



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0011912
(43) 공개일자 2023년01월25일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) C07D 231/38 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7033977</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년04월15일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년09월29일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2021/027538</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/211882
국제공개일자 2021년10월21일</p> <p>(30) 우선권주장
63/010,108 2020년04월15일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
피라미드 바이오사이언스, 인크.
미국 02451 매사추세츠 월섬 베이 힐 로드 330 스위트 302</p> <p>(72) 발명자
팔, 콜룰
미국 02492 매사추세츠 니덤 튜더 로드 25
데브, 프라산트
인도 201301 우타르프라데시 노이다 섹터-121 홈즈 121 피806
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이상남</p> |
|--|--|

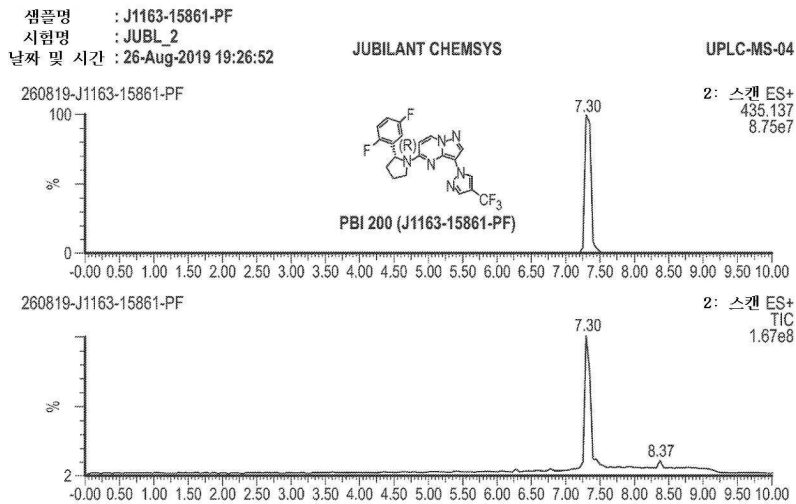
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 티로신 수용체 키나제 저해제를 제조하기 위한 방법

(57) 요약

본 개시내용은 TRK 저해제로서 유용한 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물 및 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물을 제조하는데 유용한 화합물, 및 이를 제조하는 방법 및 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 요약은 특정 분야에서 검색 목적을 위한 스캐닝 툴로서 의도되고, 본 발명의 제한으로서 의도되지 않는다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

C07D 231/12 (2013.01)

C07D 231/38 (2013.01)

(72) 발명자

프라카쉬, 하리

인도 201306 우타르프라데시 그레이터 노이다
섹터-피엘-1 플롯 넘버 4 파라스 딥 사카리 아바스
사미티 플로어 5티에이치 플랫-504

보루데, 아비나쉬

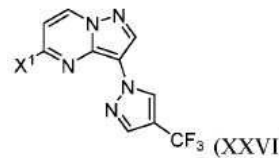
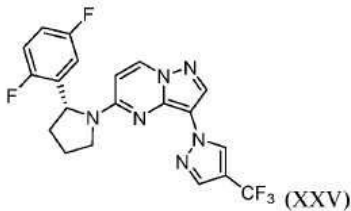
인도 41401 마하라슈트라 아메드나게르 탈-슈리곤
다 에이/피: 고가르가온

명세서

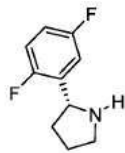
청구범위

청구항 1

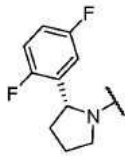
하기 화학식 (XXV)로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법으로서:



하기 화학식 (XXVI)으로 표시되는 구조를 갖는 화합물: . 과 하기 화학식으로 표시되는



구조를 갖는 화합물: . 을 커플링시키는 단계를 포함하고; 그리고



이에 의해서 . 가 X¹을 대체하되,

식 중, X¹은 이탈기인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, X¹은 할로젠인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 커플링 반응은 염기의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 염기는 아민 염기인, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 아민 염기는 트라이알킬아민 또는 피리딘인, 방법.

청구항 6

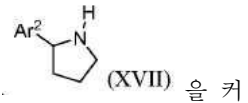
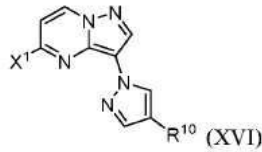
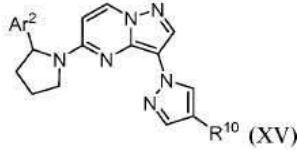
제1항에 있어서, 커플링 반응은 상승된 온도에서 수행되고, 상기 온도는 약 70°C 내지 약 110°C의 범위 내인, 방법.

청구항 7

제1항의 방법에 의해 제조된 화합물.

청구항 8

하기 화학식 (XV)로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법으로서:



하기 화학식 (XVI)의 화합물: 과 하기 화학식 (XVII)의 화합물: 을 커플링시키는 단계를 포함하고,



이에 의해서 가 X¹을 대체하되,

식 중, X¹은 이탈기이고;

R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}R²⁰, -P(O)R^{22a, 22b}R²⁰, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}R²⁰, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b}R²⁰ 및 Cy¹로부터 선택되고;

R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고;

Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알케닐, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환되고; 그리고

Ar²는 C6-C10 아릴 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환되는, 방법.

청구항 9

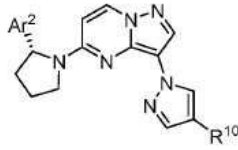
제8항에 있어서, R¹⁰은 -CF₃인, 방법.

청구항 10

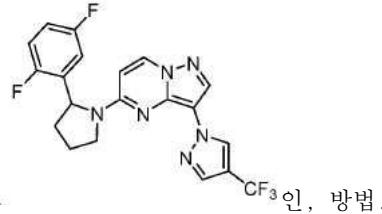
제8항에 있어서, Ar²는 2개의 할로젠기를 갖는 페닐인, 방법.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 화학식 (XV)의 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 방법:



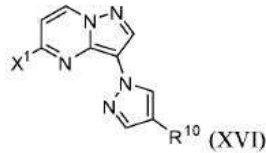
청구항 12



제8항에 있어서, 상기 화학식 (XV)의 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는, 방법.

청구항 13

하기 화학식 (XVI)으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



식 중, X¹은 이탈기이고;

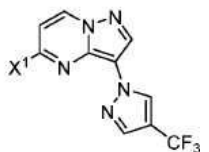
R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}R²⁰, -P(O)R^{22a, 22b}R²⁰, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}R²⁰, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b}R²⁰ 및 Cy¹로부터 선택되고;

R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; 그리고

Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

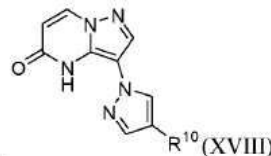
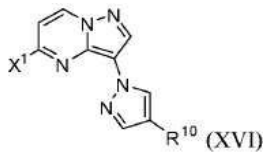
청구항 14

제13항에 있어서, 상기 화학식 (XVI)의 화합물은 하기 구조를 갖는, 방법:



청구항 15

하기 화학식 (XVI)으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법으로서:



하기 화학식 (XVIII)로 표시되는 구조를 갖는 아마이드: 계를 포함하는 방법:

식 중, X¹은 이탈기이고;

R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}R²⁰, -P(O)R^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b} 및 Cy¹로부터 선택되고;

R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; 그리고

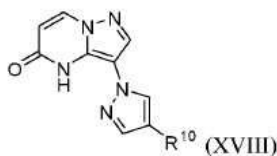
Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다

청구항 16

제15항의 방법에 의해 제조된 화합물.

청구항 17

하기 화학식 (XVIII)으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염:

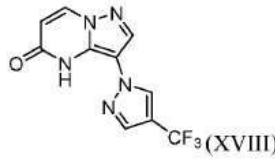


식 중, R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}R²⁰, -P(O)R^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b} 및 Cy¹로부터 선택되고;

R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; 그리고

Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

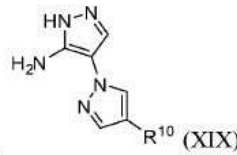
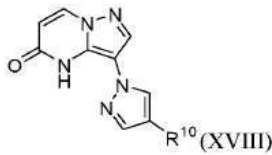
청구항 18



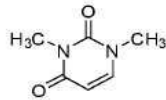
제17항에 있어서, 상기 화합물은 (XVIII) 인, 화합물.

청구항 19

하기 화학식 (XVIII)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법으로서:



하기 화학식 (XIX)로 표시되는 구조를 갖는 아민: (XIX) 과 하기 화학식 (XX)으로 표시되는 구조를 갖는 유라실:



(XX) 을 반응시키는 단계를 포함하는, 방법:

식 중, R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}, -P(O)R^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b} 및 Cy¹로부터 선택되고;

R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; 그리고

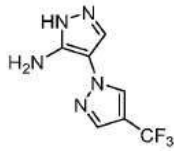
Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

청구항 20

제19항의 방법에 의해 제조된 화합물.

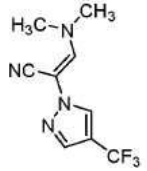
청구항 21

하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염:



청구항 22

하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염:



발명의 설명

기술 분야

배경 기술

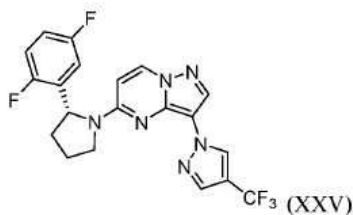
[0001] 성장 인자는 많은 세포계의 성장, 발달 및 항상성을 촉진시키는 중요한 신호전달 분자이다. 뉴로트로핀은 중추 및 말초 신경원 성장, 성숙 및 사망을 담당하는 성장 인자이다. 뉴로트로핀은, 결과적으로 트로포미오신 수용체 키나제(TRK)라고 불리는 세포내 키나제를 조절하는, 트로포미오신-유사 수용체라고 불리는 세포 표면 수용체를 활성화시킨다. 수용체의 TRK 패밀리는 TRKA, TRKB 및 TRKC를 포함하고, 각각 성장 인자인 NGF, BDNF 및 NT3에 대한 고친화성 세포 표면 수용체로서 역할을 한다. 이들 수용체의 저해는 세포 성장 및 증식을 조절하는 세포내 신호전달 캐스케이드, 신호전달을 조절하는 세포들 간의 세포간 소통, 피드백 기전 및 항상성의 조절 또는 저해를 초래할 수 있다. 이들 성장 인자는 뉴런 세포와 비뉴런 세포 둘 다의 성장 및 증식에 연루되어 있다.

[0002] TRK 저해제는 염증성 질환, 감염, 자가면역 장애, 뇌졸중, 허혈, 심장 장애, 신경계 장애, 섬유형성 장애 (fibrogenic disorder), 증식성 장애, 과증식성 장애, 비암성 과증식성 장애, 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암중, 대사 질환, 악성 질환, 혈관 재협착증, 건선, 죽상동맥경화증, 류마티스 관절염, 골관절염, 만성 통증, 신경성 동통, 및 기타 장애를 포함하는 다양한 질환의 치료 또는 예방에 사용될 잠재성을 갖는다. TRK 저해제의 광범위한 치료적 유용성에도 불구하고, 대규모 제조 공정을 위한 스케일업이 가능한 이들의 제조 방법은 여전히 달성하기 어렵다. 따라서, TRK 저해제를 제조함에 있어서 중간체로서 유용한 화합물, 이들 중간 화합물을 제조하는 방법, 및 TRK 저해제를 제조하는 방법에 대한 필요성이 여전히 남아 있다. 이들 필요성 및 기타는 본 발명에 의해 충족된다.

발명의 내용

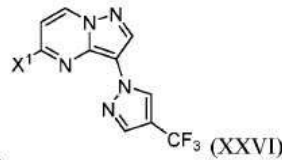
[0003] 본 명세서에서 구현되고 광범위하게 기재된 바와 같은, 본 발명의 목적(들)에 따르면, 본 발명은, 일부 실시형태에서, TRK 저해제로서 유용한 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물 및 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물을 제조함에 있어서 유용한 화합물, 그리고 이를 제조하는 방법 및 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0004] 따라서, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XXV)로 표시되는 구조를 갖는 화합물:

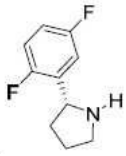


[0005] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 하기 화학식 (XXVI)으로 표

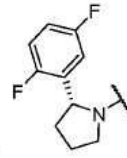
[0006]



시되는 구조를 갖는 화합물: ... 과 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물:



을 커플링시키는 단계를 포함하고, 이에 의해서 ... 가 X¹을 대체하고, 그리고 X¹은 이탈기이다.

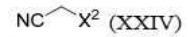
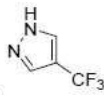


[0007] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 구조를 갖는 화합물:

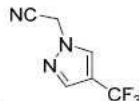


[0008]

[0009] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은, (a) 하기 구조를 갖는 헤테로아릴: ... 과 하기 화학식 (XXIV)로 표시되는 구조를 갖는 할로아세토나이트릴: ... 을 반

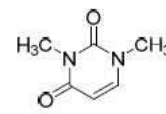
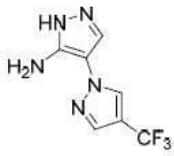
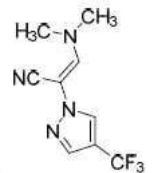


응시키는 것을 통해서 하기 구조를 갖는 나이트릴: ... 을 제조하는 단계;

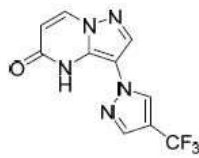


[0010]

(b) 나이트릴과 폼아미딘 아세탈을 반응시키는 것을 통해서 하기 구조를 갖는 아크릴로나이트릴: ... 을 제조하는 단계; (c) 아크릴로나이트릴을 하이드라진과 반응시키는 것을 통해서 하기 구조를 갖는 아민:



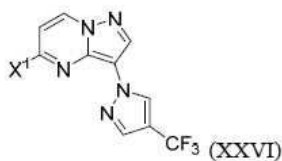
을 제조하는 단계; (d) 아민과 하기 구조를 갖는 유라실: ... 을 반응시키는 것을



통해서 하기 구조를 갖는 아마이드: ... 를 제조하는 단계;

[0011]

(e) 아마이드와 할로겐화제를 반응시키는 것을 통해서 하기 화학식 (XXVI)으로 표시되는 구조를 갖는 화합물:



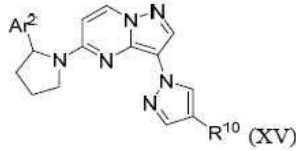
을 제조하는 단계; 및 (f) 화학식 (XXVI)의 화합물과 하기 구조를 갖는 화합물:



을 커플링시키는 것을 통해서 화학식 (XXV)의 화합물을 제조하는 단계를 포함하되,

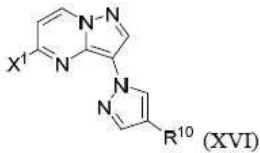
[0012] 여기서, X^1 은 이탈기이고; 그리고 X^2 는 할로젠이다.

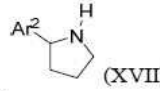
[0013] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XV)로 표시되는 구조를 갖는 화합물:




[0014]

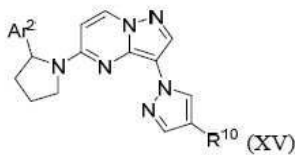
[0015] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 하기 화학식 (XVI)의 화합



물:  (XVII) 을 커플링시키는 단계를 포함하

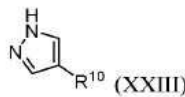
고, 이에 의해서  가 X^1 로 대체되고; 여기서 X^1 은 이탈기이고; R^{10} 은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}R²⁰, -P(O)R^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b} 및 Cy¹로부터 선택되고; R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환되고; 그리고 Ar²는 C6-C10 아릴 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

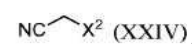
[0016] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XV)로 표시되는 구조를 갖는 화합물:

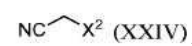


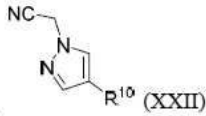
[0017]

[0018] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 (a) 하기 화학식 (XXIII)으



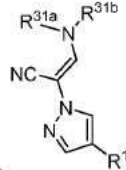
로 표시되는 구조를 갖는 헤테로아릴:  (XXIV) 을 반응시키는 것을 통해서 하기 화학식 (XXII)로 표시되는 구조를 갖는

세토나이트릴:  (XXIV) 을 반응시키는 것을 통해서 하기 화학식 (XXII)로 표시되는 구조를 갖는

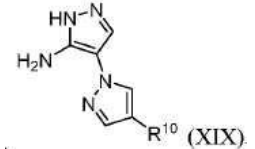


나이트릴: (XXII) 을 제조하는 단계;

[0019] (b) 화학식 (XXII)의 아나이트릴과 폼아미딘 아세트알을 반응시키는 것을 통해서 하기 화학식 (XXI)로 표시되는 구

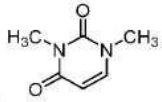


조를 갖는 아크릴로나이트릴: (XXI) 을 제조하는 단계; (c) 화학식 (XXI)의 아크릴로나이트릴을 하

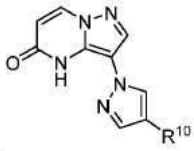


이드라진과 고리화시키는 것을 통해서 하기 화학식 (XIX)로 표시되는 구조를 갖는 아민:

(XIX) 을 제조하는 단계; (d) 화학식 (XIX)의 아민과 하기 화학식 (XX)으로 표시되는 구조를 갖는 유라실:

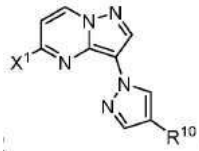


(XX) 을 반응시키는 것을 통해서 화학식 (XVIII)로 표시되는 구조를 갖는 아마이드:



(XVIII) 를 제조하는 단계;

[0020] (e) 화학식 (XVIII)의 아마이드와 할로젠화제를 반응시키는 것을 통해서 하기 화학식 (XVI)으로 표시되는 구조



를 갖는 화합물: (XVI) 을 제조하는 단계; 및 (f) 화학식 (XVI)의 화합물과 하기 화학식

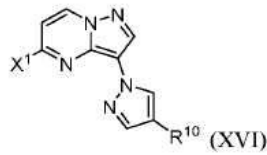


(XVII)로 표시되는 구조를 갖는 화합물: (XVII) 을 커플링시키는 것을 통해서 화학식 (XV)의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다:

[0021] 식 중, X¹은 이탈기이고; X²는 할로젠이고; X¹은 이탈기이고; R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로 알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}, -P(O)R^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b} 및 Cy¹로부터 선택되고; R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환되고; Ar²는 C6-C10 아릴 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환되고; 그리고 R^{31a} 및 R^{31b}의 각각은 독립적으로 C1-C4 알킬이다.

[0022] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 개시된 방법에 의해 제조된 화합물을 제공한다.

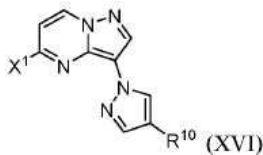
[0023] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XVI)로 표시되는 구조를 갖는 화합물:



[0024]

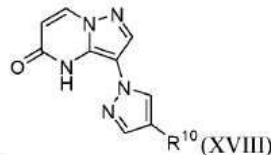
[0025] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 여기서, X¹은 이탈기이고; R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}R²⁰, -P(O)R^{22a, 22b}R²⁰, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}R²⁰, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b}R²⁰ 및 Cy¹로부터 선택되고; R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; 그리고 Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

[0026] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XVI)으로 표시되는 구조를 갖는 화합물:



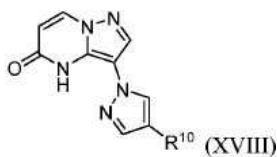
[0027]

[0028] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 화학식 (XVIII)로 표시되는



구조를 갖는 아마이드: . . . (XVIII) 와 활성화제와 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서, X¹은 이탈기이고; R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}R²⁰, -P(O)R^{22a, 22b}R²⁰, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}R²⁰, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b}R²⁰ 및 Cy¹로부터 선택되고; R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; 그리고 Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

[0029] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XVIII)로 표시되는 구조를 갖는 화합물:

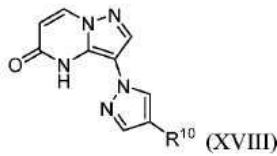


[0030]

[0031] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 여기서, R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할

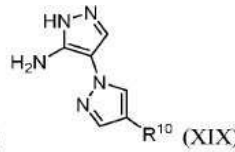
로알킬, C1-C6 사이아노알킬, $-OR^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})OR^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})SR^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})C(O)R^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})S(O)R^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})S(O)_2R^{20}$, $-NR^{21}C(O)R^{20}$, $-NR^{21}S(O)_2R^{20}$, $-NR^{22a}R^{22b}$, $-P(O)R^{22a}R^{22b}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})NR^{22a}R^{22b}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})P(O)R^{22a}R^{22b}$ 및 Cy^1 로부터 선택되고; R^{20} , R^{21} , R^{22a} 및 R^{22b} 의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; 그리고 Cy^1 은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

[0032] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XVIII)로 표시되는 구조를 갖는 화합물:

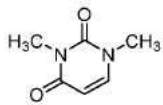


[0033]

[0034] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 하기 화학식 (XIX)로 표시되

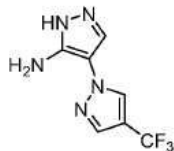


는 구조를 갖는 아민: !



을 반응시키는 단계를 포함하되, 여기서, R^{10} 은 수소, 할로젠, $-CN$, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, $-OR^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})OR^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})SR^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})C(O)R^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})S(O)R^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})S(O)_2R^{20}$, $-NR^{21}C(O)R^{20}$, $-NR^{21}S(O)_2R^{20}$, $-NR^{22a}R^{22b}$, $-P(O)R^{22a}R^{22b}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})NR^{22a}R^{22b}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})P(O)R^{22a}R^{22b}$ 및 Cy^1 로부터 선택되고; R^{20} , R^{21} , R^{22a} 및 R^{22b} 의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; 그리고 Cy^1 은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

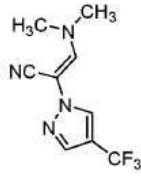
[0035] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 구조를 갖는 화합물:



[0036]

[0037] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

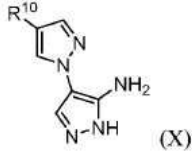
[0038] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 구조를 갖는 화합물:



[0039]

[0040] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0041] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (X)의 화합물:



[0042]

[0043] 또는 이의 염을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 단계 (i-1) 내지 (i-3) 중 하나 이상을 포함한다: (i-

1) 하기 화학식 (VII)의 화합물: (VII) 을 아세토나이트릴 첨가제와 접촉시킴으로써, 하기 화학식

(VIII)의 화합물: (VIII) 을 형성하는 단계;

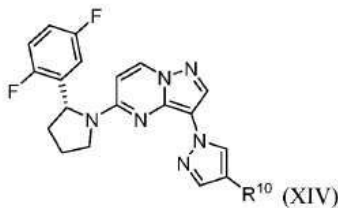
[0044] (i-2) 화학식 (VIII)의 화합물을 *N,N*-다이메틸폼아마이드 다이에틸 아세탈 또는 이의 합성 등가물과 접촉시킴으

로써, 하기 화학식 (IX)의 화합물: (IX) 을 형성하는 단계; 또는

[0045] (i-3) 화학식 (IX)의 화합물을 하이드라진과 접촉시킴으로써, 하기 화학식 (X)의 화합물: (X) 또는 이의 염을 형성하는 단계, 여기서 R^{10} 은 위에서 기재된 바와 같다.

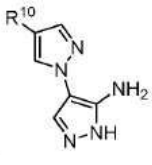
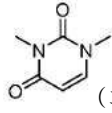
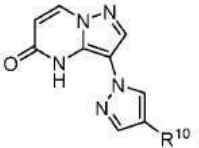
[0046] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 단계 (i-1) 내지 (i-3) 중 하나 이상을 포함하는, 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 염의 제조에서의, 화학식 (VII)의 화합물의 용도를 제공한다.

