1042] 바이러스 및 세포 배양법: 마딘-다비 개 신장 세포 (CCL-34 American Type Culture Collection)를 2 mM L-글루타민, 1,000U/ml 페니실린, 1,000 μg/ml 스트렙토마이신, 10 mM HEPES 및 10% 소 태아 배지로 보충된 돌베코 변형 이글 배지 (DMEM: Dulbecco's Modified Eagle Medium) 중에서 유지시켰다. CPE 검정을 위해, 검정 전날,

세포를 트립신 처리에 의해 현탁시키고, 웰당 10,000개의 세포를 50 μ l 중에서 384 웰 플레이트의 웰에 분배하였다. 검정일에, 부착 세포를 소 태아 혈청 없이 1 μ g/ml TPCK 처리된 트립신을 함유한 DMEM으로 3회 세정하였다. 1 μ g/ml TPCK 처리된 트립신을 함유한 배지에서 30 TCID₅₀의 바이러스 및 시험 화합물을 50 μ l의 최종 체적으로 첨가함으로써 검정을 개시하였다. 플레이트를 습윤된 5% CO₂ 분위기하에 37℃에서 72시간 동안 배양하였다. 대안적으로, 세포를 DMEM + 소 태아 혈청 중에서 상기와 같이 성장시켰지만, 검정일에 이들을 트립신 처리하고, 2회 세정하고, 무혈청 EX-세포 MDCK 세포 배지 (SAFC Biosciences, Lenexa, KS)에 현탁시키고, 웰당 20,000개의 세포로 웰에 플레이팅하였다. 그 다음에, 이들 웰을 5시간 동안 배양한 후, 세정할 필요 없이 검정에 사용하였다.

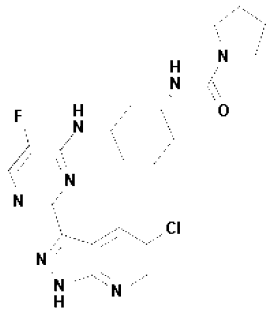
- [1043] 인플루엔자 바이러스, 균주 A/PR/8/34 (조직 배양물에 적응됨)를 ATCC (VR-1469)로부터 수득하였다. 로우-패시지 (low-passage) 바이러스 스톱을 MDCK 세포 중에서 표준 방법 (WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance, 2002)을 사용하여 제조하였고, 상기 384-웰 CPE 검정 포맷에서 MDCK 세포 상의 연속 희석으로 시험하고 카버 방법 (Karber method)을 사용하여 결과를 산출함으로써 TCID₅₀ 측정을 수행하였다.
- [1044] 몇몇 특정 화합물에 대한 평균 IC₅₀ 값 (전체 평균)이 표 1 및 2에 요약되어 있다:
- [1045] A: IC₅₀ < 3.3 μ M;
- [1046] B: IC₅₀ $\geq$ 3.3 μ M.
- [1047] 몇몇 화합물에 대한 평균 EC₅₀ 값 (전체 평균)도 표 1 및 2에 요약되어 있다:
- [1048] A: EC₅₀ < 3.3 μ M;
- [1049] B: EC₅₀ $\geq$ 3.3 μ M.
- [1050] 예를 들어, 화합물 I-14의 IC₅₀ 및 EC₅₀ 값은 모두 0.001 μ M이다.

[1051] [표 1]

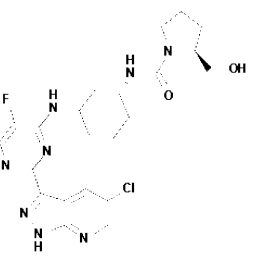
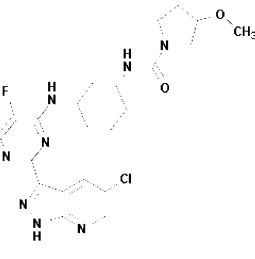
본 발명의 화합물의 IC₅₀, EC₅₀, NMR 및 LCMS 데이터.