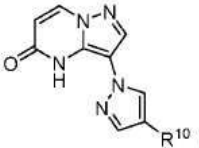
[0047] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XIV)의 화합물:



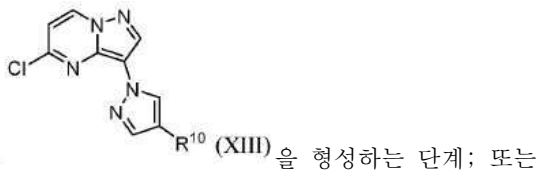
[0048]

[0049] 또는 이의 염을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 다음 단계 (f-1) 내지 (f-3) 중 하나 이상을 포함한다:

(f-1) 화학식 (X)의 화합물:  (X) 또는 이의 염을 하기 화합물 번호 11:  (화합물 번호 11) 또는 이의 합성 등가물과 접촉시킴으로써, 하기 화학식 (XII)의 화합물:  (XII) 을 형성하는 단계;

호 11) 또는 이의 합성 등가물과 접촉시킴으로써, 하기 화학식 (XII)의 화합물:  (XII) 을 형성하는 단계;

[0050] (f-2) 화학식 (XII)의 화합물을 염소화제와 접촉시킴으로써, 하기 화학식 (XIII)의 화합물:



[0051] (f-3) 화학식 (XIII)의 화합물을 하기 화합물 번호 6:  (화합물 번호 6) 또는 이의 염과 접촉시킴

으로써, 하기 화학식 (XIV)의 화합물:  (XIV) 또는 이의 염을 형성하는 단계, 여기서 R¹⁰은 위에서 기재된 바와 같다.

[0052] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 단계 (f-1) 내지 (f-3) 중 하나 이상을 포함하는, 화학식 (XIV)의 화합물 또는 이의 염의 제조에서의, 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 염의 용도를 제공한다.

[0053] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (VII)의 화합물 및 아세트나이트릴 첨가제를 포함하는 조합물을 제공한다. 이들 유형의 반응에서, 적합한 아세트나이트릴 첨가제는 할로아세트나이트릴, 예컨대, 브로모아세트나이트릴이다.

[0054] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 염을 제조하기 위한 화학식 (VII)의 화합물 및 아세트나이트릴 첨가제를 포함하는 조합물을 포함한다.

[0055] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (VIII)의 화합물 및 N,N-다이메틸폼아마이드 다이에틸 아세탈 또는 이의 합성 등가물을 포함하는 조합물을 제공한다. 용어 "폼아미딘 아세탈"은 이 맥락에서 N,N-다이메틸폼아마이드 다이에틸 아세탈 또는 이의 합성 등가물을 지칭하는데 사용된다.

[0056] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은, 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 염을 제조하기 위한, 화학식 (VIII)의 화합물 및 N,N-다이메틸폼아마이드 다이에틸 아세탈 또는 이의 합성 등가물을 포함하는 조합물을 제공한다.

[0057] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (IX)의 화합물 및 하이드라진을 포함하는 조합물을 제공한다.

[0058] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 데 유용한, 화학식 (IX)의 화합물 및 하이드라진을 포함하는 조합물을 제공한다.

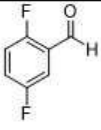
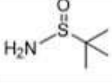
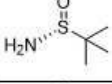
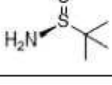
[0059] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 염, 및 화합물 번호 11, 또는 이의 합성 등가물을 포함하는 조합물을 제공한다.

[0060] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (XIV)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 데 유용한, 화학식 (X)의

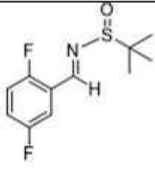
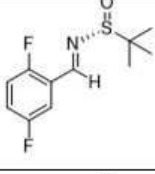
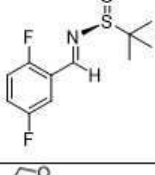
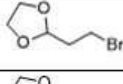
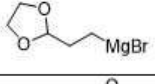
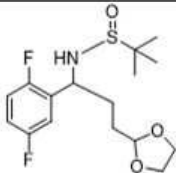
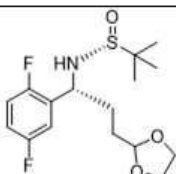
화합물 또는 이의 염, 및 화합물 번호 11, 또는 이의 합성 등가물을 포함하는 조합물을 제공한다.

- [0061] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (XII)의 화합물 및 염소화제를 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0062] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은, 화학식 (XIV)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 데 유용한, 화학식 (XII)의 화합물 및 염소화제를 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0063] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (XIII)의 화합물 및 화합물 번호 6 또는 이의 염을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0064] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (XIV)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 데 유용한, 화학식 (XIII)의 화합물 및 화합물 번호 6 또는 이의 염을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0065] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (VII) 내지 (X) 및 (XII) 내지 (XIV) 중 임의의 것의 화합물을 제공하되, 여기서: R^{10} 은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{1S} 로 선택적으로 치환되고; 그리고 각각의 R^{1S} 는 독립적으로 할로젠, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬) 또는 $-N(R^{1Sa})_2$ 이다.
- [0066] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (X) 및 (XIV) 중 임의의 것의 화합물 또는 이의 염을 제공하되, 여기서: R^{10} 은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{1S} 로 선택적으로 치환되고; 그리고 각각의 R^{1S} 는 독립적으로 할로젠, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬) 또는 $-N(R^{1Sa})_2$ 이다.
- [0067] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 방법에 의해 제조되는 화합물을 제공한다.
- [0068] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 화합물, 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0069] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 방법에 의해 제조된 화합물, 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0070] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 티로신 수용체 키나제(TRK)를 저해하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 대상체에게 약제학적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0071] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 티로신 수용체 키나제(TRK)를 저해하기 위한 의약의 제조에서의 본 명세서에 기재된 화합물의 용도를 제공한다.
- [0072] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 대상체에게 약제학적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0073] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 명세서에 기재된 화합물의 용도를 제공한다.
- [0074] 화학식 (VII) 내지 (X) 및 (XII) 내지 (XIV)의 구조 및 화합물 번호 1 내지 14의 구조는 이하의 표 1에 기재된 바와 같고, 여기서 모든 변수는 본 명세서의 어딘가에 기재된 바와 같다.

표 1

화학식 번호	구조	화합물 번호	구조
		1	
		2	
		2R	
		2S	


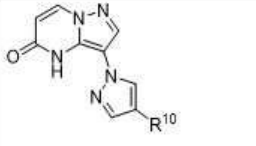
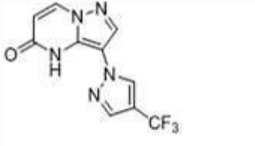
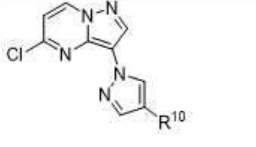
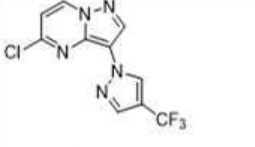
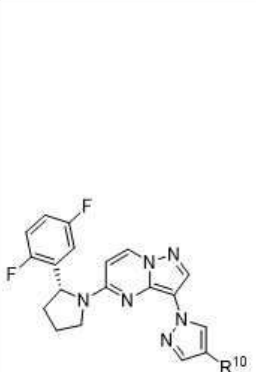
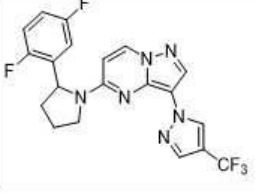
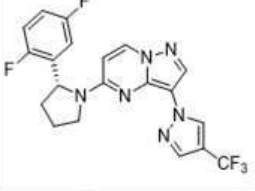
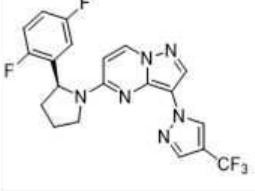
[0075]

화학식 번호	구조	화합물 번호	구조
		3	
		3R	
		3S	
		4	
		4a	
		5	
		5R	

[0076]

화학식 번호	구조	화합물 번호	구조
		5S	
		6	
		6R	
		6S	
VII		7	
VIII		8	
IX		9	
X		10	

[0077]

화학식 번호	구조	화합물 번호	구조
		11	
XII		12	
XIII		13	
XIV		14	
		14R	
		14S	

[0078]

화학식 번호	구조	화합물 번호	구조
XV		14R	
XVI		13	
XVII		6R	
XVIII		12	
XIX		10	
XX		11	
XXI		9	

[0079]

화학식 번호	구조	화합물 번호	구조
XXII		8	
XXIII		7	
XXIV	$NC-CH_2-X^2$		$NC-CH_2-Br$
XXV		14R	
XXVI		13	

[0080]

[0081]

달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 명세서에서, 단수 형태는 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수형도 포함한다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 등가인 방법 및 재료가 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료가 하기에 기재되어 있다. 또한, 재료, 방법 및 예는 예시일 뿐이며 제한하려는 의도가 아니다. 본 명세서에 기재되어 있는 화학 구조와 명칭 간에 상충하는 경우에는, 화학 구조가 우선할 것이다.

[0082]

본 개시내용의 다른 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0083]

본 명세서에 포함되고 그 일부를 구성하는 첨부 도면은 여러 양상을 예시하고 설명과 함께 본 발명의 원리를 설명하는 역할을 한다.

도 1a 내지 도 1d는 화합물 번호 14R의 대표적인 초성능 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분광계(UPLC-MS) 스펙트럼 데이터를 나타낸다.

도 2a 내지 도 2d는 화합물 번호 14R의 대표적인 ¹H NMR 스펙트럼 데이터를 나타낸다.

도 3a 및 도 3b는 화합물 번호 14R의 대표적인 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 데이터를 나타낸다.

본 발명의 추가적인 이점은 다음의 설명에서 부분적으로 제시될 것이며, 부분적으로는 설명으로부터 명백할 것이거나, 또는 본 발명의 실시에 의해 학습될 수 있다. 본 발명의 이점은 첨부된 청구범위에서 특히 지적된 요소 및 조합에 의해 실현되고 달성될 것이다. 전술한 일반적인 설명 및 다음의 상세한 설명은 모두 예시적이고 단지 설명적인 것이며 청구된 바와 같이 본 발명을 제한하지 않는다는 것을 이해해야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0084]

본 발명은 이하의 본 발명의 상세한 설명 및 이에 포함된 실시예를 참조하면 보다 쉽게 이해될 수 있다.

[0085]

본 발명의 화합물, 조성물, 물품, 시스템, 디바이스 및/또는 방법이 개시되고 설명되기 전에, 물론 다를 수 있지만, 달리 특정되지 않는 한, 특정 합성 방법으로 또는 달리 특정되지 않는 한 특정 시약으로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 설명하기 위한 것이며 한정하려는 의도가 아님을 이해해야 한다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 등가인 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 재료가 이제 설명된다.

- [0086] 본 발명의 실시형태는 시스템 범정 부류와 같은 특정 범정 부류에서 설명 및 청구될 수 있지만, 이는 편의를 위한 것일 뿐이며, 당업자는 본 발명의 각 실시형태가 임의의 범정 부류에서 설명 및 청구될 수 있음을 이해할 것이다. 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, 본 명세서에 제시된 임의의 방법 또는 실시형태는 그 단계가 특정 순서로 수행되어야 하는 것으로 해석되도록 결코 의도되지 않는다. 따라서, 방법 청구항은 청구범위 또는 설명에서 단계가 특정 순서로 제한되어야 한다고 구체적으로 언급하지 않은 경우, 어떤 점에서든지 순서가 추론되도록 의도된 것은 아니다. 이것은 단계 또는 작동 흐름의 배열에 관한 논리 문제, 문법적 구성 또는 구두점에서 파생된 일반 의미, 또는 명세서에 설명된 실시형태의 수 또는 유형을 포함하여 해석을 위한 모든 가능한 비명시적 근거에 적용된다.
- [0087] **A. 정의**
- [0088] 본 발명을 설명하는 데 사용되는 다양한 용어의 정의가 아래에 나열되어 있다. 이러한 정의는, 특정 경우에 개별적으로 또는 더 큰 그룹의 일부로 달리 제한되지 않는 한, 본 명세서 전체에서 사용되는 용어에 적용된다.
- [0089] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태의 용어는, 문맥이 명백하게 달리 나타내지 않는 한 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"을 의미한다. 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바와 같은 어구 "및/또는"은 그렇게 결합된 요소, 즉, 일부 경우에는 결합적으로 존재하고 다른 경우에는 분리되어 존재하는 요소의 "어느 하나 또는 둘 다"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 다른 요소는 선택적으로 "및/또는" 절에 의해 구체적으로 식별된 요소 이외의 것에 존재할 수 있으며, 반대로 명확하게 표시되지 않는 한 구체적으로 식별된 요소와 관련이 있든 관련이 없든 상관 없다. 따라서, 비제한적인 예로서, "포함하는"과 같은 개방형 언어와 함께 사용되는 경우 "A 및/또는 B"에 대한 언급은, 다양한 실시형태에서, B 없이 A(선택적으로 B 이외의 요소를 포함함); 또 다른 실시형태에서, A 없이 B(선택적으로 A 이외의 요소를 포함함); 또 다른 실시형태에서, A 및 B 둘다(선택적으로 다른 요소를 포함함); 등을 지칭한다.
- [0090] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "또는"은, 배타적으로 "어느 한쪽", "중 하나", "중 단지 하나" 또는 "정확히 하나"라는 용어가 선행하는 경우 단지 배타적 대안(즉, "하나 또는 다른 하나, 그러나 둘 다 아님")을 나타내는 것으로 이해되어야 한다.
- [0091] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "포함하는(comprising)"(및 "포함하다", "포함한다" 및 "포함된"과 같은 포함하는 임의의 형태), "갖는"(및 "갖는다" 및 "가진다")와 같은 것을 포함하는 임의의 형태), "포함하는(including)"(및 "포함하다" 및 "포함한다")와 같은 포함하는의 임의의 형태) 또는 "함유하는"(및 "함유하다" 및 "함유한다")와 같은 함유하는의 임의의 형태)는 포괄적이거나 개방적이고, 추가의 나열되지 않은 요소 또는 방법 단계를 제외하지 않는다.
- [0092] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 관련 기술분야의 통상의 기술자가 인식하는 임의의 정상적인 변동을 아우르는 범위를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 용어 "약"은, 달리 명시되지 않았거나 달리 문맥으로부터 명백하지 않은 한(해당 숫자가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우 제외) 명시된 기준값의 어느 하나의 방향으로(초과 또는 미만) 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 그 미만 이내에 들어가는 값의 범위를 지칭한다.
- [0093] 본 명세서에 사용된 약어는 화학 및 생물학 분야 내에서 통상적인 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 화학 구조 및 화학식은 화학 분야에 공지된 화학 원자가의 표준 규칙에 따라 구성된다.
- [0094] 조성물 내 특정 요소 또는 성분의 중량부에 대한 명세서 및 최종 청구범위에서의 언급은, 중량부가 표현되는 조성물 또는 물품에서 요소 또는 구성요소와 임의의 다른 요소 또는 구성요소 사이의 중량 관계를 나타낸다. 따라서, 성분 X 2중량부 및 성분 Y 5중량부를 함유하는 화합물에서, X 및 Y는 2:5의 중량비로 존재하며, 추가의 성분이 화합물 내에 함유되는지의 여부에 관계없이 이러한 비율로 존재한다.
- [0095] 성분의 중량 퍼센트(wt.%)는, 특별히 반대로 언급하지 않는 한, 해당 성분이 포함된 제형 또는 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.
- [0096] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "선택적" 또는 "선택적으로"는 이후에 설명되는 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생할 수 없음을 의미하고, 설명은 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우를 포함한다.
- [0097] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "상승된 온도"는 25°C보다 높은 온도를 의미한다. 따라서, 예를 들어, 상승된 온도는 적어도 약 30°C, 적어도 약 40°C, 적어도 약 50°C, 적어도 약 60°C, 적어도 약 70°C, 적어도 약

80℃, 적어도 약 90℃, 적어도 약 100℃, 또는 적어도 약 110℃의 온도를 지칭할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상승된 온도는 약 70℃ 내지 약 110℃, 약 70℃ 내지 약 100℃, 약 70℃ 내지 약 90℃, 약 70℃ 내지 약 80℃, 약 80℃ 내지 약 110℃, 약 90℃ 내지 약 110℃, 약 110℃ 내지 약 110℃, 약 80℃ 내지 약 100℃ 또는 약 85℃ 내지 약 95℃의 범위이다. 추가의 실시형태에서, 상승된 온도는 약 80℃ 내지 약 120℃, 약 80℃ 내지 약 110℃, 약 80℃ 내지 약 100℃, 약 80℃ 내지 약 90℃, 약 90℃ 내지 약 120℃, 약 100℃ 내지 약 120℃, 약 110℃ 내지 약 120℃, 약 90℃ 내지 약 110℃, 또는 약 95℃ 내지 약 105℃의 범위 내이다.

[0098] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "진단된"은 숙련자, 예를 들어, 의사에 의해 검사를 받았고, 본 명세서에 개시된 화합물, 조성물 또는 방법에 의해 치료될 수 있는 질환, 장애 또는 병태를 갖는 것으로 확인된 것을 의미한다. 개시된 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는, 투여하는 단계 전에, 비정상 TRK 활성과 연관된 장애, 예를 들어, 염증성 질환, 감염, 자가면역 장애, 뇌졸중, 허혈, 심장 장애, 신경계 장애, 섬유형성 장애, 증식성 장애, 과증식성 장애, 비암성 과증식성 장애, 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종, 대사 질환, 악성 질환, 혈관 재협착증, 건선, 죽상동맥경화증, 류마티스 관절염, 골관절염, 만성 통증 및 신경성 동통으로 진단되었다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "장애에 대한 치료를 필요로 하는 것으로 식별된" 등의 어구는 장애의 치료가 필요한 것에 기초한 대상체의 선택을 지칭한다. 식별은, 일부 실시형태에서, 진단을 하는 사람과는 상이한 사람에 의해 수행될 수 있음이 상정된다. 추가의 실시형태에서, 투여는 후속적으로 투여를 수행한 자에 의해 수행될 수 있음이 또한 상정된다.

[0099] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여하는" 및 "투여"는 대상체에게 약제학적 제제를 제공하는 임의의 방법을 지칭한다. 이러한 방법은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 경구 투여, 경피 투여, 흡입에 의한 투여, 비강 투여, 국소 투여, 질내 투여, 안구 투여, 귀내 투여, 뇌내 투여, 직장 투여, 비경구 투여, 예컨대, 정맥내 투여, 동맥내 투여, 근육내 투여 및 피하 투여와 같은 주사제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 투여는 연속적 또는 간헐적일 수 있다. 다양한 실시형태에서, 제제는 치료적으로 투여될 수 있고; 즉, 기존 질환 또는 병태를 치료하기 위해 투여된다. 추가의 다양한 실시형태에서, 제제는 예방적으로 투여될 수 있고; 즉, 질환 또는 병태의 예방을 위해 투여된다.

[0100] 본 개시내용의 화합물은 단독으로 투여될 수 있거나 또는 환자에게 병용 투여될 수 있다. 병용투여란, 단독으로 또는 (하나 초과)의 화합물 또는 제제)와 조합하여 화합물의 동시 또는 순차 투여를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 제제는 또한 필요한 경우 (예컨대, 대사 분해를 저감시키기 위하여) 다른 활성 물질과 조합될 수 있다. 본 개시내용의 조성물은, 도포기 스틱, 용액, 현탁액, 에멀션, 겔, 크림, 연고, 페이스트, 젤리, 페인트, 분말 및 에어로졸로서 제형화되어, 국소 경로에 의해 경피적으로 전달될 수 있다. 경구 제제는, 환자가 섭취하기에 적합한, 정제, 환제, 분말, 당의정, 캡슐, 액체, 로젠지, 카세, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등을 포함한다. 고형 제제는 분말, 정제, 환제, 캡슐제, 카세제, 좌제 및 분산성 과립을 포함한다. 액체 형태 제제는 용액, 현탁액 및 에멀션, 예를 들어, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 본 개시내용의 조성물은 지속 방출 및/또는 편안함을 제공하기 위한 성분을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 성분은 고분자량, 음이온성 점액 모방 중합체, 겔화 다당류 및 미세하게 분할된 약물 담체 기질을 포함한다. 이들 성분은 미국 특허 제4,911,920호; 제 5,403,841호; 제5,212,162호; 및 제4,861,760호에 더욱 상세히 논의되어 있다. 이들 특허의 전체 내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다. 본 개시내용의 조성물은 또한 체내에서 서방출을 위한 미소구체로서 전달될 수 있다. 예를 들어, 미소구체는 피하로 서방출되는 약물-함유 미소구체의 피부내 주사를 통해(문헌[Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995] 참조); 생분해성 및 주사 가능한 겔 제형으로서(예컨대, 문헌[Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995] 참조); 또는 경구 투여를 위한 미소구체로서(예컨대, 문헌[Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997] 참조) 투여될 수 있다. 실시형태들에서, 본 개시내용의 조성물의 제형은 세포막과 융합되거나 세포내이입되는 리포솜의 사용에 의해, 즉, 세포의 표면 막 단백질 수용체에 결합하여 세포내이입을 초래하는, 리포솜에 부착된 수용체 리간드를 사용함으로써 전달될 수 있다. 리포솜을 사용함으로써, 특히 리포솜 표면이 표적 세포에 특이적인 수용체 리간드를 운반하거나, 또는 다르게는 우선적으로 특정 기관으로 유도되는 경우, 생체내 표적 세포로의 본 개시내용의 조성물의 전달에 초점을 맞출 수 있다. (예컨대, 문헌[Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989] 참조). 본 개시내용의 조성물은 또한 나노 입자로서 전달될 수 있다.

[0101] 본 개시내용에 의해 제공되는 약제학적 조성물은 활성 성분(예컨대, 실시형태 또는 실시예를 비롯하여 본 명세서에 기재된 화합물)이 치료적 유효량으로, 즉, 그의 의도된 목적을 달성하기에 효과적인 양으로 함유된 조성물을 포함한다. 특정 적용에 효과적인 실제 양은 특히 치료되는 병태에 따라 좌우될 것이다. 질환을 치료하기 위

한 방법으로 투여되는 경우, 이러한 조성물은, 목적하는 결과, 예컨대, 표적 분자(예컨대, TRK)의 활성 조절 및/또는 질환 증상(예컨대, 염증성 질환, 감염, 자가면역 장애, 뇌졸중, 허혈, 심장 장애, 신경계 장애, 섬유형성 장애, 증식성 장애, 과증식성 장애, 비암성 과증식성 장애, 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종, 대사 질환, 악성 질환, 혈관 재협착증, 건선, 죽상동맥경화증, 류마티스 관절염, 골관절염, 만성 통증 및/또는 신경성 동통의 증상)의 진행을 저감, 제거 또는 둔화시키는 것을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 함유할 것이다. 본 개시 내용의 치료적 유효량의 결정은 특히 본 명세서의 상세한 개시내용에 비추어 충분히 당업자의 능력 범위 내이다.

[0102] 포유동물에 투여되는 투여량 및 빈도(단일 또는 다중 투여량)는, 다양한 인자, 예를 들어, 포유동물이 다른 질병을 앓고 있는지의 여부 및 그의 투여 경로; 수혜자의 크기, 나이, 성별, 건강, 체중, 체질량 지수 및 식단; 치료되는 질환의 증상의 성질 및 정도(예컨대, 염증성 질환, 감염, 자가면역 장애, 뇌졸중, 허혈, 심장 장애, 신경계 장애, 섬유형성 장애, 증식성 장애, 과증식성 장애, 비암성 과증식성 장애, 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종, 대사 질환, 악성 질환, 혈관 재협착증, 건선, 죽상동맥경화증, 류마티스 관절염, 골관절염, 만성 통증, 및/또는 신경성 동통의 증상, 및 이러한 증상의 중증도), 동시 치료의 종류, 치료 중인 질환의 합병증 또는 기타 건강 관련 문제에 따라서 달라질 수 있다. 다른 치료 요법 또는 제제가 출원인의 개시내용의 방법 및 화합물과 함께 사용될 수 있다. 확립된 투여량(예컨대, 빈도 및 지속기간)의 조절 및 조작은 충분히 당업자의 능력 이내이다. 다양한 실시형태에서, 개시된 화합물은 약 10 mg/일 내지 약 1000 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 900 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 800 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 700 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 600 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 500 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 400 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 300 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 200 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 100 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 50 mg/일, 약 50 mg/일 내지 약 1000 mg/일, 약 100 mg/일 내지 약 1000 mg/일, 약 200 mg/일 내지 약 1000 mg/일, 약 300 mg/일 내지 약 1000 mg/일, 약 400 mg/일 내지 약 1000 mg/일, 약 500 mg/일 내지 약 1000 mg/일, 약 600 mg/일 내지 약 1000 mg/일, 약 700 mg/일 내지 약 1000 mg/일, 약 800 mg/일 내지 약 1000 mg/일, 약 900 mg/일 내지 약 1000 mg/일, 약 50 mg/일 내지 약 900 mg/일, 약 100 mg/일 내지 약 800 mg/일, 약 200 mg/일 내지 약 700 mg/일, 약 300 mg/일 내지 약 600 mg/일, 또는 약 400 mg/일 내지 약 500 mg/일의 투여량으로 투여될 수 있다. 다양한 추가의 실시형태에서, 개시된 화합물은, 1일 1회 초과, 예를 들어, 1일 2회 투여될 수 있다. 따라서, 다양한 실시형태에서, 개시된 화합물은 약 10mg 내지 약 500mg의 투여량으로 투여될 수 있고, 여기서 각각의 투여량은 1일 2회 투여된다.

[0103] 본 명세서에 기재된 임의의 화합물에 대해서, 치료적 유효 용량은 세포 배양 검증, 동물 연구 및/또는 인간 임상 시험으로부터 결정될 수 있다. 표적 농도는, 본 명세서에 기재된 또는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 측정되는 바와 같이, 본 명세서에 기재된 방법을 달성할 수 있는 활성 화합물의 농도일 것이다.

[0104] 당업계에 잘 알려진 바와 같이, 인간에 사용하기 위한 치료적 유효량은 또한 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간에 대한 용량은 동물에서 효과적인 것으로 밝혀진 농도를 달성하도록 계획화될 수 있다. 인간의 투여량은, 위에서 기재된 바와 같이, 화합물 효능을 모니터링하고 투여량을 상향 또는 하향으로 조정함으로써 조정될 수 있다. 위에서 설명한 방법 및 기타 방법을 기반으로 인간에서 최대 효능을 달성하기 위해 용량을 조정하는 것은 충분히 숙련된 기술자의 능력 이내이다.

[0105] 투여량은 환자의 요구 사항과 이용하는 화합물에 따라 달라질 수 있다. 본 개시내용의 맥락에서 환자에게 투여되는 용량은 시간 경과에 따라서 환자의 유익한 치료적 반응에 영향을 미치기에 충분해야 한다. 용량의 양은 또한 부작용의 존재, 속성 및 정도에 의해 결정될 것이다. 특정 상황에 대한 적절한 투여량의 결정은 의사의 기술 이내이다. 일반적으로, 화합물의 최적 용량 미만인 더 적은 양으로 치료가 개시된다. 그 후, 투여량은 상황에 최적의 효과에 도달할 때까지 소량의 증분으로 증가된다.

[0106] 투여량 및 투여 간격은 치료되는 특정 임상 징후에 대해 효과적인 투여된 화합물의 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조정될 수 있다. 이것은 개체의 질환 상태의 중증도에 상응하는 치료 요법을 제공할 것이다.

[0107] 본 명세서에 제공된 교시를 이용하여, 실질적인 독성을 유발하지 않지만 특정 환자에 의해 입증된 임상 증상을 치료하는데 효과적인 유효한 예방 또는 치료적 치료 요법이 계획될 수 있다. 이 계획에는 화합물 역가, 상대적 생체이용률, 환자 체중, 부작용의 존재 및 심각성, 선호하는 투여 방식 및 선택된 제제의 독성 프로파일과 같은 인자를 고려하여 활성 화합물의 신중한 선택이 포함되어야 한다.

[0108] 본 명세서에 개시된 화합물의 "유도체"는 약제학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 중수소화 형태, 방사성 표지된 형태, 이성질체, 용매화물 및 이들의 조합물이다. 이러한 맥락에서 언급된 "조합물"은 약제학적으로 허용 가

능한 염, 전구약물, 중수소화 형태, 방사성 표지된 형태, 이성질체 및 용매화물과 같은 군 중 적어도 2가지 이내에 속하는 유도체를 지칭한다. 방사성 표지된 형태의 예는, 삼중 수소, 인-32, 요오드-129, 탄소-11, 플루오린-18 등으로 표지된 화합물을 포함한다.

- [0109] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "합성 등가물"은 본 명세서에 개시된 방법 또는 용도에서 참조된 제제(예를 들어, 참조된 화합물)를 대체하는 데 적합한 제제(예컨대, 화합물)를 지칭한다. 참조된 제제(예컨대, 참조된 화합물)의 적합한 합성 등가물은 숙련된 기술자(예컨대, 합성 화학자)에 의해 용이하게 인식되거나 또는 일상적인 실험으로 평가될 수 있음이 당업계에 공지되어 있다.
- [0110] 용어 "이탈기"는 결합 전자와 함께 분자의 나머지 부분에서 분리되는 원자(또는 원자의 군)를 지칭한다. 적합한 이탈기의 예는 트라이플레이트, 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트 및 할라이드를 포함하는 설포네이트 에스터를 포함한다.
- [0111] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치환된"은 화학적으로 안정한 유기물의 허용 가능한 치환체만을 포함하는 것으로 고려된다. 넓은 실시형태에서, 허용 가능한 치환기는, 유기 화합물의 비고리식 및 고리식, 분지형 및 비분지형, 탄소환식 및 복소환식, 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 예시적인 치환기는, 예를 들어, 이하에 기재된 것들을 포함한다. 허용 가능한 치환기는 적절한 유기 화합물에 대해 1개 이상일 수 있고 동일하거나 상이할 수 있다. 본 개시내용의 목적을 위해, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환체 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키는 본 명세서에 기재된 유기물의 임의의 허용가능한 치환체를 가질 수 있다. 본 개시내용은 유기 화합물의 허용 가능한 치환체에 의해 어떠한 방식으로든 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 또한, 용어 "치환" 또는 "로 치환된"은 그러한 치환이 치환된 원자 및 치환체의 허용된 원자가에 따른 것이고, 치환이 안정한 화합물, 예컨대, 재배열, 고리화, 제거 등에 의해 자발적으로 변형을 겪지 않는 화합물을 초래한다는 묵시적 단서를 포함한다. 또한 소정의 실시형태에서, 달리 반대로 명시적으로 나타내지 않는 한, 개별 치환체는 추가로 선택적으로 치환(즉, 추가로 치환 또는 비치환)될 수 있는 것으로 고려된다.
- [0112] 다양한 용어를 정의함에 있어서, "A¹", "A²", "A³" 및 "A⁴"는 다양한 특정 치환체를 나타내기 위한 일반적인 기호로서 본 명세서에서 사용된다. 이들 기호는 본 명세서에 개시된 것으로 제한되지 않는 임의의 치환체일 수 있고, 이들이 하나의 경우에 특정 치환체인 것으로 정의되는 경우, 이들은, 다른 경우에는, 일부 다른 치환체로 정의될 수 있다.
- [0113] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "할로" 및 "할로겐"은 플루오린(플루오로 -F), 염소(클로로, -Cl), 브로민(브로모, -Br) 및 요오드(아이오도, -I)로부터 선택된 원자를 지칭한다.
- [0114] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "지방족" 또는 "지방족 기"는 직쇄(즉, 비분지형), 분지형 또는 환식(융합, 브리징 및 스피로융합 다환식 포함)일 수 있고 완전히 포화될 수 있거나 또는 하나 이상의 불포화 단위를 포함할 수 있지만 방향족은 아니다. 달리 명시되지 않는 한, 지방족 기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 포함한다. 지방족 기는 선형 또는 분지형, 알킬, 알켄일 및 알킨일기, 및 이들의 혼성체, 예컨대, (사이클로알킬)알킬, (사이클로알켄일)알킬 또는 (사이클로알킬)알켄일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0115] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "알킬", "C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, 또는 C₆ 알킬" 또는 "C₁-C₆ 알킬"은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, 또는 C₆ 직쇄(선형) 포화 지방족 탄화수소기 및 C₃, C₄, C₅, 또는 C₆ 분지형 포화 지방족 탄화수소기를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, C₁-C₆ 알킬은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 또는 C₆ 알킬기를 포함하도록 의도된다. 알킬의 예는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 모이어티, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, s-펜틸 또는 n-헥실을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 직쇄 또는 분지형 알킬은 6개 이하의 탄소 원자(예컨대, 직쇄의 경우 C₁-C₆, 분지형 사슬의 경우 C₃-C₆)를 갖고, 또 다른 실시형태에서, 직쇄 또는 분지형 알킬은 4개 이하의 탄소 원자를 갖는다.
- [0116] 명세서 전반에 걸쳐서, "알킬"은 일반적으로 비치환 알킬기와 치환된 알킬기를 둘 다 지칭하는 데 사용되지만; 치환된 알킬기는 또한 본 명세서에서 알킬기 상의 특정 치환체(들)를 식별함으로써 여기에서 구체적으로 언급된다. 예를 들어, 용어 "할로겐화 알킬" 또는 할로알킬"은 구체적으로 하나 이상의 할라이드, 예컨대, 플루오린, 염소, 브로민 또는 요오드로 치환된 알킬기를 지칭한다. 대안적으로, 용어 "모노할로알킬"은 단일의 할라이드, 예컨대, 플루오린, 염소, 브로민, 또는 요오드로 치환된 알킬을 지칭한다. 용어 "폴리할로알킬"은 구체적으로 2개 이상의 할라이드로 독립적으로 치환된 알킬기를 지칭하며, 즉, 각 할라이드 치환체는 또 다른 할라이드 치환체와 동일한 할라이드일 필요도 없고, 할라이드 치환체의 여러 경우가 동일한 탄소 상에 있을 필요도 없다. 용

어 "알콕시알킬"은 구체적으로, 이하에 기재된 바와 같이, 1개 이상의 알콕시기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 용어 "아미노알킬"은 구체적으로 1개 이상의 아미노기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 용어 "하이드록시알킬"은 구체적으로 1개 이상의 하이드록시기로 치환된 알킬기를 지칭한다. "알킬이 하나의 경우에 사용되고 "하이드록시알킬"과 같은 특정 용어가 다른 경우에 사용되는 경우에, 용어 "알킬"은 또한 "하이드록시알킬" 등과 같은 특정 용어를 지칭하지 않음을 암시하도록 의미하지 않는다.

[0117] 이러한 관행은 본 명세서에 기재된 다른 기에도 사용된다. 즉, "사이클로알킬"과 같은 용어는 비치환 및 치환된 사이클로알킬 모이어티를 둘 다 지칭하는 한편, 비치환 모이어티는 또한 본 명세서에서 구체적으로 식별될 수 있고; 예를 들어, 특별히 치환된 사이클로알킬은, 예컨대, "알킬사이클로알킬"로 지칭될 수 있다. 마찬가지로, 치환된 알콕시는 구체적으로 예컨대 "할로젠화 알콕시"로 지칭될 수 있고, 특별히 치환된 알켄일은, 예컨대, "알켄일알코올" 등일 수 있다. 재차, "사이클로알킬"과 같은 일반적인 용어 및 "알킬사이클로알킬"과 같은 특정 용어를 사용하는 관행은, 그 일반적인 용어가 그 특정 용어를 또한 포함하지 않음을 암시하도록 의미하지 않는다.

[0118] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "알켄일"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 구조식을 갖는 2 내지 24개의 탄소 원자의 탄화수소기이다. $(A^1A^2)C=C(A^3A^4)$ 와 같은 비대칭 구조는 E 및 Z 이성질체 둘 다를 포함하도록 의도된다. 이것은 비대칭 알켄이 존재하는 본 명세서에서의 구조식에서 추정될 수 있거나, 또는 결합 기호 C=C로 명시적으로 나타낼 수 있다. 알켄일기는, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스터, 에터, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아자이드, 나이트로, 실릴, 설폰-옥소, 또는 티올을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 1개 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0119] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "알킨일"은 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 구조식을 갖는 2 내지 24개의 탄소 원자의 탄화수소기이다. 알킨일기는, 비치환될 수 있거나, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같이, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스터, 에터, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아자이드, 나이트로, 실릴, 설폰-옥소, 또는 티올을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 1개 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0120] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로알킬"은 적어도 1개의 헤테로원자를 함유하는 알킬기르르 지칭한다. 적합한 헤테로원자는, O, N, Si, P 및 S를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 여기서 질소, 인 및 황 원자는 선택적으로 산화되고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 사차화된다. 헤테로알킬은 알킬기에 대해서 위에서 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0121] 용어 "할로알킬"은 모노, 폴리 및 퍼할로알킬기를 포함하되, 여기서 할로젠은 독립적으로 플루오린, 염소, 브로민 및 요오드로부터 선택된다.

[0122] "알콕시"는 산소 링커(-O(알킬))를 통해서 다른 모이어티에 부착되는 알킬기이다. 비제한적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 부톡시를 포함한다.

[0123] "할로알콕시"는, 예컨대, 제한되지 않지만, -OCHCF₂ 또는 -OCF₃와 같이, 산소 원자를 통해서 다른 모이어티에 부착되는 할로알킬기이다.

[0124] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 30개의 탄소 원자(예컨대, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀ 또는 C₃-C₈)를 갖는 포화 또는 불포화 비방향족 탄화수소 단일- 또는 다중-고리(예컨대, 융합된, 브리징 또는 스피로 고리)계를 지칭한다. 사이클로알킬의 예는, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헵텐일, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌일 및 아다만틸을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0125] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "사이클로알켄일"은 적어도 3개의 탄소 원자로 구성되고 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합, 즉, C=C를 함유하는 비-방향족 탄소계 고리이다. 사이클로알켄일기의 예는 사이클로프로펜일, 사이클로부텐일, 사이클로펜텐일, 사이클로펜타다이엔일, 사이클로헥센일, 사이클로헥사다이엔일, 노보넨일 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 용어 "헤테로사이클로알켄일"은 위에서 정의된 바와 같이 사이클로알켄일기의 유형이고, 고리의 탄소 원자 중 적어도 1개가 제한 없이 질소, 산소, 황 또는 인과 같은 헤테로원자로 대체된 용어 "사이클로알켄일"의 의미 내에 포함된다. 사이클로알켄일기 및 헤테로사이클로알켄일기는 치환될 수 있거나 또는 비치환될 수 있다. 사이클로알켄일기 및 헤테로사이클로알켄일기는, 제한 없이, 본 명세서

에 기재된 바와 같이 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스터, 에터, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아자이드, 나이트로, 실릴, 설폰-옥소 또는 티올을 비롯한 1개 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0126] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "사이클로알킨일"은 적어도 7개의 탄소 원자로 구성되고 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 비-방향족 탄소계 고리이다. 사이클로알킨일기의 예는, 사이클로헵타일, 사이클로옥타일, 사이클로노닐 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 용어 "헤테로사이클로알킨일"은, 위에서 정의된 바와 같은 사이클로알켄일기의 유형이고, 고리의 탄소 원자 중 적어도 1개가, 제한 없이, 질소, 산소, 황 또는 인과 같은 헤테로원자로 대체된 용어 "사이클로알킨일"의 의미 내에 포함된다. 사이클로알킨일기 및 헤테로사이클로알킨일기는 치환될 수 있거나 또는 비치환될 수 있다. 사이클로알킨일기 및 헤테로사이클로알킨일기는, 본 명세서에 기재된 바와 같은, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스터, 에터, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아자이드, 나이트로, 실릴, 설폰-옥소 또는 티올을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 1개 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0127] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"은 호환 가능하게 사용될 수 있고, 고리 구성원 중 적어도 1개가 탄소 이외의 것인 단일 및 다중-환식 방향족 또는 비-방향족 고리계를 지칭한다. 따라서, 이 용어는, "헤테로사이클로알킬", "헤테로아릴", "이환식 헤테로사이클" 및 "다환식 헤테로사이클"을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 헤테로사이클은 포화 또는 부분 포화된 단환식, 이환식(예컨대, 스피로 또는 브리징), 다환식, 또는 융합된 계일 수 있다. 헤테로사이클은 피리딘, 피리미딘, 퓨란, 티오펜, 피롤, 아이소옥사졸, 아이소티아졸, 피라졸, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 옥사졸(1,2,3-옥사다리아졸, 1,2,5-옥사다리아졸 및 1,3,4-옥사다리아졸 포함), 티아다리아졸(1,2,3-티아다리아졸, 1,2,5-티아다리아졸 및 1,3,4-티아다리아졸 포함), 트리아아졸(1,2,3-트리아아졸, 1,3,4-트리아아졸 포함), 테트라졸(1,2,3,4-테트라졸 및 1,2,4,5-테트라졸 포함), 피리다진, 피라진, 트리아아진(1,2,4-트리아아진 및 1,3,5-트리아아진 포함), 테트라진(1,2,4,5-테트라진 포함), 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 몰폴린, 아제티딘, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로퓨란, 다이옥산 등을 포함한다. 용어 헤테로사이클릴기는 또한 C2 헤테로사이클릴, C2-C3 헤테로사이클릴, C2-C4 헤테로사이클릴, C2-C5 헤테로사이클릴, C2-C6 헤테로사이클릴, C2-C7 헤테로사이클릴, C2-C8 헤테로사이클릴, C2-C9 헤테로사이클릴, C2-C10 헤테로사이클릴, C2-C11 헤테로사이클릴, 등까지 그리고 C2-C18 헤테로사이클릴을 포함할 수 있다. 예를 들어, C2 헤테로사이클릴은, 아지리딘일, 다이아제티딘일, 다이하이드로다이아제틸, 옥시란일, 티이란일 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 2개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 헤테로원자를 갖는 기를 포함한다. 대안적으로, 예를 들어, C5 헤테로사이클릴은 5개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 헤테로원자를 갖는 기를 포함하며, 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티오피란일, 다이아제판일, 피리딘일 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 헤테로사이클릴기는, 화학적으로 가능한 경우, 고리 내 헤테로원자를 통해서 또는 헤테로사이클릴 고리를 포함하는 탄소들 중 하나를 통해서 결합될 수 있음이 이해된다.

[0128] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "이환식 헤테로사이클" 또는 "이환식 헤테로사이클릴"은, 고리 구성원 중 적어도 1개가 탄소 이외의 것인 고리계를 지칭한다. 이환식 헤테로사이클릴은, 방향족 고리가 또 다른 방향족 고리와 융합되거나 또는 방향족 고리가 비-방향족 고리와 융합되는 고리계를 망라한다. 이환식 헤테로사이클릴은, 벤젠 고리가 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합되거나 또는 피리딘 고리가 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 고리계를 망라한다. 이환식 헤테로사이클릴기는, 인돌릴, 인다졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리딘일, 벤조퓨란일, 퀴놀린일, 퀴놀살린일, 1,3-벤조다이옥솔릴, 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신일, 3,4-다이하이드로-2H-크로멘일, 1H-피라졸로[4,3-c]피리미딘-3-일; 1H-피롤로[3,2-b]피리미딘-3-일; 및 1H-피라졸로[3,2-b]피리미딘-3-일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0129] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로사이클로알킬"은, 달리 특정되지 않는 한, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 1개 이상의 헤테로원자(예컨대, O, N, S, P 또는 Se), 예컨대, 1 또는 1 내지 2 또는 1 내지 3 또는 1 내지 4 또는 1 내지 5 또는 1 내지 6개의 헤테로원자, 또는 예컨대, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 불포화 비방향족 3-8원 단환식, 7-12원 이환식(융합된, 브리징 또는 스피로 고리), 또는 11-14원 삼환식 고리계(융합된, 브리징 또는 스피로 고리)를 지칭한다. 헤테로사이클로알킬기의 예는, 피페리딘일, 피페라진일, 피롤리딘일, 다이옥산일, 테트라하이드로퓨란일, 아이소인돌린일, 인돌린일, 이미다졸리딘일, 피라졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 트리아아졸리딘일, 옥시란일, 아

제티딘일, 옥세탄일, 티에탄일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘일, 테트라하이드로피란일, 다이하이드로피란일, 피란일, 몰폴린일, 테트라하이드로티오피란일, 1,4-다이아제판일, 1,4-옥사제판일, 2-옥사-5-아자바이사이클로 [2.2.1]헵탄일, 2,5-다이아자바이사이클로 [2.2.1]헵탄일, 2-옥사-6-아자스피로 [3.3]헵탄일, 2,6-다이아자스피로 [3.3]헵탄일, 1,4-다이옥사-8-아자스피로 [4.5]데칸일, 1,4-다이옥사스피로 [4.5]데칸일, 1-옥사스피로 [4.5]데칸일, 1-아자스피로 [4.5]데칸일, 3'H-스피로 [사이클로헥산-1,1'-아이소벤조퓨란]-일, 7'H-스피로 [사이클로헥산-1,5,5'-퓨로 [3,4-b]피리미딘]-일, 3'H-스피로 [사이클로헥산-1,1'-퓨로 [3,4-c]피리미딘]-일, 3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산일, 3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산-3-일, 1,4,5,6-테트라하이드로피롤로 [3,4-c]피라졸릴, 3,4,5,6,7,8-헥사하이드로피리도 [4,3-d]피리미딘일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로 [3,4-c]피리딘일, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도 [4,3-d]피리미딘일, 2-아자스피로 [3.3]헵탄일, 2-메틸-2-아자스피로 [3.3]헵탄일, 2-아자스피로 [3.5]노난일, 2-메틸-2-아자스피로 [3.5]노난일, 2-아자스피로 [4.5]데칸일, 2-메틸-2-아자스피로 [4.5]데칸일, 2-옥사-아자스피로 [3.4]옥탄일, 2-옥사-아자스피로 [3.4]옥탄-6-일 등을 포함하지만, 이들로 제한 되지 않는다. 다중환식 비-방향족 고리의 경우에, 고리 중 단지 1개가 비-방향족 (예컨대, 1,2,3,4-테트라하이드로 나프탈렌일 또는 2,3-다이하이드로인돌)일 필요가 있다.

[0130] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "방향족 기"는 분자의 평면 위쪽 및 아래쪽에 비편재화된 π 전자의 순환 구름을 갖는 고리 구조를 나타내며, 여기서 π 구름은 $(4n+2)$ 개의 π 전자를 함유한다. 방향족성에 대한 추가 논의는 전체 내용이 참조에 의해 본 명세서에 인용된, 문헌[Morrison and Boyd, Organic Chemistry, (5th Ed., 1987), Chapter 13, entitled "Aromaticity," pages 477-497]에서 찾을 수 있다. 용어 "방향족 기"는 아릴기 및 헤테로아릴기 둘 다를 포함한다.

[0131] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은, 고리 구조에 어떠한 헤테로원자도 함유하지 않고 1개 이상의 방향족 고리를 갖는 "공액" 또는 다중고리 시스템을 포함하는 방향족성을 갖는 기를 포함한다. 아릴기의 예는, 페닐, 바이페닐, 나프틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 아릴은 페닐이다. 아릴기는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, $-NH_2$, 카복실산, 에스터, 에터, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아자이드, 나이트로, 실릴, 설폰-옥소, 또는 티올을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 1개 이상의 기로 치환될 수 있다. 용어 "바이아릴"은 특정 유형의 아릴기이고, "아릴"의 정의에 포함된다. 또한, 아릴기는 단일 고리 구조일 수 있거나 또는 탄소-탄소 결합과 같이 1개 이상의 브리징 기를 통해서 부착되거나 또는 융합된 고리 구조인 다중 고리 구조를 포함한다. 예를 들어, 바이아릴은, 나프탈렌에서와 같이, 융합된 고리 구조를 통해서 함께 결합된 2개의 아릴기일 수 있거나, 또는 바이페닐에서와 같이, 1개 이상의 탄소-탄소 결합을 통해서 부착된다.