	분자	Flu, MDCK IC ₅₀ (uM)	bDNA EC ₅₀ (uM)	M+1	RT	NMR
I-1		A	A	475.46	2.3	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 4H), 3.35 (분해된 m, 4H), 2.38 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.03 (br m, 2H) 및 1.70 - 1.29 (복합 m, 4H) ppm
I-2		A	A	431.44	2.52	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.24 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 3.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 1.87 - 1.32 (m, 9H). [1], ¹ H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.98

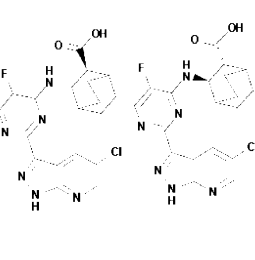
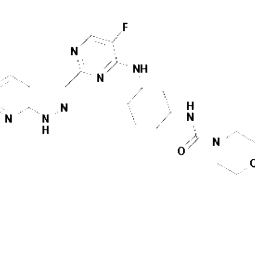
[1052]

						(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.85 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.93 - 1.42 (m, 8H), 1.20 (d, J = 4.7 Hz, 1H).
I-3		A	A	459.61	2.52	

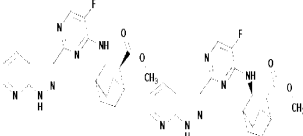
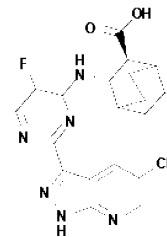
[1053]

I-4		A	A	489.65	2.33	
I-5		A	A	489.6	2.38	

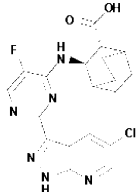
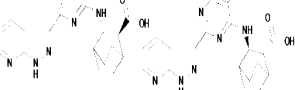
[1054]

I-6		A	A	417.28	2.23	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.91 - 1.47 (m, 8H). [1]
I-7		A	A	441.43	2	¹ H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.82 - 8.79 (m, 1H), 8.54 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 4H), 3.37 - 3.31 (m, 5H), 2.40 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 1H), 1.47 - 1.21 (m, 3H) 및 -0.00 (TMS) ppm

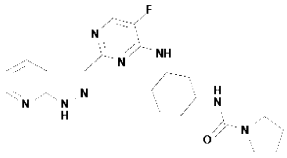
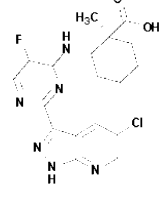
[1055]

I-8		A	A	397.39	2.72	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.31 - 5.26 (m, 1H), 4.93 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.49 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.91 (d, J = 11.9 Hz, 3H) 및 1.78 - 1.53 (m, 7H) ppm
I-9		A	A	417.33	2.24	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.91 - 1.45 (m, 7H).

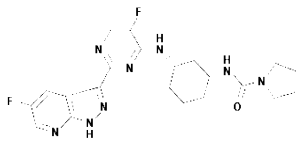
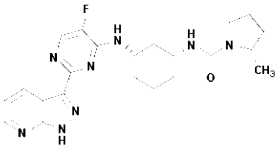
[1056]

I-10		A	A	417.08	2.24	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.96 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.96 - 1.45 (m, 7H).
I-11		A	A	383.06	2.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.97 (s, 1H), 12.35 (s, 1H), 8.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 2.89 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.98 (d, J = 24.8 Hz, 2H), 1.83 - 1.32 (m, 6H).

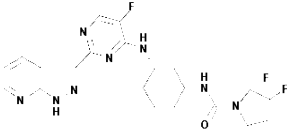
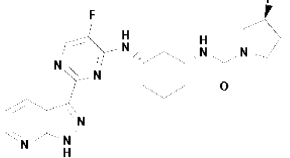
[1057]

I-12		A	A	425.67	2.12	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 13.85 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)(CDCl ₃), 7.00 (dd, J = 4.5, 8.1 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.98 (td, J = 11.3, 6.5 Hz, 1H), 3.79 (q, J = 3.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.35 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 2.77 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 4H), 1.48 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.25 - 1.02 (m, 5H) ppm
I-13		A	A	405.01 [1]	2.17 [1]	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (br, 1H), 7.58 (br s, 1H), 5.08 - 4.88 (m, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.61 (m, 4H), 1.61 - 1.32 (m, 3H), 1.21 (s, 3H).

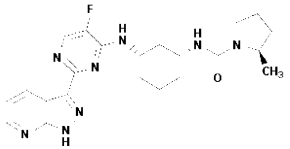
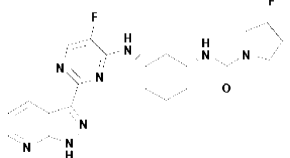
[1058]

I-14		A	A	443.34	2.31	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.42 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 2.7, 8.6 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 5.15 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 3.2 Hz, 4H), 3.10 - 3.08 (m, 1H), 2.82 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.93 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 1.76 (s, 1H), 1.32 - 1.09 (m, 4H) 및 1.01 - 0.86 (m, 1H) ppm
I-15		A	A	439.56	1.85	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 4.8, 3.3 Hz, 2H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 3H), 5.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.90 - 3.70 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 3.01 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.20 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.01 - 1.67 (m, 5H), 1.55 - 1.20 (m, 5H), 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 2H).