[0132] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은, 탄소 원자와, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 1개 이상의 헤테로원자, 예컨대, 1 또는 1 내지 2 또는 1 내지 3 또는 1 내지 4 또는 1 내지 5 또는 1 내지 6개의 헤테로원자, 또는 예컨대, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 헤테로원자를 갖는, 안정적인 5-, 6-, 또는 7-원 단환식 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12-원 이환식 방향족 헤테로환식 고리를 포함하도록 의도된다. 질소 원자는 치환될 수 있거나 또는 비치환될 수 있다(즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H 또는 정의된 바와 같은 다른 치환체임). 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있다(즉, N \rightarrow O 및 S(O)_p, 여기서 p = 1 또는 2). 방향족 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총 수는 1 이하임에 유의해야 한다. 헤테로아릴기의 예는 피롤, 퓨란, 티오펜, 티아졸, 아이소티아졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 옥사졸, 아이소옥사졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘 등을 포함한다.

[0133] 용어 "아릴" 및 "헤테로아릴"은 다중환식 아릴 및 헤테로아릴기, 예컨대, 삼환식, 이환식, 예컨대, 나프탈렌, 벤즈옥사졸, 벤조다이옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 벤조티오펜, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 나프티리딘, 인돌, 벤조퓨란, 퓨린, 벤조퓨란, 데아자퓨린, 인돌리진을 포함하는 것이 이해된다.

[0134] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "알데하이드"는 화학식 $-C(O)H$ 로 표시된다. 본 명세서 전체에 걸쳐서, "C(O)"는 카보닐기, 즉, C=O에 대한 약식 표기법이다.

[0135] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "아민" 또는 "아미노"는 화학식 $-NA^1A^2$ 로 표시되며, 여기서 A¹ 및 A²는, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 독립적으로, 수소 또는 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 또는 헤테로아릴기일 수 있다. 아미노의 구체예는 $-NH_2$ 이다.

[0136] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "알킬아미노"는 화학식 $-NH(-알킬)$ 로 표시되며, 여기서 알킬은 본 명세서에 기재된 바와 같다. 대표적인 예는, 메틸아미노기, 에틸아미노기, 프로필아미노기, 아이소프로필아미노기,

부틸아미노기, 아이소부틸아미노기, (sec-부틸)아미노기, (tert-부틸)아미노기, 펜틸아미노기, 아이소펜틸아미노기, (tert-펜틸)아미노기, 헥실아미노기 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0137] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "다이알킬아미노"는 화학식 $-N(-알킬)_2$ 로 표시되며, 여기서 알킬은 본 명세서에 기재된 바와 같다. 대표적인 예는, 다이메틸아미노기, 다이에틸아미노기, 다이프로필아미노기, 다이아이소프로필아미노기, 다이부틸아미노기, 다이아이소부틸아미노기, 다이(sec-부틸)아미노기, 다이(tert-부틸)아미노기, 다이펜틸아미노기, 다이아이소펜틸아미노기, 다이(tert-펜틸)아미노기, 다이헥실아미노기, N-에틸-N-메틸아미노기, N-메틸-N-프로필아미노기, N-에틸-N-프로필아미노기 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

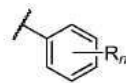
[0138] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "카복실산"은 화학식 $-C(O)OH$ 로 표시된다.

[0139] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "에스터"는 화학식 $-OC(O)A^1$ 또는 $-C(O)OA^1$ 로 표시되며, 여기서 A^1 은 본 명세서에 기재된 바와 같이 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 또는 헤테로아릴기일 수 있다.

[0140] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "에터"는 화학식 A^1OA^2 로 표시되며, 여기서 A^1 및 A^2 는, 본 명세서에 기재된, 독립적으로, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴 또는 헤테로아릴기일 수 있다.

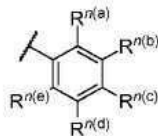
[0141] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 "선택적으로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"은, "선택적으로"란 용어가 선행하든지 선행하지 않든지 간에, 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환체로 대체됨을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "선택적으로 치환된" 기는 그 기의 각 치환 가능한 위치에 적합한 치환기를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 하나 초과 위치가 특정된 기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 치환체는 모든 위치에서 동일 또는 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 상정되는 치환체들의 조합은 바람직하게는 안정적이거나 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성을 초래하는 것이다. 소정의 실시형태에서, 반대로 명확하게 나타내지 않는 한, 개별적인 치환체가 추가로 선택적으로 치환(즉, 추가로 치환 또는 비치환)될 수 있음이 또한 상정된다.

[0142] 일부 실시형태에서, 화합물의 구조는 하기 화학식으로 표시될 수 있다:



[0143]

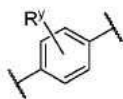
[0144] 이것은 하기 화학식과 등가인 것으로 이해된다:



[0145]

[0146] 여기서 n 은 전형적으로 정수이다. 즉, R^n 은 5개의 독립적인 치환체 $R^{n(a)}$, $R^{n(b)}$, $R^{n(c)}$, $R^{n(d)}$, $R^{n(e)}$ 를 나타내는 것으로 이해된다. 이러한 각각의 경우에, 5개의 R^n 의 각각은 수소 또는 인용된 치환체일 수 있다. "독립적인 치환체"란, 각각의 R 치환체가 독립적으로 정의될 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 하나의 경우에, $R^{n(a)}$ 가 할로젠인 경우, $R^{n(b)}$ 는 그 경우에 반드시 할로젠일 필요가 없다.

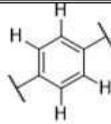
[0147] 일부 더욱 추가의 실시형태에서, 화합물의 구조는 하기 화학식으로 표시될 수 있다:



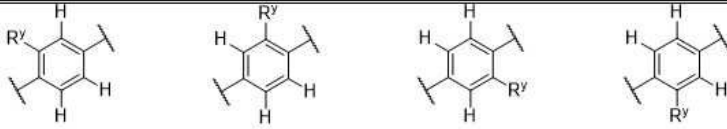
[0148]

[0149] 여기서 R^v 는, 예를 들어, A^1 , A^2 및 A^3 으로부터 선택된 0 내지 2개의 독립적인 치환체를 나타내고, 이것은 하기 화학식의 기와 동등한 것으로 이해된다:

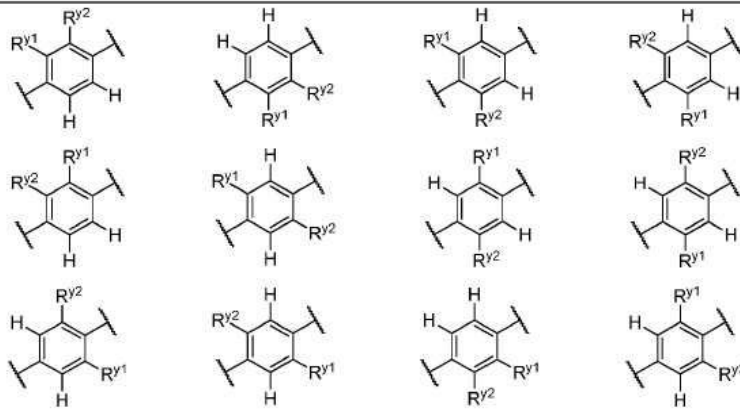
여기서 R^y 는 0 개의 독립적인 치환체를 나타낸다



여기서 R^y 는 1 개의 독립적인 치환체를 나타낸다



여기서 R^y 는 2 개의 독립적인 치환체를 나타낸다

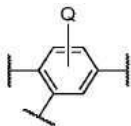


[0150]

[0151]

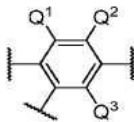
[0152] 재차, "독립적인 치환체"란, 각각의 R 치환체가 독립적으로 정의될 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 하나의 경우에 R^{y1} 이 A¹이면, 그 경우에 R^{y2} 가 반드시 A¹일 필요는 없다.

[0153] 일부 추가의 실시형태에서, 화합물의 구조는 하기 화학식으로 표시될 수 있다:



[0154]

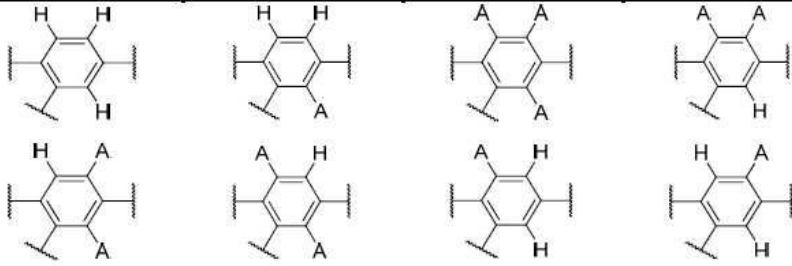
[0155] 여기서, 예를 들어, Q는 수소 및 A로부터 독립적으로 선택된 3개의 치환체를 포함하며, 이는 하기 화학식과 등가인 것으로 이해된다:



[0156]

[0157] 재차, "독립적인 치환체"란, 각각의 Q 치환체가 독립적으로 수소 또는 하기 화학식의 기와 동등한 것으로 이해되는 A로 정의됨을 의미한다:

여기서 Q는 H 및 A로부터 독립적으로 선택된 3개의 치환체를 포함한다



[0158]

[0159]

일부 실시형태에서, 개시된 화합물은 기하 이성질체로서 존재한다. "기하 이성질체"는 사이클로알킬 고리와 관련하여 치환체 원자의 배향이 상이한 이성질체, 즉, 시스 또는 트랜스 이성질체를 지칭한다. 개시된 화합물이 특정 시스 또는 트랜스 기하 이성질체 형태를 나타내지 않는 구조로 명명되거나 묘사되는 경우, 그 명칭 또는 구조는 다른 기하 이성질체가 없는 하나의 기하 이성질체, 기하 이성질체들의 혼합물, 또는 그의 대응하는 기하 이성질체에 대해서 하나의 기하 이성질체가 풍부한 혼합물을 망라하는 것으로 이해되어야 한다. 특정 기하 이성질체, 즉, 시스 또는 트랜스가 표시되는 경우, 묘사된 이성질체는 다른 기하 이성질체에 대해서 적어도 약 60%, 70%, 80%, 90%, 99%, 또는 99.9 중량% 순수하다.

[0160]

반대로 기술되지 않는 한, 췌기 또는 파선이 아닌 실선으로만 나타낸 화학 결합을 갖는 화학식은 각각의 가능한 이성질체, 예컨대, 각각의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 이성질체들의 혼합물, 예컨대, 라세미 또는 스칼레믹 혼합물을 상징한다. 본 명세서에 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 잠재적으로 부분입체이성질체 및 광학 이성질체를 야기할 수 있다. 반대로 기술되지 않는 한, 본 발명은 이러한 모든 가능한 부분입체이성질체뿐만 아니라 이의 라세미 혼합물, 이의 실질적으로 순수한 분할된 거울상이성질체, 모든 가능한 기하 이성질체 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 분리된 특정 입체이성질체뿐만 아니라 입체이성질체의 혼합물도 포함한다. 그러한 화합물을 제조하기 위해 사용되는 합성 절차의 과정 동안, 또는 당업자에게 공지된 라세미화 또는 에피머화 절차를 사용하는 경우, 이러한 절차의 생성물은 입체이성질체의 혼합물일 수 있다.

[0161]

본 발명의 화합물은 평면-편광광의 평면을 회전시키는 능력을 갖는 광학 활성 형태로 존재할 수 있다. 광학 활성 화합물을 기술할 때, 접두사 D와 L 또는 R과 S는 카이럴 중심(들)을 중심으로 한 분자의 절대 배열을 나타내는 데 사용된다. 접두사 d와 l 또는 (+)와 (-)는 화합물에 의한 평면-편광광의 회전 부호를 지정하는데 사용되며, (-) 또는 l은 화합물이 좌선성인 것을 의미한다. (+) 또는 d 접두사가 붙은 화합물은 우선성 (dextrorotatory)이다. 본 명세서에 기재된 다수의 화합물은 하나 이상의 카이럴 중심을 가질 수 있고, 따라서, 상이한 거울상이성질체 형태로 존재할 수 있다. 필요한 경우, 카이럴 탄소는 별표(*)로 표기될 수 있다. 카이럴 탄소에 대한 결합이 개시된 화학식에서 직선으로 묘사될 경우, 카이럴 탄소의 (R) 및 (S) 배위, 및 이에 따른 거울상이성질체 및 이들의 혼합물 모두가 화학식 내에 포함되는 것으로 이해된다. 당업계에서 사용되는 바와 같이, 카이럴 탄소에 대한 절대 배열을 특정하기 원할 경우, 카이럴 탄소에 대한 결합 중 하나는 췌기(평면 위쪽의 원자에 대한 결합)로 묘사될 수 있고 다른 하나는 짧은 평행선의 시리즈 또는 췌기(평면 아래쪽의 원자에 대한 결합)가 있는 것으로 묘사될 수 있다. Cahn-Ingold-Prelog 체계는 (R) 또는 (S) 구성을 카이럴 탄소에 할당하는 데 사용될 수 있다.

[0162]

개시된 화합물이 1개의 카이럴 중심을 포함하는 경우, 그 화합물은 2가지 거울상이성질체 형태로 존재할 수 있다. 반대로 구체적으로 기술되지 않는 한, 개시된 화합물은 거울상이성질체 및 거울상이성질체들의 혼합물, 예컨대, 라세미 혼합물로 지칭되는 특정 50:50 혼합물을 모두 포함한다. 거울상이성질체는, 예를 들어, 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성질체 염의 형성(문헌[CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation by David Kozma (CRC Press, 2001)] 참조); 예를 들어, 결정화, 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성질체 유도체 또는 복합체의 형성; 거울상이성질체-특정 시약을 이용한 하나의 거울상이성질체의 선택적 반응, 예를 들어 효소적 에스터화; 또는 카이럴 환경에서, 예를 들어, 결합된 카이럴 리간드를 가진 카이럴 지지체, 예를 들어, 실리카 상에서의 또는 카이럴 용매의 존재 하에서의 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피와 같은 당업자에게 공지된 방법에 의해 분해될 수 있다. 목적하는 거울상이성질체가 위에서 기재된 분리 절차 중 하나에 의해 또 다른 화학적 실체로 전환되는 경우, 추가의 단계가 목적하는 거울상이성질체 형태를 유리시킬 수 있음이 이해될 것이다. 대안적으로, 특정 거울상이성질체

는 광학 활성 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하는 비대칭 합성에 의해, 또는 비대칭 변환에 의해 하나의 거울상이성질체를 다른 거울상이성질체로 전환시킴으로써 합성될 수 있다.

- [0163] 개시된 화합물이 2개 이상의 카이럴 탄소를 갖는 경우, 이는 2개 이상의 광학 이성질체를 가질 수 있고 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 2개의 카이럴 탄소가 있는 경우, 그 화합물은 최대 4가지 광학 이성질체와 2쌍의 거울상이성질체((S,S)/(R,R) 및 (R,S)/(S,R))를 가질 수 있다. 거울상이성질체의 쌍(예컨대, (S,S)/(R,R))은 서로의 거울상입체이성질체이다. 거울상이 아닌 입체이성질체(예컨대, (S,S) 및 (R,S))는 부분입체이성질체이다. 부분입체이성질체 쌍은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어, 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리될 수 있고 각 쌍 내의 개별 거울상이성질체는 위에서 기재된 바와 같이 분리될 수 있다. 달리 특별히 배제되지 않는 한, 개시된 화합물은, 이러한 화합물의 각 부분입체이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0164] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "정제된"은, 단리될 때, 단리물이 단리물의 중량 기준으로 본 명세서에 기재된 화합물의 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%를 함유하는 것을 의미한다.
- [0165] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "용액/현탁액"은 활성제의 제1 부분이 용액에 존재하고 활성제의 제2 부분이 액체 매트릭스에서 현탁액 중에 미립자 형태로 존재하는 액체 조성물을 의미한다.
- [0166] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "실질적으로 단리된"은, 화합물이 형성되거나 검출되는 환경으로부터 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리되는 화합물을 의미한다.
- [0167] 명료함을 위하여, 별도의 실시형태의 맥락에서 설명되는 본 명세서에 기재된 소정의 특징은 단일 실시형태에서 조합하여 제공될 수도 있음이 추가로 이해된다. 반대로, 간결함을 위하여, 단일 실시형태의 맥락에서 설명되는 다양한 특징은 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수도 있다.
- [0168] 본 발명의 임의의 실시형태는 주제를 청구할 목적으로 하나 이상의 실시형태를 선택적으로 배제할 수 있음을 주목해야 한다.
- [0169] 일부 실시형태에서, 화합물, 또는 이의 염은 실질적으로 단리된다. 부분적인 분리는, 예를 들어, 본 개시 내용의 화합물이 풍부한 조성물을 포함할 수 있다. 실질적인 분리는 중량 기준으로 본 개시내용의 화합물 또는 이의 염의 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%를 함유하는 조성물을 포함할 수 있다. 화합물 또는 이의 염을 단리시키기 위한 방법은 당업계에서 일상적이다.
- [0170] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 호환 가능하게 사용될 수 있고, 또한 "이를 필요로 하는 대상체"란 용어와 호환 가능하고, 이들은 모두 질환을 지니거나 질환을 발병시킬 위험이 증가된 대상체를 지칭한다. "대상체"는 포유동물을 포함한다. 포유동물은, 예컨대, 인간 또는 적절한 비인간 포유동물, 예컨대, 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지일 수 있다. 대상체는 또한 조류 또는 가금류일 수 있다. 일부 실시형태에서, 포유동물은 인간이다.
- [0171] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료한다"는 질환, 병태 또는 장애를 퇴치할 목적으로 환자의 관리 및 보살핌을 기술하고, 질환, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증을 완화시키거나 질환, 병태 또는 장애를 제거하기 위한, 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 다형체 또는 용매 화합물의 투여를 포함한다. 용어 "치료한다"는 또한 시험관내 세포 또는 동물 모델의 치료를 포함할 수 있다.
- [0172] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "예방하는" 또는 "예방한다"는 이러한 질환, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증의 발병을 저감 또는 제거하는 것을 기술한다.
- [0173] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제 또는 합병증이 없고, 합리적인 유익/유해비에 상응하는, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 인간 또는 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 음이온, 양이온, 재료, 조성물, 담체 및/또는 투여 형태를 지칭한다.
- [0174] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 일반적으로 안전하고, 비독성이며 생물학적으로나 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 제형을 제조하는 데 유용한 부형제를 의미하며, 수의학적 용도뿐만 아니라 인간의 약제학적 용도에 허용되는 부형제를 포함한다. 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바와 같은 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 1종 및 1종 초과와 이러한 부형제를 모두 포함한다.

[0175] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는, 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 무독성 담체, 애주번트 또는 비히클을 지칭한다. 본 명세서에 기재된 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용 가능한 담체, 애주번트 또는 비히클은, 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대, 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대, 인산염, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대, 황산프로타민, 인산수소이소나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지(wool fat)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0176] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "염" 또는 "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 모 화합물이 산 또는 이의 염기 염을 제조함으로써 변형되는 본 개시내용의 화합물의 유도체를 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는, 아민과 같은 염기성 잔기의 무기 또는 유기산염, 카복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 무독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 무독성 염 또는 사차 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 무독성 염은 2-아세트시벤조산, 2-하이드록시에탄 설푼산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 설푼산, 벤조산, 중탄산, 탄산, 시트르산, 에데트산, 에탄 다이설푼산, 1,2-에탄 설푼산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜리아르사닐산(glycollyarsanilic), 핵실레조르신산, 하이드라뱌미산(hydrabamic), 브로민화수소산, 염산, 요오드화수소산, 하이드록시말레산, 하이드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토바이오닉산, 라우릴 설푼산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄 설푼산, 납실산(napsylic), 질산, 옥살산, 팜산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 서브아세트산, 석신산, 설푼산, 설푼닐산, 황산, 타닌산, 타르타르산, 툴루엔 설푼산, 및 통상적으로 존재하는 아미노산, 예컨대, 글리신, 알라닌, 페닐알라닌, 아르기닌 등으로부터 선택되는 무기 및 유기 산으로부터 유도된 것들을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 다른 예는 핵산산, 사이클로펜탄 프로피온산, 피루브산, 말론산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 4-클로로벤젠설푼산, 2-나프탈렌설푼산, 4-톨루엔설푼산, 캄페설푼산, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 삼차 부틸아세트산, 뮤콘산 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 개시내용은 또한 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예컨대, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온 또는 알루미늄 이온으로 대체되거나; 또는 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기와 배위될 때 형성되는 염을 포함한다. 염 형태에서, 화합물 대 염의 양이온 또는 음이온의 비는 1:1, 또는 1:1 이외의 임의의 비, 예컨대, 3:1, 2:1, 1:2, 또는 1:3일 수 있음이 이해된다. 약제학적으로 허용 가능한 염에 대한 모든 언급은 동일한 염의, 본 명세서에 정의된 바와 같은 용매 부가 형태(용매화물) 또는 결정 형태(다형체)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0177] 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 목적하는 결과를 달성하거나 바람직하지 않은 병태에 영향을 미치기에 충분한 양(예컨대, 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도해낼 양, 예컨대, 0.5 내지 1000 mg/kg 체중/일의 투여량)을 지칭한다. 예를 들어, "치료적 유효량"은 목적하는 결과를 달성하거나 바람직하지 않은 증상에 영향을 미치기에 충분하지만, 일반적으로 부작용을 일으키기에는 불충분한 양을 지칭한다. 임의의 특정 환자에 대한 특정 치료적 유효 용량 수준은, 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식단; 투여 시간; 투여 경로; 이용된 특정 화합물의 배설 속도; 치료 지속 기간; 의약 분야에서 잘 알려진 이용된 특정 화합물과 조합 또는 동시에 사용되는 약물 및 유사한 인자를 포함하는 다양한 인자에 좌우될 것이다. 예를 들어, 목적하는 치료 효과를 달성하는 데 필요한 수준보다 낮은 수준에서 화합물의 투여를 시작하고 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점차적으로 증가시키는 것은 충분히 당업계의 기술 범위 내이다. 필요한 경우, 유효 1일 용량은 투여 목적에 따라서 여러 용량으로 분할될 수 있다. 결과적으로, 단일 용량 조성물은 1일 용량을 구성하는 이러한 양 또는 이의 하위 배수를 함유할 수 있다. 투여량은 임의의 금기 사항이 있는 경우 개별 의사에 의해 조정될 수 있다. 투여량은 다양할 수 있고, 하루 또는 며칠 동안 매일 1회 이상의 투여량 투여로 투여될 수 있다. 주어진 부류의 의약품에 대한 적절한 투여량에 대한 지침은 문헌에서 찾을 수 있다. 추가의 다양한 실시형태에서, 제제는 "예방적 유효량"; 즉, 질환 또는 병태의 예방에 효과적인 양으로 투여될 수 있다.

[0178] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "염"은 본 개시내용의 방법에 사용되는 화합물의 산 또는 염기 염을 지칭한다. 허용 가능한 염의 예시적인 예는 무기산(염산, 브로민화수소산, 인산, 등) 염, 유기산(아세트산, 프로피온산, 글루탐산, 시트르산 등) 염, 사차 암모늄(메틸 아이오다이드, 에틸 아이오다이드, 등) 염이다.

- [0179] 질환(예컨대, 단백질 연관 질환, 염증성 질환, 감염, 자가면역 장애, 뇌졸중, 허혈, 심장 장애, 신경계 장애, 섬유형성 장애, 증식성 장애, 과증식성 장애, 비암성 과증식성 장애, 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종, 대사 질환, 악성 질환, 혈관 재협착증, 건선, 죽상동맥경화증, 류마티스 관절염, 골관절염, 만성 통증, 또는 신경성 동통과 연관된 증상)과 연관된 물질 또는 물질 활성 또는 기능의 맥락에서 용어 "연관된" 또는 "와 연관된"은, 질환(예컨대, 염증성 질환, 감염, 자가면역 장애, 뇌졸중, 허혈, 심장 장애, 신경계 장애, 섬유형성 장애, 증식성 장애, 과증식성 장애, 비암성 과증식성 장애, 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종, 대사 질환, 악성 질환, 혈관 재협착증, 건선, 죽상동맥경화증, 류마티스 관절염, 골관절염, 만성 통증, 또는 신경성 동통)이 (전체적으로 또는 부분적으로) 물질 또는 물질 활성 또는 기능에 의해 초래되거나 또는 질환의 증상이 (전체적으로 또는 부분적으로) 물질 또는 물질 활성 또는 기능에 의해 초래되는 것을 의미한다. 예를 들어, TRK 활성 수준의 증가와 연관된 질환 또는 병태의 증상은 (전체적으로 또는 부분적으로) TRK 활성(예컨대, 기능 돌연변이의 획득, 유전자 결실, 유전자 융합 또는 TRK 신호 전달 경로의 조절) 수준의 증가로부터 기인되는 증상일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 질환과 연관되는 것으로 기재되는 것은, 만약 원인 인자라면, 질환의 치료를 위한 표적일 수 있었다. 예를 들어, TRK와 연관된 질환은 TRK의 활성 수준을 감소시키는 데 효과적인 제제(예컨대, 화합물 본 명세서에 기재된 바와 같이)로 치료될 수 있다.
- [0180] "대조군" 또는 "대조 실험"은 일반적인 통상적인 의미에 따라 사용되며, 실험의 절차, 시약 또는 변수가 생략된 것을 제외하고는 실험의 대상체 또는 시약이 병렬 실험에서처럼 처리되는 실험을 지칭한다. 몇몇 경우에, 대조군은 실험 효과를 평가할 때 비교 표준으로 사용된다.
- [0181] 본 명세서에 정의된 바와 같이, 단백질-저해제(예컨대, 길항제) 상호작용과 관련하여 용어 "저해", "저해한다", "저해하는" 등은, 저해제(예컨대, 본 명세서에 기재된 화합물)의 부재 시의 단백질(예컨대, TRK)의 활성 또는 기능에 비해서 단백질의 활성 또는 기능에 부정적으로 영향을 미치는 것(예컨대, 감소시키는 것)을 의미한다. 실시형태들에서, 저해는 질환 또는 질환의 증상의 저감을 지칭한다. 실시형태들에서, 저해는 신호 전달 경로 또는 신호전달 경로(예컨대, TRK 경로)의 활성의 저감을 지칭한다. 따라서, 저해는, 적어도 부분적으로 자극을 부분적으로 또는 완전히, 자극을 차단하는 것, 활성화를 감소, 방지 또는 지연시키는 것, 또는 신호 전달 또는 효소 활성 또는 단백질의 양을 불활성화, 탈감작화 또는 하향 조절하는 것을 포함한다.
- [0182] 기호 " \sim "는 분자식 또는 화학식의 나머지에 대한 화학 모이어티의 부착점을 나타낸다.
- [0183] 본 명세서에 정의된 바와 같이, 단백질-활성화제(예컨대, 작용제) 상호작용과 관련하여 용어 "활성화", "활성화시키다", "활성화시키는" 등은 활성화제의 부재 시 단백질의 활성 또는 기능에 비해서 단백질의 활성 또는 기능에 긍정적으로 영향을 미치는 것(예컨대, 증가시키는 것)을 의미한다. 실시형태들에서, 활성화는 신호 전달 경로 또는 신호전달 경로의 활성의 증가를 지칭한다. 따라서, 활성화는, 자극을 적어도 부분적으로, 부분적으로 또는 전체적으로 증가시키거나, 활성화를 증가 또는 가능하게 하거나, 또는 신호 전달 또는 효소 활성 또는 단백질의 양을 활성화, 감작 또는 상향 조절하는 것을 포함할 수 있다.
- [0184] 용어 "조절제"는 표적 분자의 수준 또는 표적 분자의 기능을 증가 또는 감소시키는 조성물을 지칭한다. 실시형태들에서, 조절제는 TRK의 조절제이다. 실시형태들에서, 조절제는 TRK의 조절제이고, TRK와 연관된 질환의 하나 이상의 증상의 중증도를 저감(예컨대, 염증성 질환, 감염, 자가면역 장애, 뇌졸중, 허혈, 심장 장애, 신경계 장애, 섬유형성 장애, 증식성 장애, 과증식성 장애, 비암성 과증식성 장애, 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종, 대사 질환, 악성 질환, 혈관 재협착증, 건선, 죽상동맥경화증, 류마티스 관절염, 골관절염, 만성 통증, 또는 신경성 동통과 연관된 TRK 활성 또는 단백질의 수준의 저감)시키는 화합물이다. 실시형태들에서, 조절제는 염증성 질환, 감염, 자가면역 장애, 뇌졸중, 허혈, 심장 장애, 신경계 장애, 섬유형성 장애, 증식성 장애, 과증식성 장애, 비암성 과증식성 장애, 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종, 대사 질환, 악성 질환, 혈관 재협착증, 건선, 죽상동맥경화증, 류마티스 관절염, 골관절염, 만성 통증 및 신경성 동통으로부터 선택된 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 중증도를 저감시키는 화합물이며, 여기서 질환 또는 장애는 TRK(예컨대, TRK 기능 획득)에 의해 초래되지 않거나 이를 특징으로 하지 않지만 TRK 활성의 조절(예컨대, TRK 또는 TRK 활성 수준의 감소)로부터 유익을 얻을 수 있다.
- [0185] "질환", "병태" 또는 "장애"는 본 명세서에서 제공되는 화합물, 약제학적 조성물, 또는 방법으로 치료 가능한 환자 또는 대상체의 상태 또는 건강 상태를 지칭한다. 실시형태들에서, 질환은 TRK의 수준 증가에 관련된(예컨대, 이를 특징으로 하는) 질환이다. 실시형태들에서, 질환은 염증성 질환, 감염, 자가면역 장애, 뇌졸중, 허혈, 심장 장애, 신경계 장애, 섬유형성 장애, 증식성 장애, 과증식성 장애, 비암성 과증식성 장애, 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종, 대사 질환, 악성 질환, 혈관 재협착증, 건선, 죽상동맥경화증, 류마티스 관절염, 골관절염,

만성 통증 또는 신경성 동통이다.

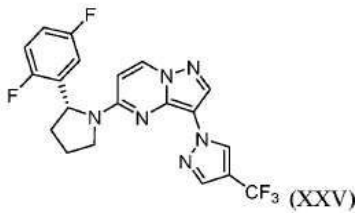
- [0186] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "신호전달 경로"는, 하나의 성분의 하나 이상의 다른 성분으로의 변화를 전달하고, 이어서 추가의 성분으로 변화를 전달할 수 있고, 이는 선택적으로 다른 신호전달 경로 성분으로 전파되는 세포내 성분과 선택적으로 세포의 성분(예컨대, 단백질, 핵산, 소분자, 이온, 지질) 사이의 일련의 상호작용을 지칭한다.
- [0187] 본 명세서에서 사용되는 모든 백분율 및 비는, 달리 나타내지 않는 한, 중량에 의한 것이다. 본 개시내용의 다른 특징 및 이점은 상이한 예로부터 명백하다. 제공된 예는 본 개시내용을 실시하는 데 유용한 상이한 성분 및 방법론을 예시한다. 예는 청구된 개시내용을 제한하지 않는다. 본 개시내용에 기초하여, 당업자는 본 개시내용을 실시하는 데 유용한 다른 성분 및 방법론을 식별하고 이용할 수 있다.
- [0188] **B. 화합물**
- [0189] 다양한 실시형태에서, 개시된 방법에 의해 제조될 수 있는 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘 화합물(예컨대, 화학식 (XVI)의 화합물과 화학식 XVII의 화합물을 커플링시킴으로써 제조된 화합물)이 개시된다. 개시된 화합물은 개시된 방법에 의해 제공될 수 있는 것이 이해된다.
- [0190] 다양한 실시형태에서, 개시된 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘 화합물은 TRK 저해제로서 유용하다.
- [0191] 다양한 실시형태에서, 개시된 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘 화합물은 포유동물에서 TRK 활성화와 연관된 장애를 치료하는 데 유용하다. 추가의 실시형태에서, 개시된 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘 화합은 인간에서 TRK 활성을 치료하는 데 유용하다.
- [0192] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (VII) 내지 (X) 및 (XII) 내지 (XIV) 중 임의의 것의 화합물을 제공하되: R¹⁰은 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이되, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1개 이상의 R¹⁵로 선택적으로 치환되고; 그리고 각각의 R¹⁵는 독립적으로 할로젠, -O-(C₁-C₆ 알킬) 또는 -N(C₁-C₆ 알킬)₂이다.
- [0193] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (X) 및 (XIV) 중 임의의 것의 화합물 또는 이의 염을 제공하되: R¹⁰은 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1개 이상의 R¹⁵로 선택적으로 치환되고; 그리고 각각의 R¹⁵는 독립적으로 할로젠, -O-(C₁-C₆ 알킬) 또는 -N(C₁-C₆ 알킬)₂이다.
- [0194] 일부 실시형태에서, R¹⁰은 1개 이상의 R¹⁵로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0195] 일부 실시형태에서, R¹⁰은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0196] 일부 실시형태에서, R¹⁰은 1개 이상의 F로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0197] 일부 실시형태에서, R¹⁰은 1개 이상의 R¹⁵로 선택적으로 치환된 메틸이다.
- [0198] 일부 실시형태에서, R¹⁰은 1개 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)으로 선택적으로 치환된 메틸이다.
- [0199] 일부 실시형태에서, R¹⁰은 CF₃이다.
- [0200] 일부 실시형태에서, R¹⁰은 C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 C₃-C₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 1개 이상의 R¹⁵로 선택적으로 치환된다.

- [0201] 일부 실시형태에서, R^{10} 은 1개 이상의 R^{15} 로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬이다.
- [0202] 일부 실시형태에서, R^{10} 은 1개 이상의 R^{15} 로 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다.
- [0203] 일부 실시형태에서, R^{10} 은 1개 이상의 R^{15} 로 선택적으로 치환된 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬이다.
- [0204] 일부 실시형태에서, R^{10} 은 1개 이상의 R^{15} 로 선택적으로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다.
- [0205] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^{15} 는 할로겐(예컨대, F, Cl, Br 또는 I)이다.
- [0206] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^{15} 는 F이다.
- [0207] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^{15} 는 $-O-(C_1-C_6$ 알킬)이다.
- [0208] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^{15} 는 $-N(C_1-C_6$ 알킬)₂이다.
- [0209] 일부 실시형태에서, 화학식 (VII)의 화합물은 화합물 번호 7이다.
- [0210] 일부 실시형태에서, 화학식 (VIII)의 화합물은 화합물 번호 8이다.
- [0211] 일부 실시형태에서, 화학식 (IX)의 화합물은 화합물 번호 9이다.
- [0212] 일부 실시형태에서, 화학식 (X)의 화합물은 화합물 번호 10이다.
- [0213] 일부 실시형태에서, 화학식 (XII)의 화합물은 화합물 번호 12이다.
- [0214] 일부 실시형태에서, 화학식 (XIII)의 화합물은 화합물 번호 13이다.
- [0215] 일부 실시형태에서, 화학식 (XIV)의 화합물은 화합물 번호 14(예컨대, 화합물 번호 14R 또는 14S(예컨대, 화합물 번호 14R))이다.
- [0216] 일부 실시형태에서, 화합물은 화합물 번호 1 내지 14로부터 선택된다.
- [0217] 일부 실시형태에서, 화합물은 화합물 번호 6, 10, 14, 및 이의 염으로부터 선택된다.
- [0218] 일부 실시형태에서, 화합물은 화합물 번호 6, 10 및 14로부터 선택된다.
- [0219] 일부 실시형태에서, 화합물은 화합물 번호 7 내지 14로부터 선택된다.
- [0220] 일부 실시형태에서, 화합물은 화합물 번호 9 내지 10 및 12 내지 13으로부터 선택된다.
- [0221] 실시형태들에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 방법에 의해 제조되는 화합물을 제공한다.
- [0222] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 방법에 의해 제조되는 화합물을 제공하되, 여기서 화합물은 화합물 번호 1 내지 14로부터 선택된다.
- [0223] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 방법에 의해 제조되는 화합물을 제공하되, 여기서 화합물은 화합물 번호 6, 10, 14, 및 이의 염으로부터 선택된다.
- [0224] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 방법에 의해 제조되는 화합물을 제공하되, 여기서 화합물은 화합물 번호 6, 10 및 14로부터 선택된다.
- [0225] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 방법에 의해 제조되는 화합물을 제공하되, 여기서 화합물은 화합물 번호 7 내지 10으로부터 선택된다.
- [0226] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 방법에 의해 제조되는 화합물을 제공하되, 여기서 화합물은 화합물 번호 12 내지 14로부터 선택된다.
- [0227] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은, 본 명세서에 개시된 방법에 의해 제조되는, 화합물 번호 14(예컨대, 화합물 번호 14R 또는 14S(예컨대, 화합물 번호 14R)) 또는 이의 염을 제공한다.
- [0228] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은, 본 명세서에 개시된 방법에 의해 제조되는, 화합물 번호 14(예컨대, 화합물

번호 14R 또는 14S(예컨대, 화합물 번호 14R))를 제공한다.

[0229] 1. 구조

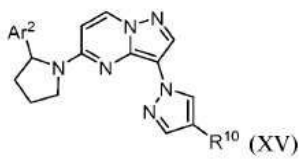
[0230] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XXV)의 화합물:



[0231] .

[0232] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0233] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XV)의 화합물:



[0234] .

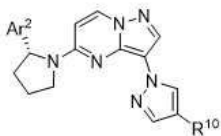
[0235] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 여기서, R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a}R^{22b}, -P(O)R^{22a}R^{22b}, -(C1-C6 알킬)NR^{22a}R^{22b}, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a}R^{22b} 및 Cy¹로부터 선택되고; R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환되고; 그리고 Ar²는 C6-C10 아릴 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

[0236] 일부 실시형태에서, 화학식 (XV)의 화합물은 하기로부터 선택된 화학식으로 표시되는 구조를 갖는다:



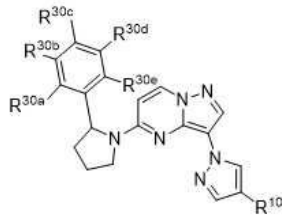
[0237] .

[0238] 일부 실시형태에서, 화학식 (XV)의 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는다:



[0239] .

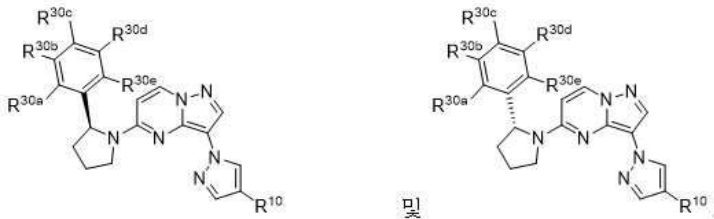
[0240] 일부 실시형태에서, 화학식 (XV)의 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는다:



[0241] ...

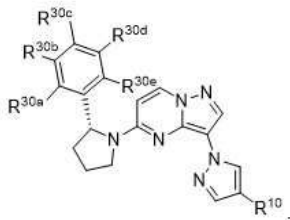
[0242] R^{30a} , R^{30b} , R^{30c} , R^{30d} 및 R^{30e} 의 각각은 독립적으로 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 선택되며, 단, R^{30a} , R^{30b} , R^{30c} , R^{30d} 및 R^{30e} 중 적어도 2개는 수소이다.

[0243] 일부 실시형태에서, 화학식 (XV)의 화합물은 하기로부터 선택된 화학식으로 표시되는 구조를 갖는다:



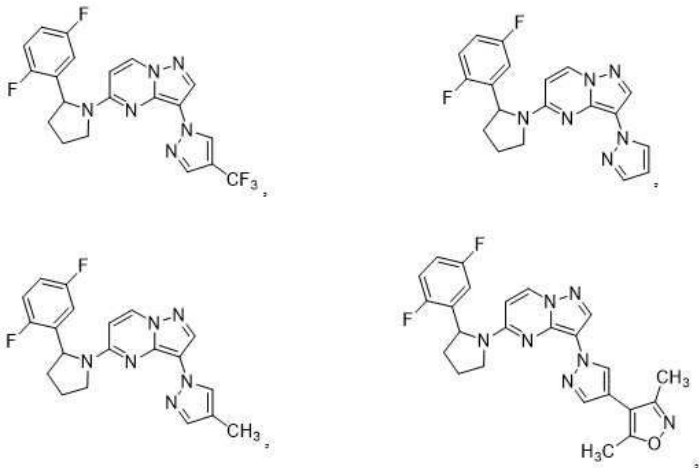
[0244] ...

[0245] 일부 실시형태에서, 화학식 (XV)의 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는다:

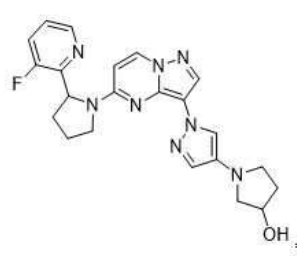
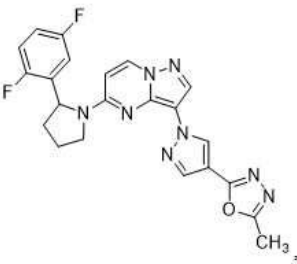
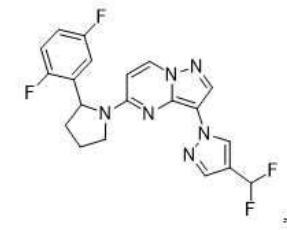
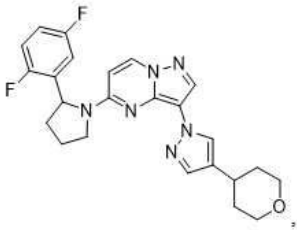
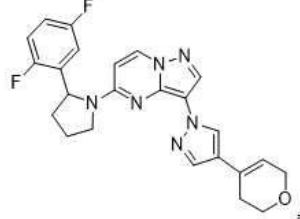
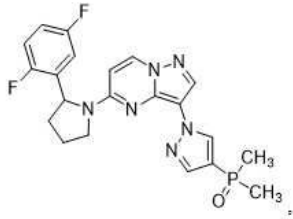
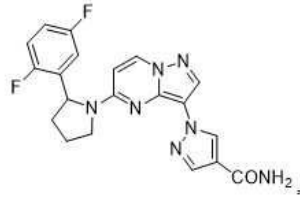
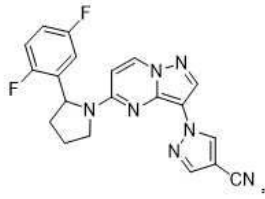


[0246] ...

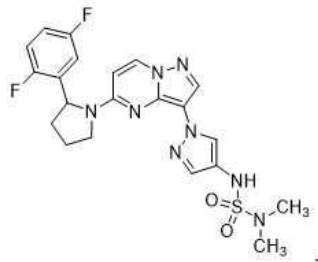
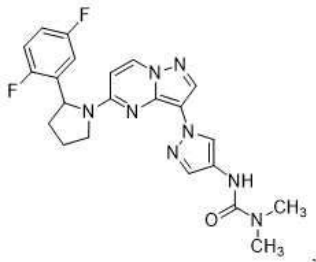
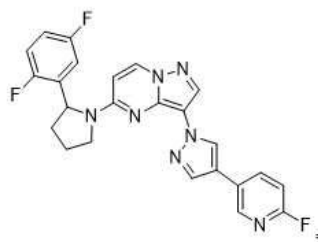
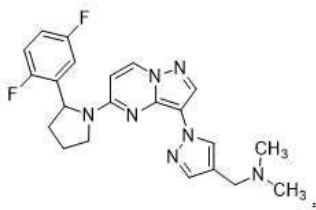
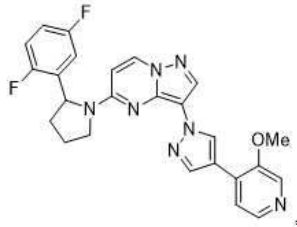
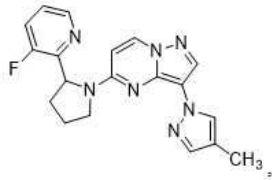
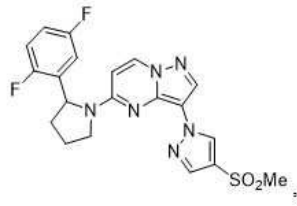
[0247] 일부 실시형태에서, 화학식 (XV)의 화합물은 하기로부터 선택된다:



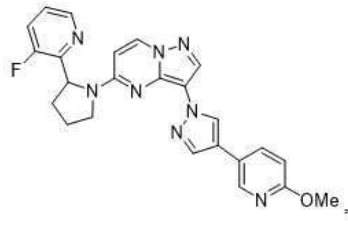
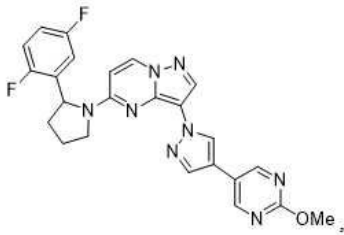
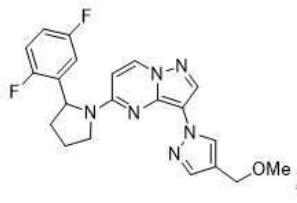
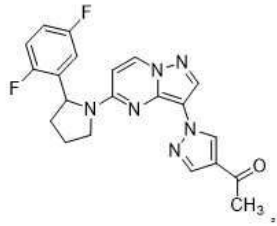
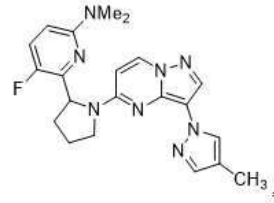
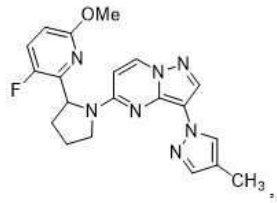
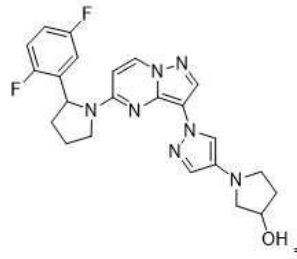
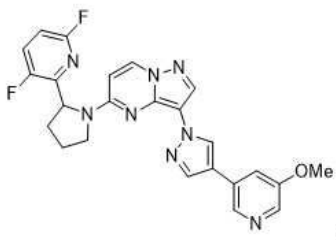
[0248] ...