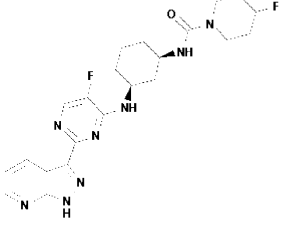
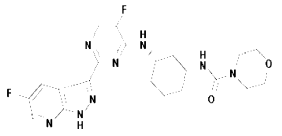
[1059]

I-16		A	A	461.57	1.85	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.62 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.35 (dd, J = 22.3, 14.9 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 22.1 Hz, 2H), 2.09 - 1.16 (m, 7H). [1]
I-17		A	A	443.53	1.69	

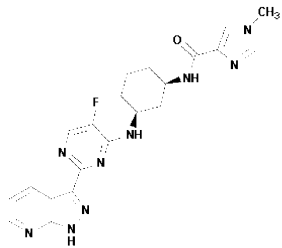
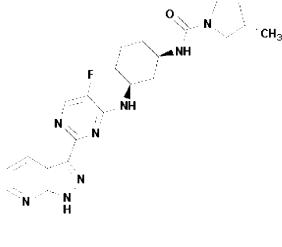
[1060]

I-18		A	A	439.56	1.87	
I-19		A	A	443.53	1.68	

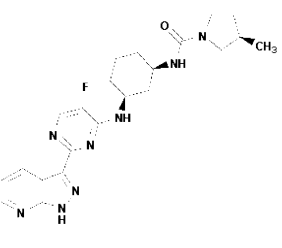
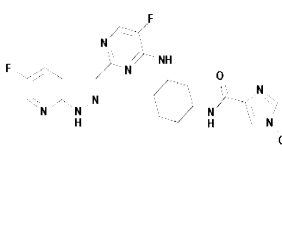
[1061]

I-20		A	A	457.6	1.8	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.86 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.69 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.21 - 4.06 (m, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.29 - 3.11 (m, 3H), 2.16 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 2.02 - 1.86 (m, 2H), 1.64 - 1.08 (m, 8H), 0.82 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H).
I-21		A	A	459.17	1.76	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.46 (s, H), 8.30 (dd, <i>J</i> = 2.7, 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 4.13 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 4H), 3.38 - 3.30 (m, 6H), 2.34 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 2.16 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.54 - 1.21 (m, 4H) 및 -0.00 (TMS) ppm

[1062]

I-24		A	A	436.62	1.46	
I-25		A	A	439.56	1.87	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.86 (s, 1H), 8.83 - 8.69 (m, 1H), 8.58 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.29 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.18 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.06 - 1.72 (m, 5H), 1.54 - 1.12 (m, 6H), 0.98 (dd, J = 6.4, 3.5 Hz, 3H).

[1064]

I-26				439.62	1.9	
I-27		A	A	454.34	1.61	

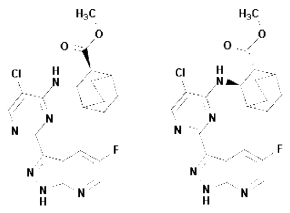
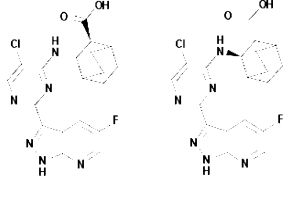
[1065]

I-28		A	A	414.89	2.93	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.96 (s, 1H), 8.69 - 8.47 (m, 2H), 8.26 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.46 (dd, J = 22.4, 6.6 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 15.9, 13.2 Hz, 3H), 1.93 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.83 - 1.64 (m, 5H), 1.52 (dd, J = 24.2, 9.5 Hz, 2H).
I-29		A	A	401.64	2.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.17 (s, 1H), 12.37 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 2.89 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.76 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 1.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.57 - 1.42 (m, 3H), 1.39 (d, J = 10.3 Hz, 1H).

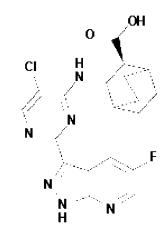
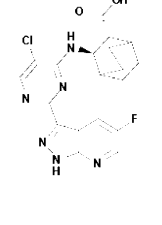
[1066]

I-30		A	A	400.87	2.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.51 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.34 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 5H), 1.55 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.28 (s, 2H) 및 0.00 (s, H) ppm
I-31		A	A	401.3	2.26	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.71 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.31 (qn, J = 1.6 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 3H), 1.87 - 1.81 (m, 3H), 1.76 - 1.58 (m, 2H), 1.46 (dd, J = 10.5, 21.8 Hz, 2H) 및 0.00 (s, H) ppm