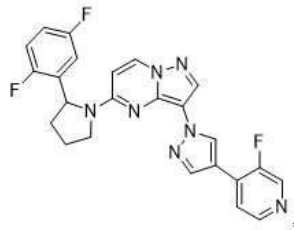
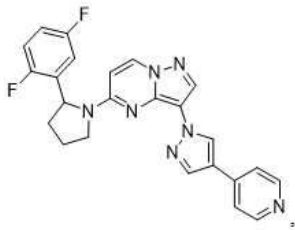
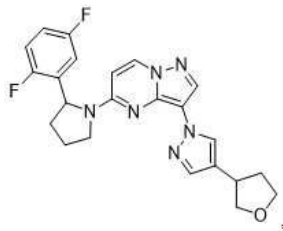
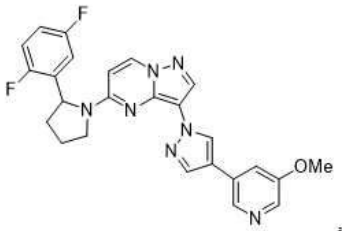
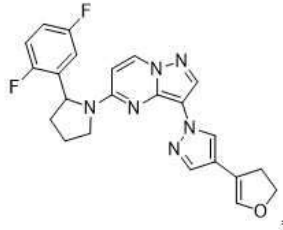
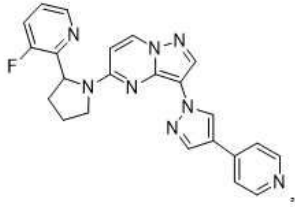
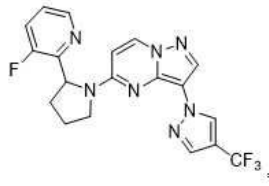
[0249]



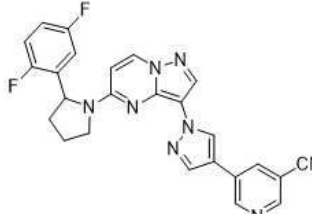
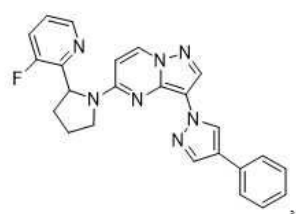
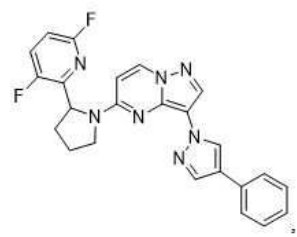
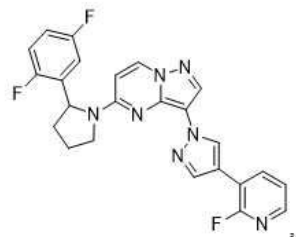
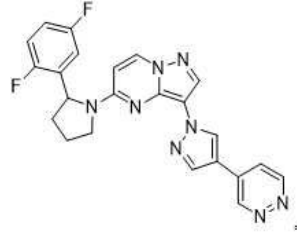
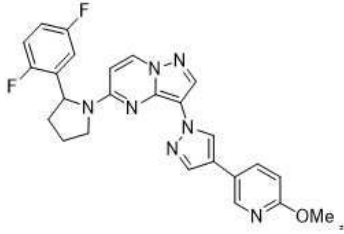
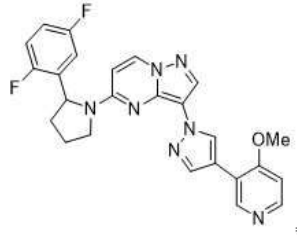
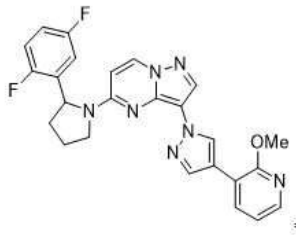
[0250]



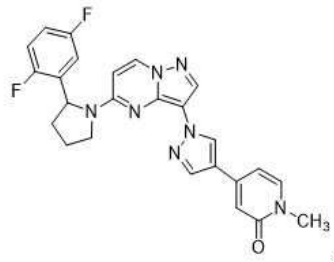
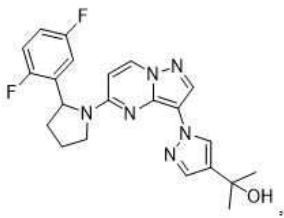
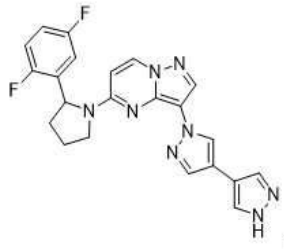
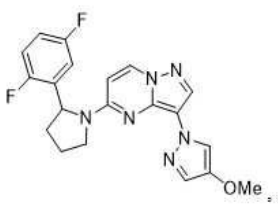
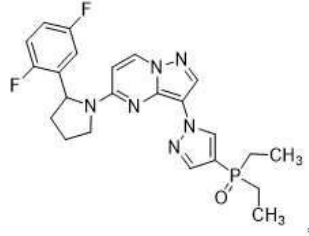
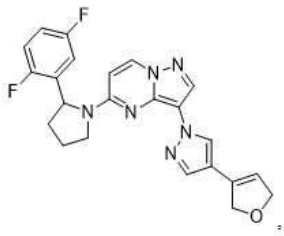
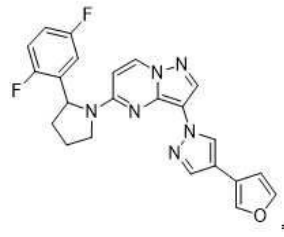
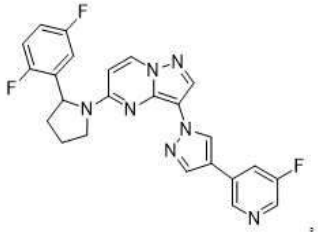
[0251]



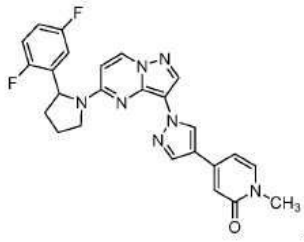
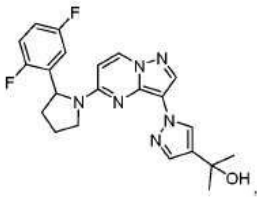
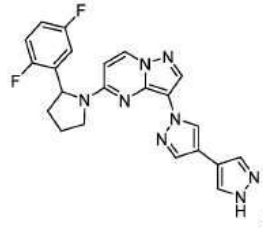
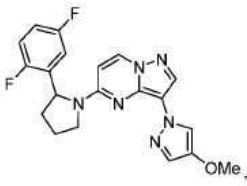
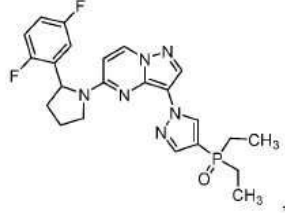
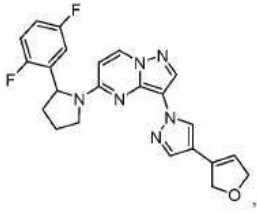
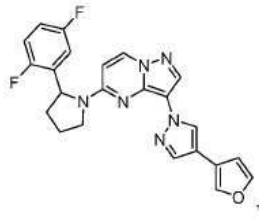
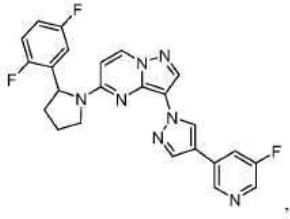
[0252]



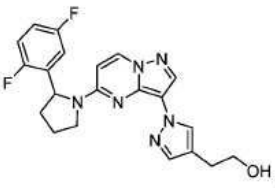
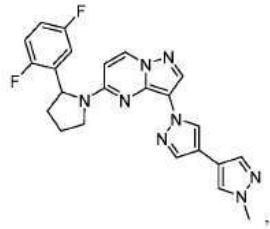
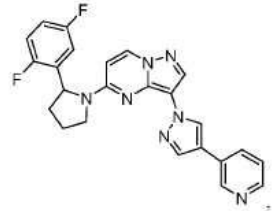
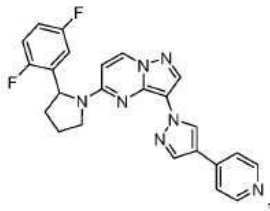
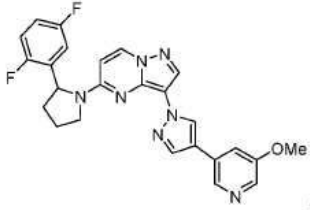
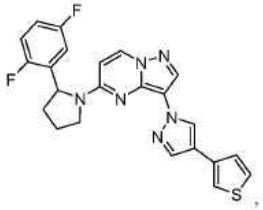
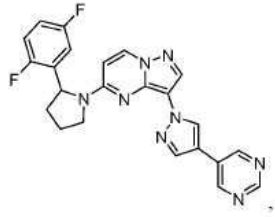
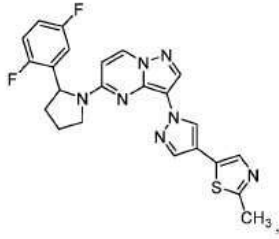
[0253]



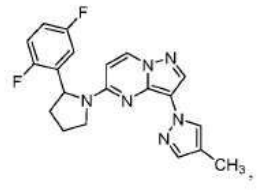
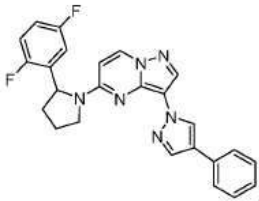
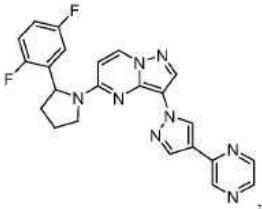
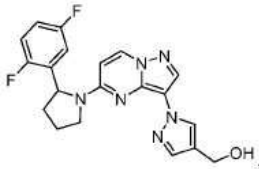
[0254]



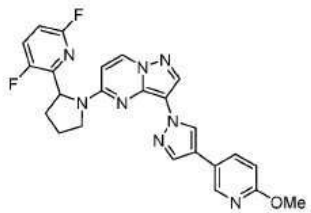
[0255]



[0256]

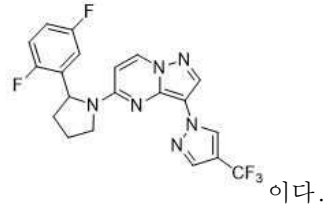


[0257]



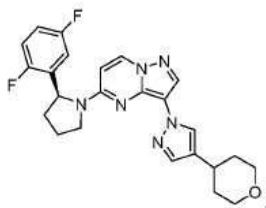
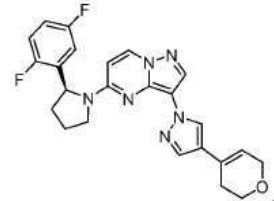
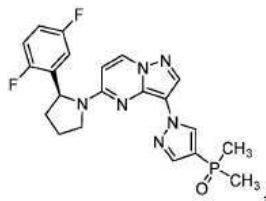
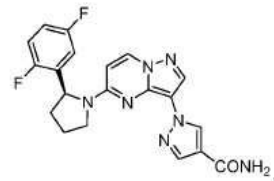
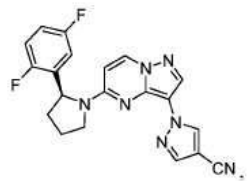
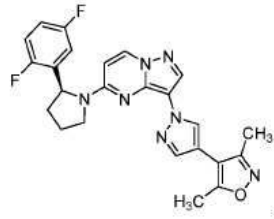
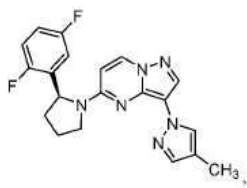
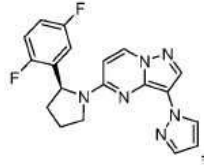
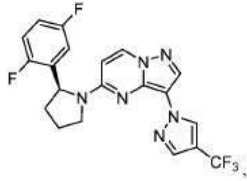
[0258]

및

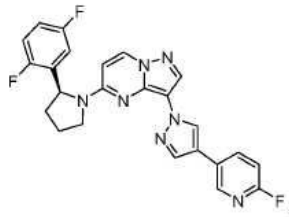
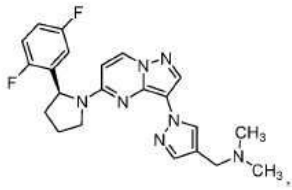
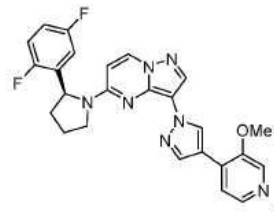
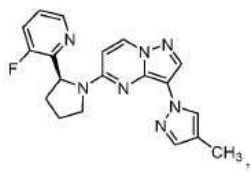
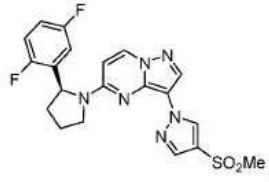
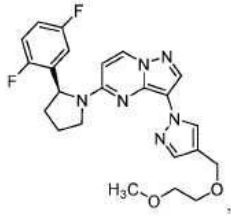
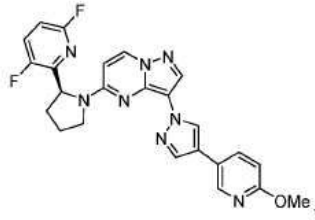
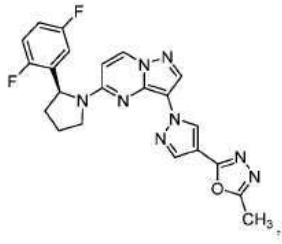


[0259] 일부 실시형태에서, 화학식 (XV)의 화합물은 이다.

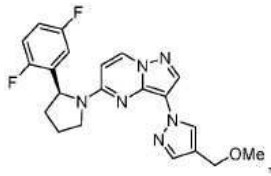
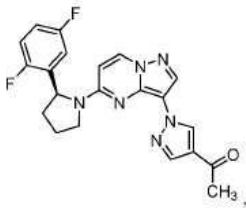
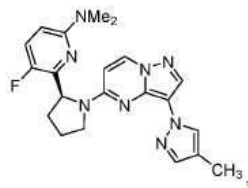
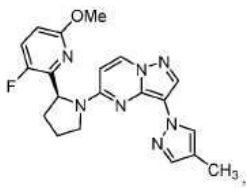
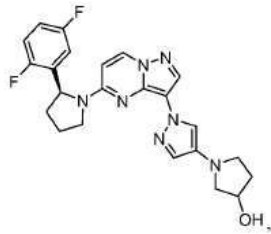
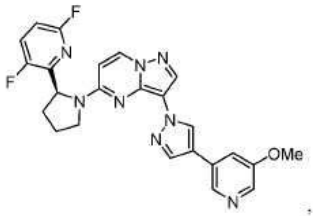
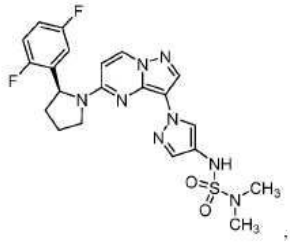
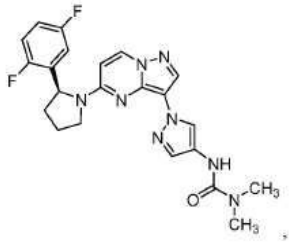
[0260] 일부 실시형태에서, 화학식 (XV)의 화합물은 하기로부터 선택된다:



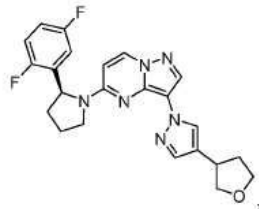
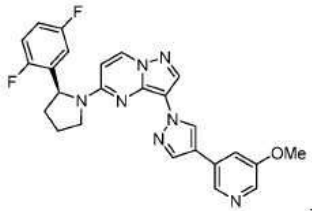
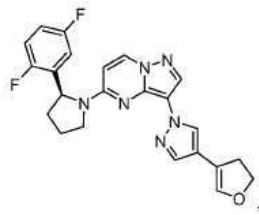
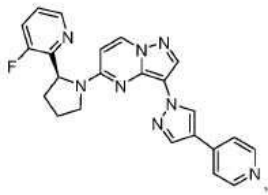
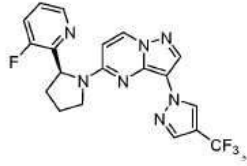
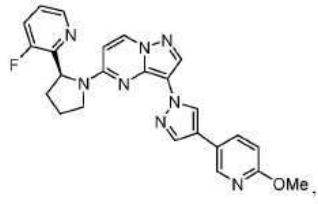
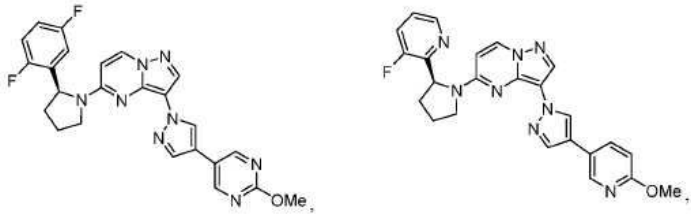
[0261]



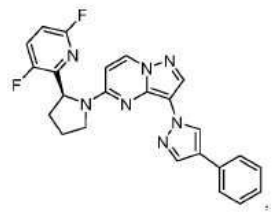
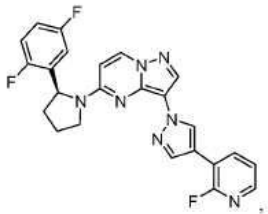
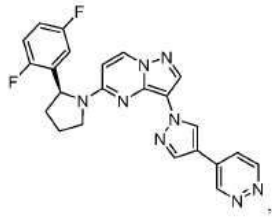
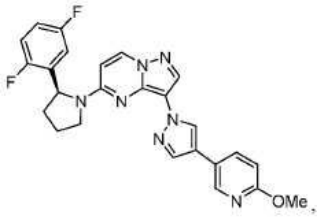
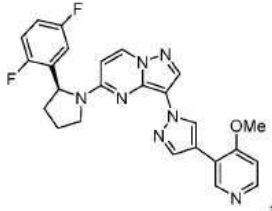
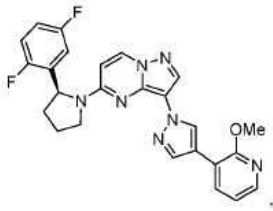
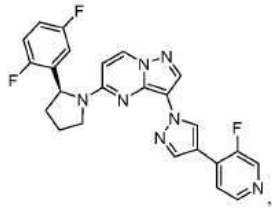
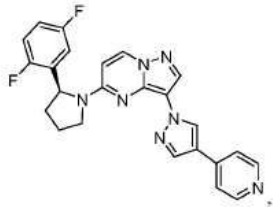
[0262]



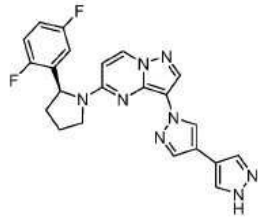
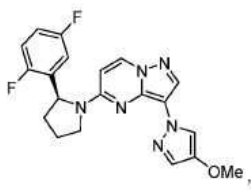
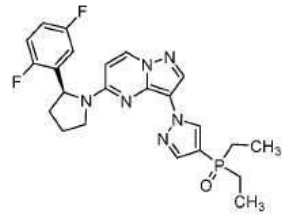
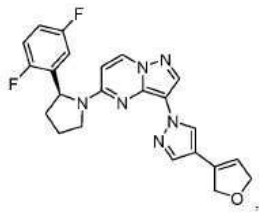
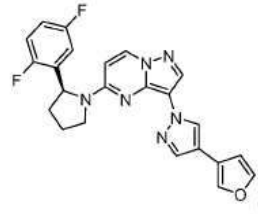
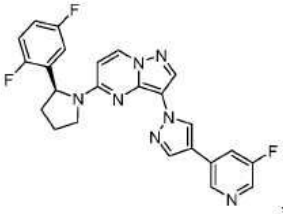
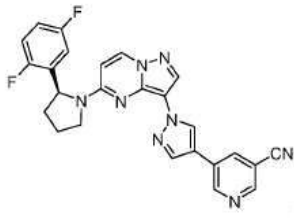
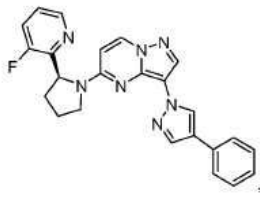
[0263]



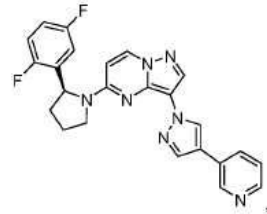
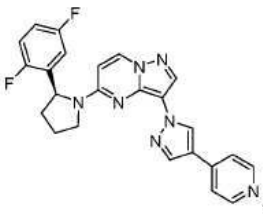
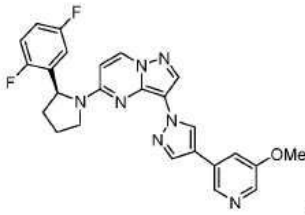
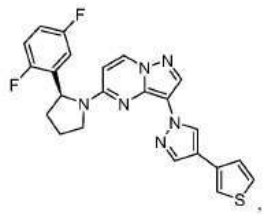
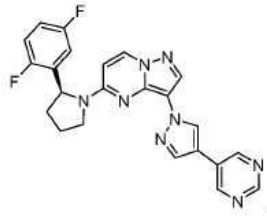
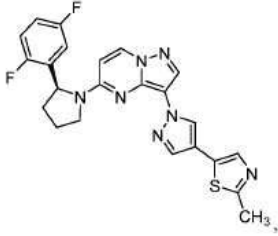
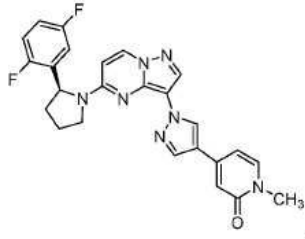
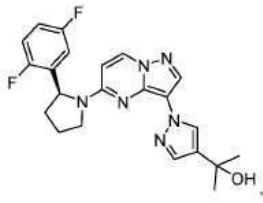
[0264]



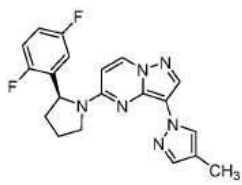
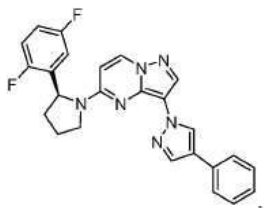
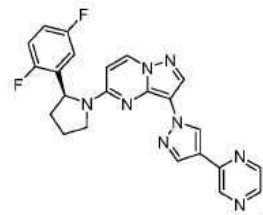
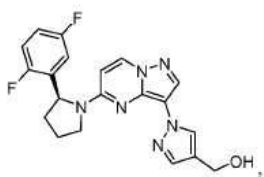
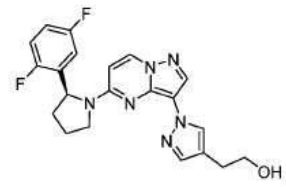
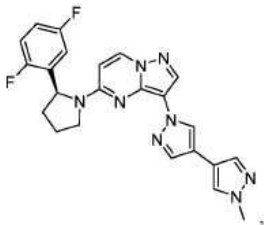
[0265]



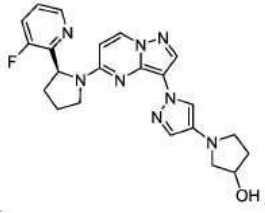
[0266]



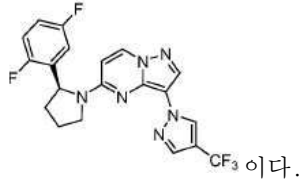
[0267]



[0268]

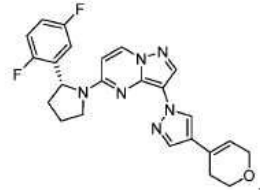
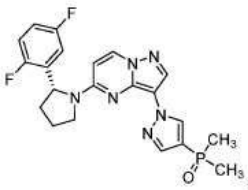
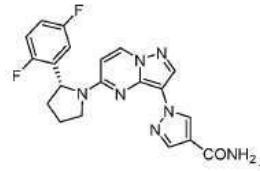
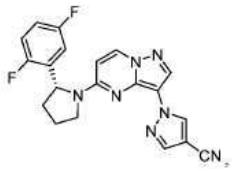
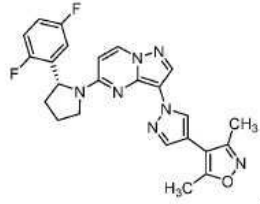
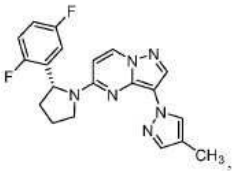
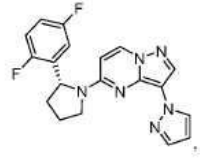
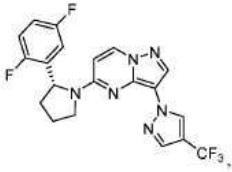


[0269] 및 .

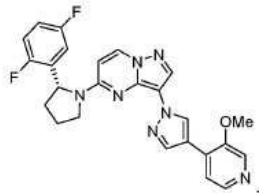
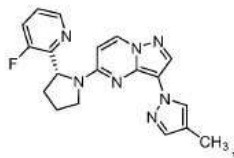
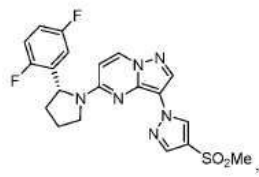
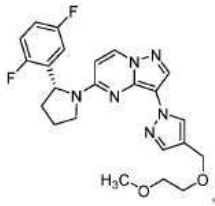
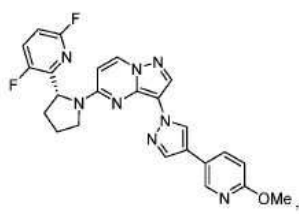
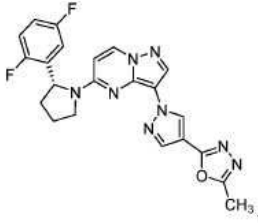
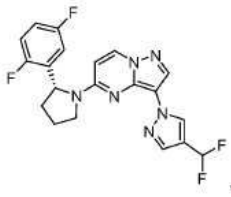
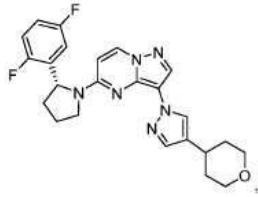


[0270] 일부 실시형태에서, 화학식 (XV)의 화합물은 .

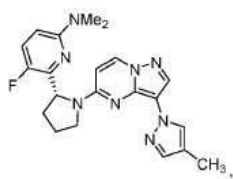
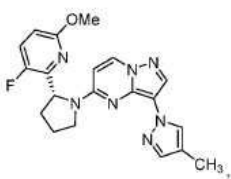
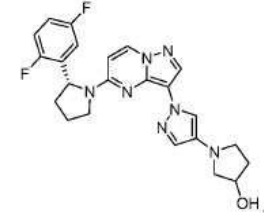
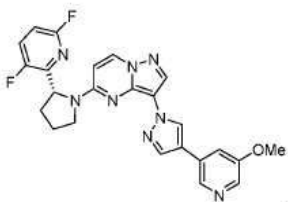
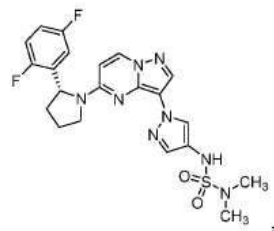
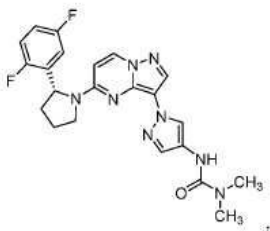
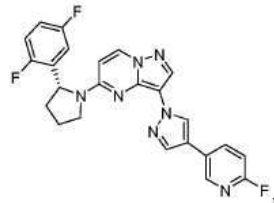
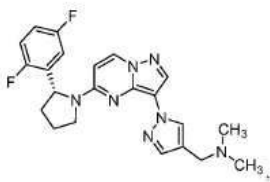
[0271] 일부 실시형태에서, 화학식 (XV)의 화합물은 하기로부터 선택된다:



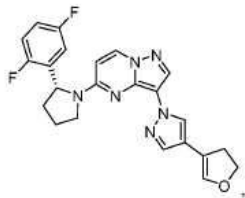
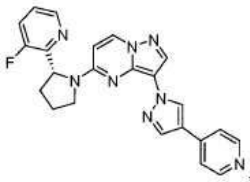
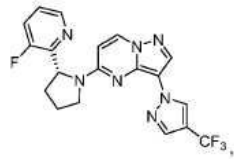
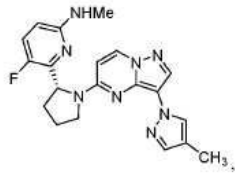
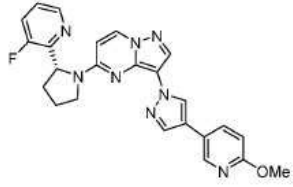
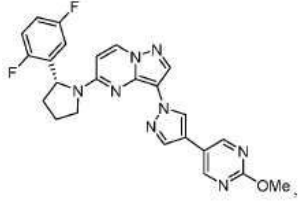
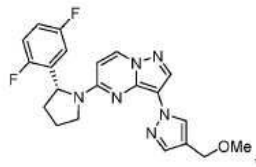
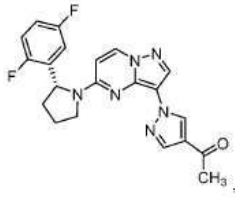
[0272] .



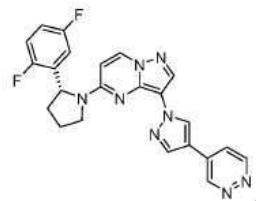
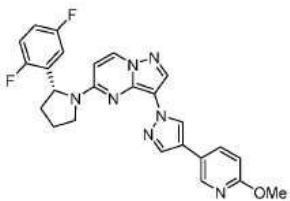
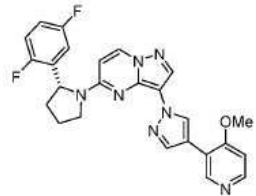
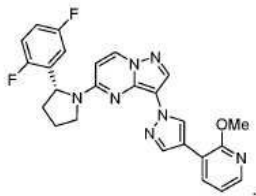
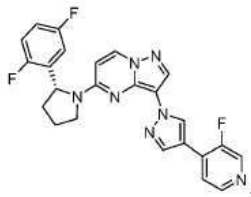
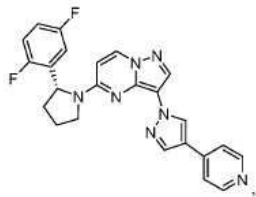
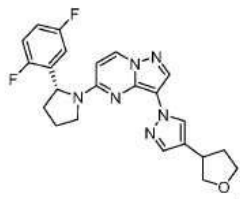
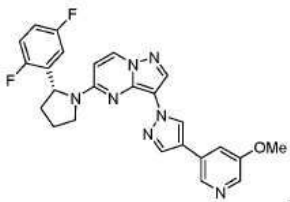
[0273]



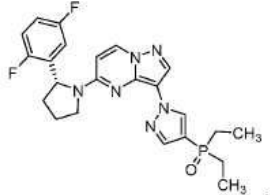
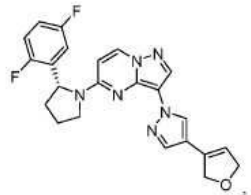
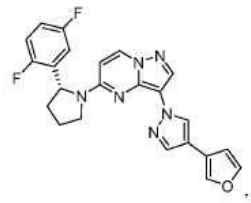
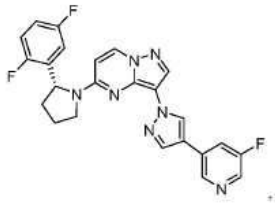
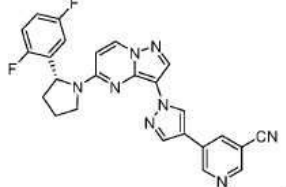
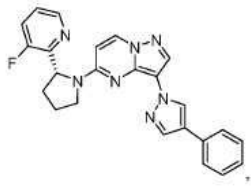
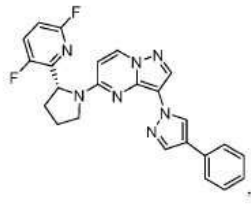
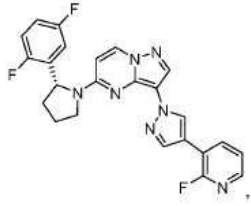
[0274]



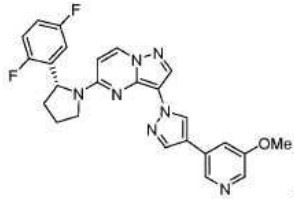
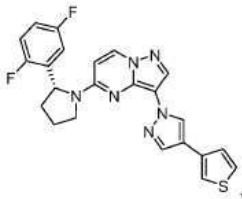
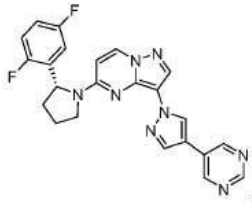
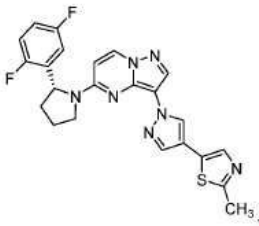
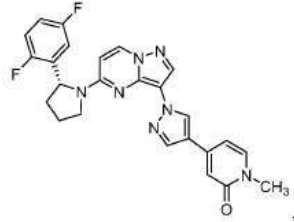
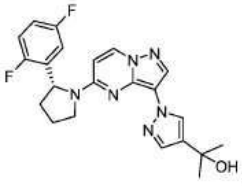
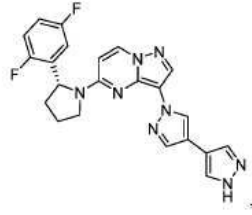
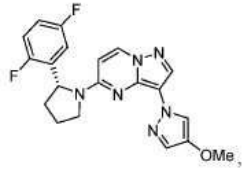
[0275]



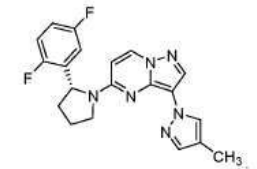
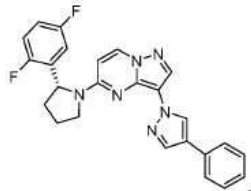
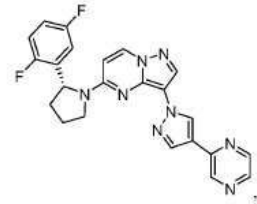
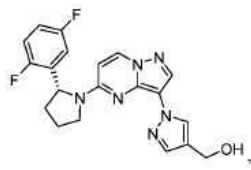
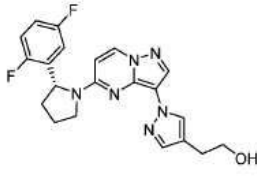
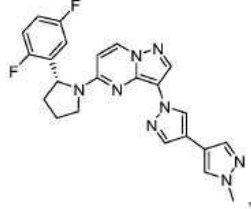
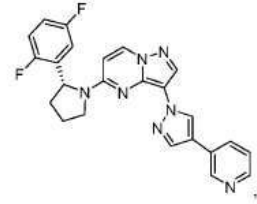
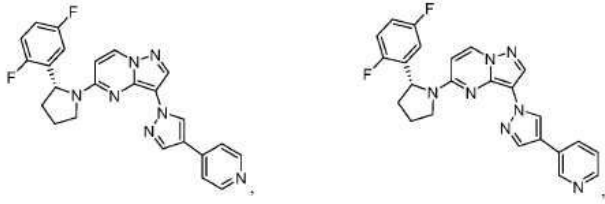
[0276]



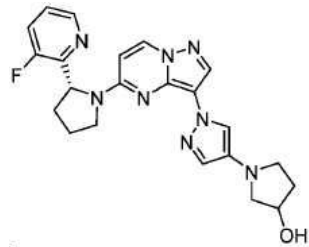
[0277]



[0278]

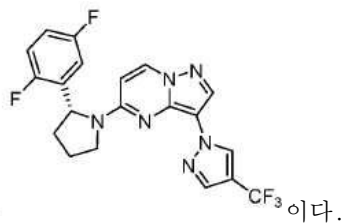


[0279]



[0280]

및



[0281]

일부 실시형태에서, 화학식 (XV)의 화합물은

[0282]

일부 실시형태에서, 개시된 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물은 거울상이성질체적으로 순수하다. 따라서, 다양한 실시형태에서, 개시된 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물은 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 99% 초과 of 거울상이성질체 순도를 갖는다.

[0283]

일부 실시형태에서, 개시된 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물은 퍼센트 거울상이성질체 과잉물(*e.e.*)로 제공될 수 있다. 따라서, 다양한 실시형태에서, 개시된 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물의 목적하는 거울상이성질체 거울상이성질체 과잉물은 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%이다. 추가의 실시형태에서, 개시된 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물의 "S" 형태에는 "R" 형태가 실질적으로 없다. 더욱 추가의 실시형태에서, 개시된 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물의 "R" 형태에는 "S" 형태가 실질적으로 없다.

[0284]

일부 실시형태에서, 개시된 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물의 "S" 형태는 "R" 형태에 대해서 약 50% 초과, 약

60% 초과, 약 70% 초과, 약 75% 초과, 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과, 약 98% 초과, 또는 약 99% 초과, 양으로 조성물에 존재한다.

[0285] 일부 실시형태에서, 개시된 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물의 "R" 형태는 "S" 형태에 대해서 약 50% 초과, 약 60% 초과, 약 70% 초과, 약 75% 초과, 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과, 약 98% 초과, 또는 약 99% 초과, 양으로 조성물에 존재한다.

[0286] a.R¹⁰ 기

[0287] 일부 실시형태에서, R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}R²⁰, -P(O)R^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}R²⁰, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b}R²⁰ 및 Cy¹로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R¹⁰은 수소, -F, -Cl, -CN, C1-C4 알킬, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C4 알킬)OR²⁰, -(C1-C4 알킬)SR²⁰, -(C1-C4 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C4 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C4 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}R²⁰, -P(O)R^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}R²⁰, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b}R²⁰ 및 Cy¹로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R¹⁰은 수소, -F, -Cl, -CN, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂CHCl₂, -CH₂CH₂CCl₃, -CH(CH₃)CH₂F, -CH(CH₃)CHF₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CH₂Cl, -CH(CH₃)CHCl₂, -CH(CH₃)CCl₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH(CH₃)CH₂CN, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -CH₂OR²⁰, -CH₂CH₂OR²⁰, -CH₂CH₂CH₂OR²⁰, -CH(CH₃)CH₂OR²⁰, -CH₂SR²⁰, -CH₂CH₂SR²⁰, -CH₂CH₂CH₂SR²⁰, -CH(CH₃)CH₂SR²⁰, -CH₂C(O)R²⁰, -CH₂CH₂C(O)R²⁰, -CH₂CH₂CH₂C(O)R²⁰, -CH(CH₃)CH₂C(O)R²⁰, -CH₂C(S)R²⁰, -CH₂CH₂C(S)R²⁰, -CH₂CH₂CH₂C(S)R²⁰, -CH(CH₃)CH₂C(S)R²⁰, -CH₂SO₂R²⁰, -CH₂CH₂SO₂R²⁰, -CH₂CH₂CH₂SO₂R²⁰, -CH(CH₃)CH₂SO₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}R²⁰, -P(O)R^{22a, 22b}, -CH₂NR^{22a, 22b}R²⁰, -CH₂CH₂NR^{22a, 22b}R²⁰, -CH₂CH₂CH₂NR^{22a, 22b}R²⁰, -CH(CH₃)CH₂NR^{22a, 22b}R²⁰, -CH₂P(O)R^{22a, 22b}, -CH₂CH₂P(O)R^{22a, 22b}, -CH₂CH₂CH₂P(O)R^{22a, 22b}, -CH(CH₃)CH₂P(O)R^{22a, 22b} 및 Cy¹로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R¹⁰은 수소, -F, -Cl, -CN, 메틸, 에틸, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -CH₂OR²⁰, -CH₂CH₂OR²⁰, -CH₂SR²⁰, -CH₂CH₂SR²⁰, -CH₂C(O)R²⁰, -CH₂CH₂C(O)R²⁰, -CH₂C(S)R²⁰, -CH₂CH₂C(S)R²⁰, -CH₂SO₂R²⁰, -CH₂CH₂SO₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}R²⁰, -P(O)R^{22a, 22b}, -CH₂NR^{22a, 22b}R²⁰, -CH₂CH₂NR^{22a, 22b}R²⁰, -CH₂P(O)R^{22a, 22b}, -CH₂CH₂P(O)R^{22a, 22b} 및 Cy¹로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R¹⁰은 수소, -F, -Cl, -CN, 메틸, 에틸, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CN, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -CH₂OR²⁰, -CH₂SR²⁰, -CH₂C(O)R²⁰, -CH₂C(S)R²⁰, -CH₂SO₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}R²⁰, -P(O)R^{22a, 22b}, -CH₂NR^{22a, 22b}R²⁰, -CH₂P(O)R^{22a, 22b}, -CH₂CH₂P(O)R^{22a, 22b} 및 Cy¹로부터 선택된다.

[0288] 일부 실시형태에서, R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬 및 Cy¹로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R¹⁰은 수소, -F, -Cl, -CN, C1-C4 알킬, C1-C4 할로알킬 및 Cy¹로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R¹⁰은 수소, -F, -Cl, -CN, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CF₃,

-F, -Cl, -CN, 메틸, 에틸, $-NR^{22a}R^{22b}$, $-CH_2NR^{22a}R^{22b}$, $-CH_2CH_2NR^{22a}R^{22b}$ 및 Cy^1 로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소, -F, -Cl, -CN, 메틸, $-NR^{22a}R^{22b}$, $-CH_2NR^{22a}R^{22b}$ 및 Cy^1 로부터 선택된다.

[0293] 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, $-P(O)R^{22a}R^{22b}$, $-(C1-C6\text{ 알킬})P(O)R^{22a}R^{22b}$ 및 Cy^1 로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소, -F, -Cl, -CN, C1-C4 알킬, $-P(O)R^{22a}R^{22b}$, $-(C1-C6\text{ 알킬})P(O)R^{22a}R^{22b}$ 및 Cy^1 로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소, -F, -Cl, -CN, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, $-P(O)R^{22a}R^{22b}$, $-CH_2P(O)R^{22a}R^{22b}$, $-CH_2CH_2P(O)R^{22a}R^{22b}$, $-CH_2CH_2CH_2P(O)R^{22a}R^{22b}$, $-CH(CH_3)CH_2P(O)R^{22a}R^{22b}$ 및 Cy^1 로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소, -F, -Cl, -CN, 메틸, 에틸, $-P(O)R^{22a}R^{22b}$, $-CH_2P(O)R^{22a}R^{22b}$, $-CH_2CH_2P(O)R^{22a}R^{22b}$ 및 Cy^1 로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소, -F, -Cl, -CN, 메틸, $-P(O)R^{22a}R^{22b}$, $-CH_2P(O)R^{22a}R^{22b}$ 및 Cy^1 로부터 선택된다.

[0294] 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소 및 C1-C6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소 및 C1-C4 알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 및 아이소프로필로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소, 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소 및 에틸로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소 및 메틸로부터 선택된다.

[0295] 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소 및 할로젠으로부터 선택되고, 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소, -F, -Cl 및 -Br로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소, -F 및 -Cl로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소 및 -Cl로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소 및 -F로부터 선택된다.

[0296] 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소 및 Cy^1 로부터 선택된다.

[0297] 일부 실시형태에서, R^{10} 은 수소 및 C1-C6 할로알킬로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^{10} 은 수소 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^{10} 은 수소, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CHCl_2$, $-CH_2CH_2CCl_3$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH(CH_3)CHF_2$, $-CH(CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CH_2Cl$, $-CH(CH_3)CHCl_2$ 및 $-CH(CH_3)CCl_3$ 로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^{10} 은 수소, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$ 및 $-CH_2CCl_3$ 로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^{10} 은 수소, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$ 및 $-CCl_3$ 로부터 선택된다.

[0298] 일부 실시형태에서, R^{10} 은 C1-C6 할로알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^{10} 은 C1-C4 할로알킬로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^{10} 은 $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CHCl_2$, $-CH_2CH_2CCl_3$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH(CH_3)CHF_2$, $-CH(CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CH_2Cl$, $-CH(CH_3)CHCl_2$ 및 $-CH(CH_3)CCl_3$ 로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^{10} 은 $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$ 및 $-CH_2CCl_3$ 로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^{10} 은 $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$ 및 $-CCl_3$ 로부터 선택된다.

[0299] 추가의 실시형태에서, R^{10} 은 $-CF_3$ 이다.

[0300] **b.R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b} 기**

[0301] 일부 실시형태에서, R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂CHCl₂, -CH₂CH₂CCl₃, -CH(CH₃)CH₂F, -CH(CH₃)CHF₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CH₂Cl, -CH(CH₃)CHCl₂ 및 -CH(CH₃)CCl₃로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂ 및 -CH₂CCl₃로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, 메틸, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂ 및 -CCl₃로부터 선택된다.

[0302] 일부 실시형태에서, R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소 및 C1-C4 알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 및 아이소프로필로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소 및 에틸로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}는, 존재하는 경우, 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택된다.

[0303] 일부 실시형태에서, R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂CHCl₂, -CH₂CH₂CCl₃, -CH(CH₃)CH₂F, -CH(CH₃)CHF₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CH₂Cl, -CH(CH₃)CHCl₂ 및 -CH(CH₃)CCl₃로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂ 및 -CH₂CCl₃로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂ 및 -CCl₃로부터 선택된다.

[0304] 일부 실시형태에서, R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 수소이다.

[0305] **c.R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e} 기**

[0306] 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 선택되며, 단, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e} 중 적어도 2개는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소, 할로젠, C1-C4 알킬, C1-C4 할로알킬, C1-C4 알콕시 및 C1-C4 할로알콕시로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소, -F, -Cl, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂CHCl₂, -CH₂CH₂CCl₃, -CH(CH₃)CH₂F, -CH(CH₃)CHF₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CH₂Cl, -CH(CH₃)CHCl₂, -CH(CH₃)CCl₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)CH₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂Cl, -OCHCl₂, -OCCl₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂Cl, -OCH₂CHCl₂, -OCH₂CCl₃, -OCH₂CH₂CH₂F,

-OCH₂CH₂CHF₂, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CH₂Cl, -OCH₂CH₂CHCl₂, -OCH₂CH₂CCl₃, -OCH(CH₃)CH₂F, -OCH(CH₃)CHF₂, -OCH(CH₃)CF₃, -OCH(CH₃)CH₂Cl, -OCH(CH₃)CHCl₂ 및 -OCH(CH₃)CCl₃로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소, -F, -Cl, 메틸, 에틸, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂Cl, -OCHCl₂, -OCCl₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂Cl, -OCH₂CHCl₂ 및 -OCH₂CCl₃로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소, -F, -Cl, 메틸, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -OCH₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂Cl, -OCHCl₂ 및 -OCCl₃로부터 선택된다.

[0307] 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소, 할로젠, C1-C6 알킬 및 C1-C6 할로알킬로부터 선택되되, 단, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e} 중 적어도 2개는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소, 할로젠, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소, -F, -Cl, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂, -CH₂CCl₃, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂CHCl₂, -CH₂CH₂CCl₃, -CH(CH₃)CH₂F, -CH(CH₃)CHF₂, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CH₂Cl, -CH(CH₃)CHCl₂ 및 -CH(CH₃)CCl₃로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소, -F, -Cl, 메틸, 에틸, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CHCl₂ 및 -CH₂CCl₃로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소, -F, -Cl, 메틸, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂ 및 -CCl₃로부터 선택된다.

[0308] 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 선택되되, 단, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e} 중 적어도 2개는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소, C1-C4 알콕시 및 C1-C4 할로알콕시로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)CH₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂Cl, -OCHCl₂, -OCCl₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂Cl, -OCH₂CHCl₂, -OCH₂CCl₃, -OCH₂CH₂CH₂F, -OCH₂CH₂CHF₂, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CH₂Cl, -OCH₂CH₂CHCl₂, -OCH₂CH₂CCl₃, -OCH(CH₃)CH₂F, -OCH(CH₃)CHF₂, -OCH(CH₃)CF₃, -OCH(CH₃)CH₂Cl, -OCH(CH₃)CHCl₂ 및 -OCH(CH₃)CCl₃로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂Cl, -OCHCl₂, -OCCl₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂Cl, -OCH₂CHCl₂ 및 -OCH₂CCl₃로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소, -OCH₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂Cl, -OCHCl₂ 및 -OCCl₃로부터 선택된다.

[0309] 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되되, 단, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e} 중 적어도 2개는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소 및 C1-C4 알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 및 아이소프로필로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소 및 에틸로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택된다.

[0310] 일부 실시형태에서, R^{30a} , R^{30b} , R^{30c} , R^{30d} 및 R^{30e} 의 각각은 독립적으로 수소 및 C1-C6 할로알킬로부터 선택되며, 단, R^{30a} , R^{30b} , R^{30c} , R^{30d} 및 R^{30e} 중 적어도 2개는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^{30a} , R^{30b} , R^{30c} , R^{30d} 및 R^{30e} 의 각각은 독립적으로 수소 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a} , R^{30b} , R^{30c} , R^{30d} 및 R^{30e} 의 각각은 독립적으로 수소, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CHCl_2$, $-CH_2CH_2CCl_3$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH(CH_3)CHF_2$, $-CH(CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CH_2Cl$, $-CH(CH_3)CHCl_2$ 및 $-CH(CH_3)CCl_3$ 로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a} , R^{30b} , R^{30c} , R^{30d} 및 R^{30e} 의 각각은 독립적으로 수소, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$ 및 $-CH_2CCl_3$ 로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a} , R^{30b} , R^{30c} , R^{30d} 및 R^{30e} 의 각각은 독립적으로 수소, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$ 및 $-CCl_3$ 로부터 선택된다.