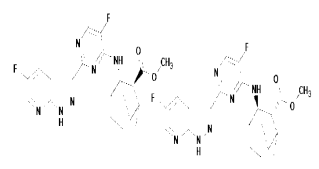
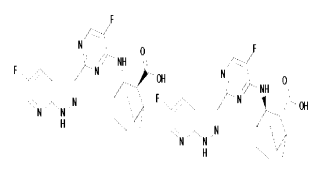
[1067]

I-32		A	A	431.14	2.55	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.66 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 5.05 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.96 - 1.79 (m, 3H), 1.77 - 1.61 (m, 3H), 1.61 - 1.45 (m, 2H).
I-33		A	A	417.09	2.28	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.67 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.05 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.03 - 1.79 (m, 4H), 1.79 - 1.62 (m, 3H), 1.62 - 1.45 (m, 2H).

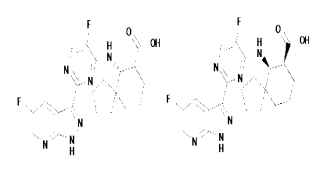
[1068]

I-34		A	A	417.09 [1]	2.27 [1]	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.67 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.13 - 4.98 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.11 (분해된 s, 1H), 2.05 - 1.82 (m, J = 36.5 Hz, 3H), 1.82 - 1.44 (m, 4H). [1]
I-35		A	A	417.09	2.27	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.18 - 4.99 (m, 1H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.07 - 1.82 (m, 3H), 1.81 - 1.45 (m, 4H).

[1069]

I-36		A	A	429.47	2.74	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.62 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.48 (m, 10H).
I-37		A	A	415 [1]	2.32	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.77 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.11 - 1.54 (brm, 10H), 1.29 (m, 1H).

[1070]

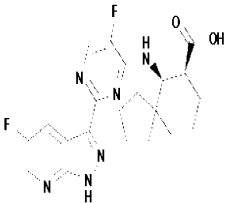
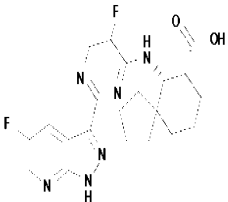
I-38		A	A	429.4	2.79	¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ 8.6 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 5.2 (s, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.3-2.0 (m, 14H).
------	---	---	---	-------	------	---

[1071]

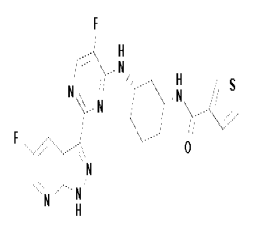
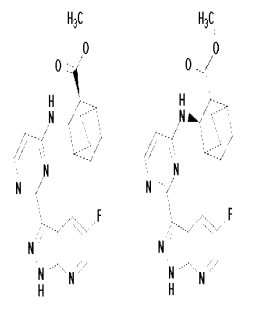
[1072]

[표 2]

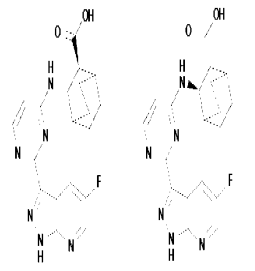
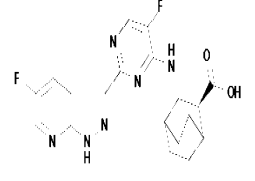
본 발명의 화합물의 IC₅₀, EC₅₀, NMR 및 LCMS 데이터.

	분자	Flu. MDCK IC ₅₀ (μ M)	bDNA EC ₅₀ (μ M)	LCM S RT	M+1	NMR
I-39		A	A	2.75	429.3	NMR 1H (MeOH-d ₄): 8.6 (d, 1S), 8.5 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 5.2 (s, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.1-1.8 (m, 14H).
I-40		A	A	2.79	429.4	NMR 1H (MeOH-d ₄): 8.6 (d, 1S), 8.5 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 5.2 (s, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.1-1.8 (m, 14H).

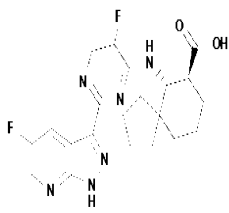
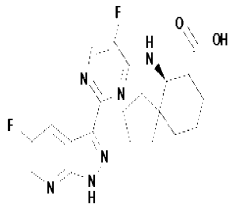
[1073]

I-41		A	A	2.07	457	
I-42		A	A	2.33	397.06	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.71 (s, 1H), 8.62 - 8.45 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.44 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.61 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 2.01 - 1.39 (m, 8H).

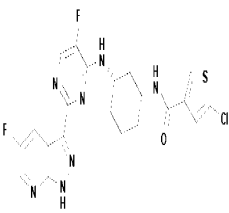
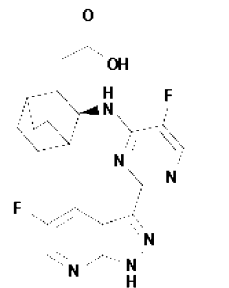
[1074]

I-43		A	A	2.13	383.05	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 14.19 (s, 1H), 12.43 (s, 1H), 9.08 - 8.49 (m, 2H), 8.49 - 8.08 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.50 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.21 - 1.90 (m, 1H), 1.67 (d, J = 50.0 Hz, 6H).
I-44		A	A	2.24	401.23 [1], 401.17	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 14.17 (s, 1H), 12.37 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.77 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 1.66 - 1.23 (m, 5H).

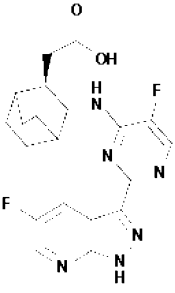
[1075]

I-45		A	A	2.58	429.3	NMR 1H (MeOH-d4): 8.6 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 5.2 (s, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.3-2.0 (m, 14H).
I-46		A	B	2.58	429.3	NMR 1H (MeOH-d4): 8.6 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 5.2 (s, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.3-2.0 (m, 14H).

[1076]

I-47		A	A	2.46	490.3	
I-48		A	A	2.28	415.37	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.62 (dd, J = 1.6, 2.8 Hz, H), 8.50 (s, H), 8.43 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, H), 8.25 (d, J = 3.8 Hz, H), 7.79 (d, J = 6.3 Hz, H), 3.57 (d, J = 7.0 Hz, H), 3.44 (q, J = 7.0 Hz, H), 3.36 - 3.24 (m, H), 2.93 (s, H), 2.73 (d, J = 2.0 Hz, H), 2.60 - 2.49 (m, H), 2.33 - 2.18 (m, H), 1.85 (d, J = 12.7 Hz, H), 1.65 (d, J = 7.9 Hz, H), 1.48 - 1.39 (m, H), 1.35 - 1.22 (m, H) 및 1.08 - 0.92 (m, H) ppm

[1077]

I-49				2.28	414.37	
------	---	--	--	------	--------	--

[1078]

[1079]

생체내 검정

[1080]

효능 연구를 위해, Balb/c 마우스 (4 내지 5주령)를 전신 마취 (케타민/자일라진)하에 5×10^3 TCID₅₀으로 비강내 점적 (25 μ l/콧구멍)에 의해 총 체적 50 μ l로 접종시켰다. 감염되지 않은 대조군을 조직 배양 배지 (DMEM, 총 체적 50 μ l)로 접종시켰다. 감염된 지 48시간 후에 마우스를 10일간 1일 2회 화합물 I-14로 30 mg/kg으로 처리하기 시작하였다. 체중 및 생존을 21일간 매일 스코어한다. 게다가, 전신 체적변동기록법 (Whole Body Plethysmography)을 접종 후 대략 이틀 간격으로 행하여, 휴지 증강 (enhanced pause (Penh))으로서 나타낸다. 전체 생존율, 접종 8일 후의 체중 감소율 및 시험 6/7 일째의 Penh를 나타낸다.

[1081]

[표 3]

인플루엔자 치료 마우스 모델 (감염 48시간 후 30 mg/kg BID로 10일간 부여)

화합물	생존율	체중 감소율 (8일) ¹	WBP (Penh; 6일) ²
I-14	100	23.4	1.59

¹ 8일째에 무치료 대조군에 대한 평균 체중 감소는 30 내지 32%임.

² 시험 6 또는 7일째의 무치료 대조군에 대한 평균 Penh 스코어는 2.2 내지 2.5이고, 감염되지 않은 마우스에 대해서는 약 0.35 내지 0.45임.

[1082]

[1083]

본 명세서에 제공된 모든 문헌은 전체로서 본 명세서에 참조로 원용된다. 본 명세서에서 사용되는 모든 약어, 기호 및 규정은 현대의 과학 문헌에서 사용된 것들과 일치한다. 예를 들어, 문헌 [Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997]을 참조한다.

[1084]

본 발명을 이의 상세한 설명과 함께 기술하였지만, 상기 설명은 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니며, 본 발명의 범위는 첨부된 특허청구 범위에 정의되어 있는 것으로 이해해야 한다. 다른 측면, 이점 및 변형은 하기 특허청구범위 내에 포함된다.