[0311] 일부 실시형태에서, R^{30a} , R^{30b} , R^{30c} , R^{30d} 및 R^{30e} 의 각각은 독립적으로 수소 및 할로젠으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a} , R^{30b} , R^{30c} , R^{30d} 및 R^{30e} 의 각각은 독립적으로 수소, $-F$, $-Cl$ 및 $-Br$ 로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a} , R^{30b} , R^{30c} , R^{30d} 및 R^{30e} 의 각각은 독립적으로 수소, $-F$ 및 $-Cl$ 로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a} , R^{30b} , R^{30c} , R^{30d} 및 R^{30e} 의 각각은 독립적으로 수소 및 $-Cl$ 로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{30a} , R^{30b} , R^{30c} , R^{30d} 및 R^{30e} 의 각각은 독립적으로 수소 및 $-F$ 로부터 선택된다.

[0312] 일부 실시형태에서, R^{30a} , R^{30b} , R^{30c} , R^{30d} 및 R^{30e} 의 각각은 수소이다.

[0313] **d. Cy¹기**

[0314] 일부 실시형태에서, Cy^1 은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다. 일부 실시형태에서, Cy^1 은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 기로 치환된다. 일부 실시형태에서, Cy^1 은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 선택된 0 또는 1개의 기로 치환된다. 일부 실시형태에서, Cy^1 은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 선택된 기로 단일 치환된다. 일부 실시형태에서, Cy^1 은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고 비치환된다.

[0315] 일부 실시형태에서, Cy^1 은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬 및 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 할로젠, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다. 일부 실시형태에서, Cy^1 은, 존

재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬 및 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 기로 치환된다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬 및 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 선택된 0 또는 1개의 기로 치환된다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬 및 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 선택된 기로 단일 치환된다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬 및 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 비치환된다.

[0316] 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 C3-C8 사이클로알킬이다. C3-C8 사이클로알킬의 예는, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 스피로 [2.4]헵탄을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 기로 치환된 C3-C8 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 선택된 0 또는 1개의 기로 치환된 C3-C8 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 선택된 기로 단일 치환된 C3-C8 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 비치환 C3-C8 사이클로알킬이다.

[0317] 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬이다. 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬의 예는, 테트라하이드로퓨란, 피롤리딘, 테트라하이드로티오펜, 피페리딘, 피페라진, 테트라하이드로피란, 티안, 1,3-다이티안, 1,4-다이티안, 티오몰폴린, 다이옥산, 몰폴린, 및 헥사하이드로-1H-퓨로[3,4-c]피롤을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 기로 치환된 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 선택된 0 또는 1개의 기로 치환된 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-

C4 아미노알킬로부터 선택된 기로 단일 치환된 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 비치환 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬이다.

[0318] 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 기로 치환된다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 선택된 0 또는 1개의 기로 치환된다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 비치환된다.

[0319] 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 C6-C10 아릴이다. C6-C10 아릴의 예는, 페닐 및 나프틸을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 기로 치환된 C6-C10 아릴이다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 선택된 0 또는 1개의 기로 치환된 C6-C10 아릴이다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 비치환 C6-C10 아릴이다.

[0320] 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 5- 내지 10-원 헤테로아릴의 예는, 퓨릴, 이미다졸릴, 피리미딘일, 테트라졸릴, 티엔일, 피리딘일, 피롤릴, N-메틸피롤릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 아이소티아졸릴, 피리다진일, 피라진일, 벤조퓨란일, 벤조다이옥솔릴, 벤조티오펜일, 인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이미다조피리딘일, 피라졸로피리딘일, 피라졸로피리미딘일, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 티오펜일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 벤조[d]옥사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 퀴놀린일, 퀴나졸린일, 인다졸릴, 이미다조[1,2-b]피리다진일, 이미다조[1,2-a]피라진일, 벤조[c][1,2,5]티아디아졸릴, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴 및 피리도[2,3-b]피라진일을 포함하지만, 이

들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2 개의 기로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 선택된 0 또는 1개의 기로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 선택된 기로 단일 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, Cy¹은, 존재하는 경우, 비치환 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다.

[0321] e.Ar²기

[0322] 일부 실시형태에서, Ar²는 C6-C10 아릴 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다. 일부 실시형태에서, Ar²는 C6-C10 아릴 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 기로 치환된다. 일부 실시형태에서, Ar²는 C6-C10 아릴 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 선택된 0 또는 1개의 기로 치환된다. 일부 실시형태에서, Ar²는 C6-C10 아릴 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 선택된 기로 단일 치환된다. 일부 실시형태에서, Ar²는 C6-C10 아릴 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 비치환된다.

[0323] 일부 실시형태에서, Ar²는 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 C6-C10 아릴이다. C6-C10 아릴의 예는, 페닐 및 나프틸을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, Ar²는 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 기로 치환된 C6-C10 아릴이다. 일부 실시형태에서, Ar²는 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 선택된 0 또는 1 개의 기로 치환된 C6-C10 아릴이다. 일부 실시형태에서, Ar²는 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 선택된 기로 단일 치환된 C6-C10 아릴이다. 일부 실시형태에서, Ar²는 비치환 C6-C10 아릴이다.

[0324] 일부 실시형태에서, Ar²는 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, Ar²는 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 기로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, Ar²는 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 선택된 0 또는 1개의 기로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, Ar²는 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 선택된 기로 단일 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, Ar²는 비치환 페닐이다.

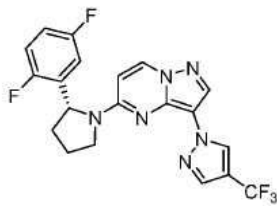
[0325] 일부 실시형태에서, Ar²는 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다. 5- 내지 6-원 헤테로아릴의 예는, 퓨릴, 이미다졸릴, 피리미딘일, 테트라졸릴, 티엔일, 피리딘일, 피롤릴, N-메틸피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 옥사다리아졸릴, 티아다리아졸릴, 아이소티아졸릴, 피리다진일

및 피라진일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, Ar²는 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 기로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, Ar²는 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 선택된 0 또는 1개의 기로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, Ar²는 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 선택된 기로 단일 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, Ar²는 비치환 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다.

[0326] 일부 실시형태에서, Ar²는 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 피리딘일이다. 일부 실시형태에서, Ar²는 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1 또는 2개의 기로 치환된 피리딘일이다. 일부 실시형태에서, Ar²는 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 선택된 0 또는 1개의 기로 치환된 피리딘일이다. 일부 실시형태에서, Ar²는 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 선택된 기로 단일 치환된 피리딘일이다. 일부 실시형태에서, Ar²는 비치환 피리딘일이다.

[0327] **2. 예시적인 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물**

[0328] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음 구조들 중 하나 이상:



[0329] .
 [0330] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 존재할 수 있다.

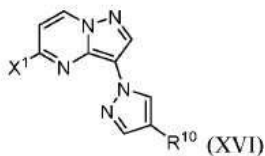
[0331] **C. 화학식 (XVI)의 화합물**

[0332] 다양한 실시형태에서, 개시된 방법에서 유용한 화학식 (XVI)의 화합물이 개시된다. 개시된 화합물은 개시된 방법에 의해 제공될 수 있음이 이해된다.

[0333] 다양한 실시형태에서, 개시된 화학식 (XVI)의 화합물은 TRK 저해제로서 유용한 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물의 합성에서 중간체로서 유용하다.

[0334] **1. 구조**

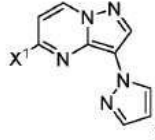
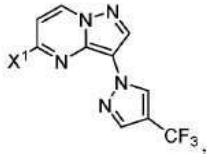
[0335] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XVI)로 표시되는 구조를 갖는 화합물:



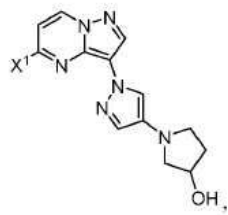
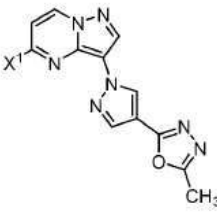
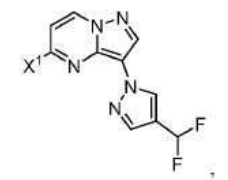
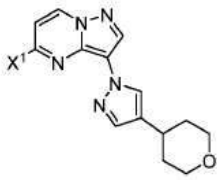
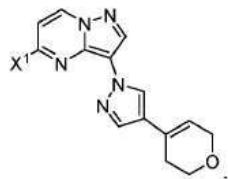
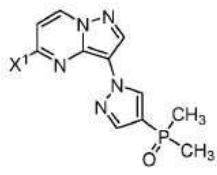
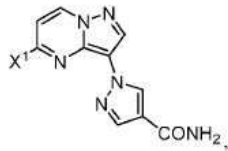
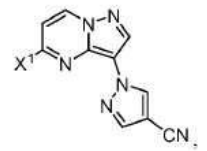
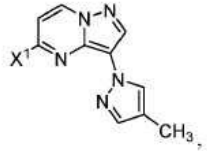
[0336] .
 [0337] 또는 이의 염을 제공하되, 여기서, X¹은 이탈기이고; R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}R²⁰, -P(O)R^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b} 및 Cy¹로부터 선택되고; R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; 그리고 Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택

되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

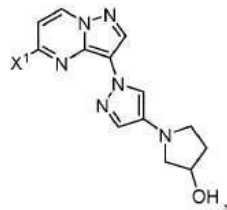
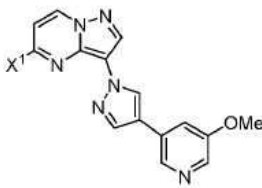
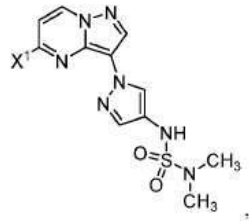
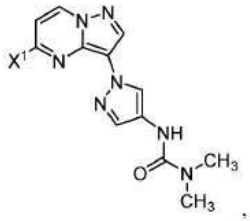
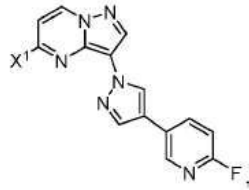
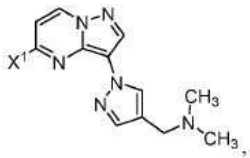
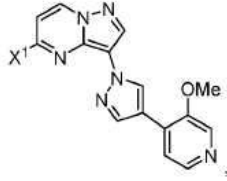
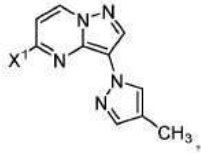
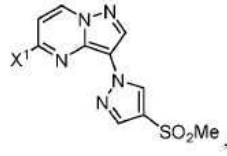
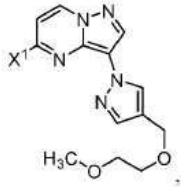
[0338] 일부 실시형태에서, 화학식 (XVI)의 화합물은 하기로부터 선택된다:



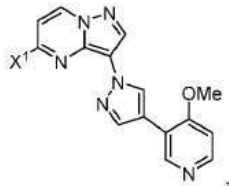
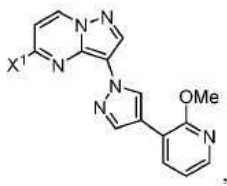
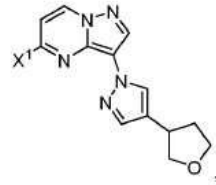
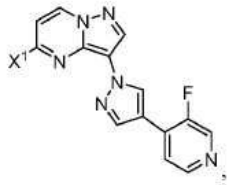
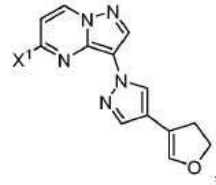
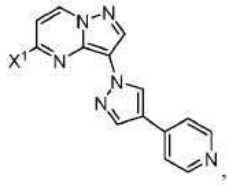
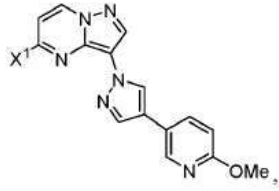
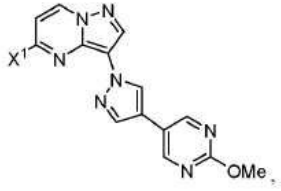
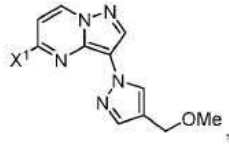
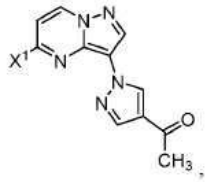
[0339]



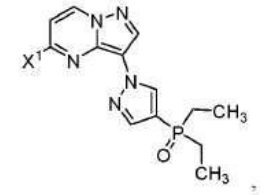
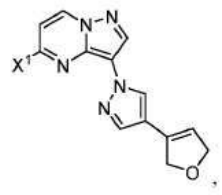
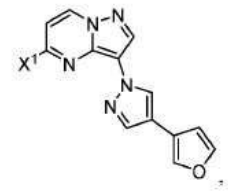
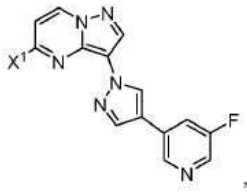
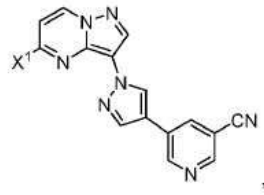
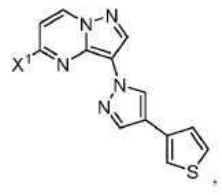
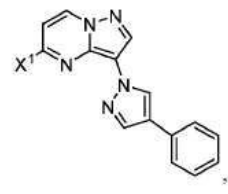
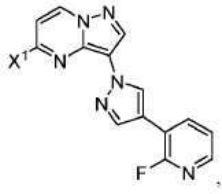
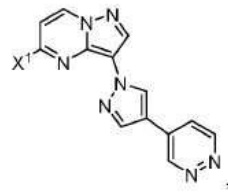
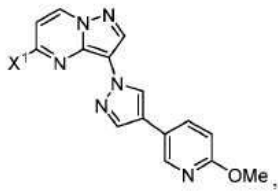
[0340]



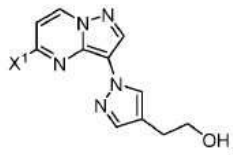
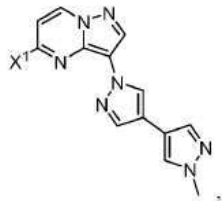
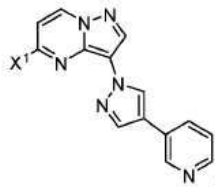
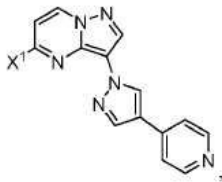
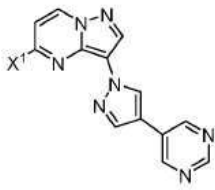
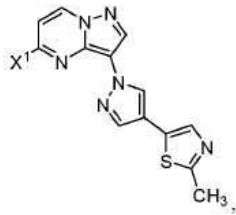
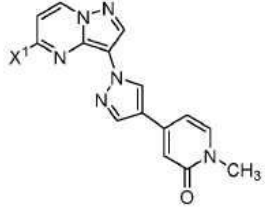
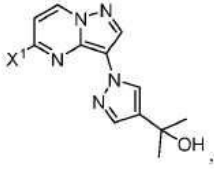
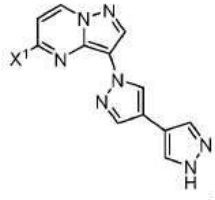
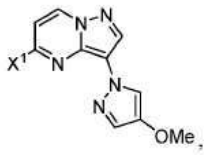
[0341]



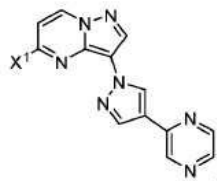
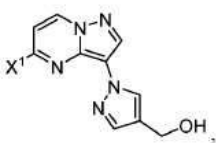
[0342]



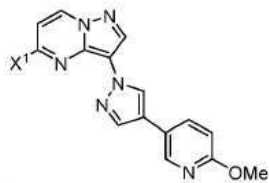
[0343]



[0344]



[0345]

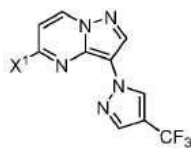


[0346]

및

[0347]

일부 실시형태에서, 화학식 (XVI)의 화합물은 하기 구조를 갖는다:

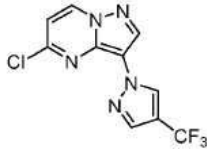


[0348]

[0349] 일부 실시형태에서, X^1 은 이탈기이다. 이탈기의 예는, 할라이드, 알킬 할라이드(예컨대, 트라이플루오로메틸) 및 설포네이트 에스터(예컨대, 트라이플레이트, 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 추가의 실시형태에서, X^1 은 할라이드이다. 더욱 추가의 실시형태에서, X^1 은 플루오라이드, 클로라이드 또는 브로마이드이다. 더욱더 추가의 실시형태에서, X^1 은 플루오라이드 또는 클로라이드이다. 더한층의 추가의 실시형태에서, X^1 은 클로라이드 또는 브로마이드이다. 더욱 추가의 실시형태에서, X^1 은 브로마이드 또는 아이오다이드이다. 더한층의 추가의 실시형태에서, X^1 은 클로라이드이다.

[0350] **2. 예시적인 화학식 (XVI)의 화합물**

[0351] 일부 실시형태에서, 화합물은 하기 구조:



[0352] ...
 [0353] ...를 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

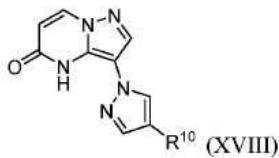
[0354] **D. 화학식 (XVIII)의 아마이드**

[0355] 다양한 실시형태에서, 개시된 방법에 유용한 화학식 (XVIII)의 아마이드가 개시된다. 개시된 화합물은 개시된 방법에 의해 제공될 수 있음이 이해된다.

[0356] 다양한 실시형태에서, 화학식 (XVIII)의 개시된 아마이드는 TRK 저해제로서 유용한 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물의 합성에서 중간체로서 유용하다.

[0357] **1. 구조**

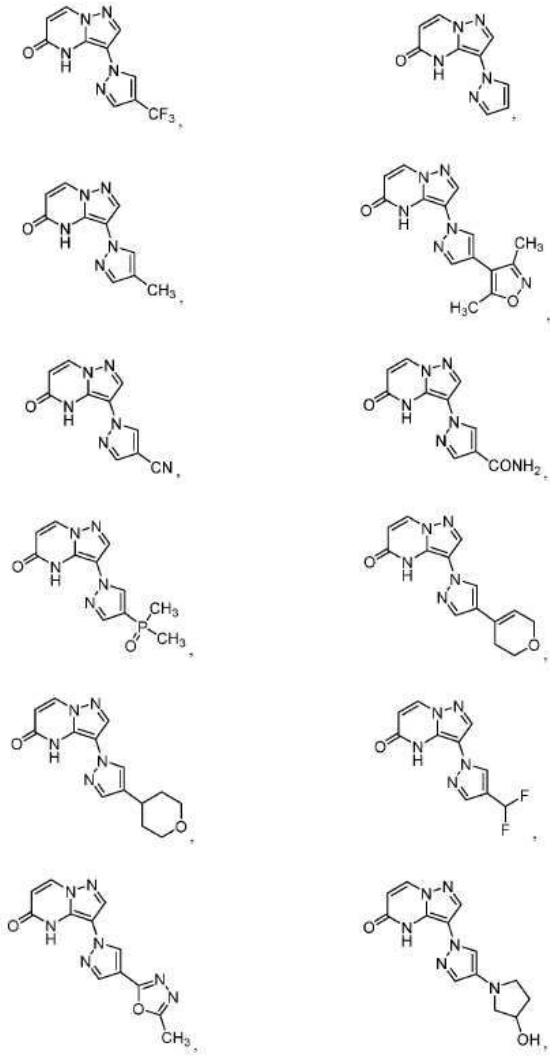
[0358] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XVIII)로 표시되는 구조를 갖는 화합물:



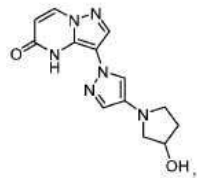
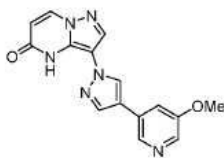
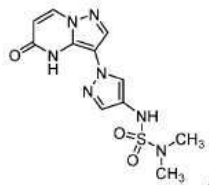
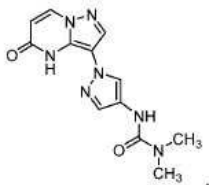
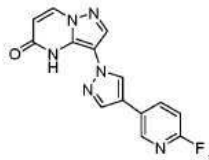
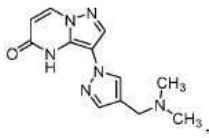
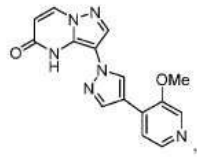
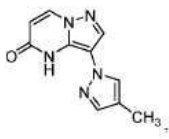
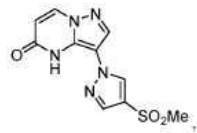
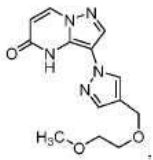
[0359] ...
 [0360] 또는 이의 염을 제공하되, 여기서, R^{10} 은 수소, 할로젠, $-CN$, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, $-OR^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-(C1-C6\ 알킬)OR^{20}$, $-(C1-C6\ 알킬)SR^{20}$, $-(C1-C6\ 알킬)C(O)R^{20}$, $-(C1-C6\ 알킬)S(O)R^{20}$, $-(C1-C6\ 알킬)S(O)_2R^{20}$, $-NR^{21}C(O)R^{20}$, $-NR^{21}S(O)_2R^{20}$, $-NR^{22a}R^{22b}$, $-P(O)R^{22a}R^{22b}$, $-(C1-C6\ 알킬)NR^{22a}R^{22b}$, $-(C1-C6\ 알킬)P(O)R^{22a}R^{22b}$ 및 Cy^1 로부터 선택되고; R^{20} , R^{21} , R^{22a} 및 R^{22b} 의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; 그리고

[0361] Cy^1 은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

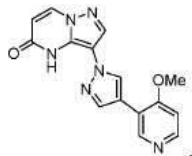
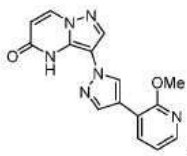
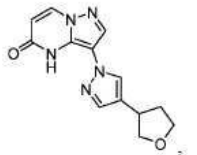
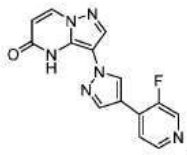
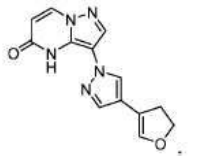
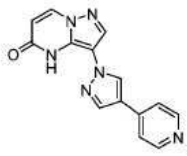
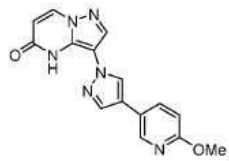
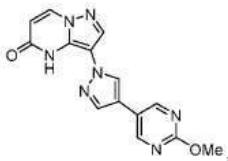
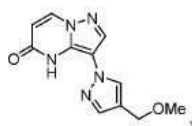
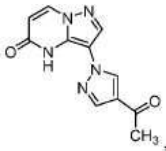
[0362] 일부 실시형태에서, 화학식 (XVIII)의 화합물은 하기로부터 선택된다:



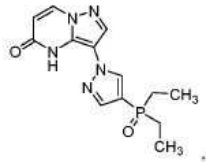
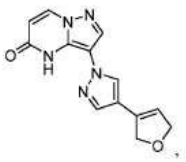
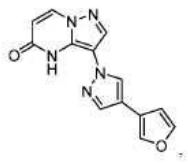
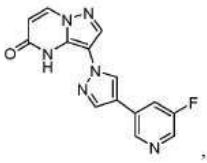
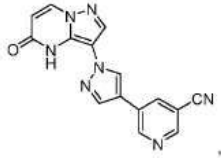
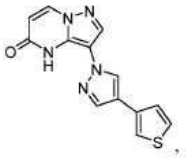
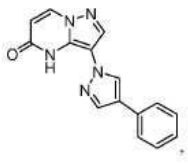
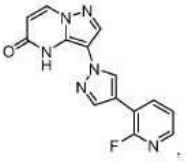
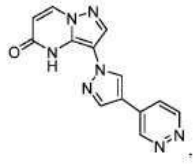
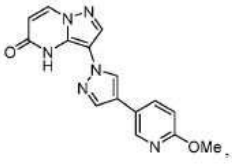
[0363]



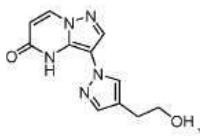
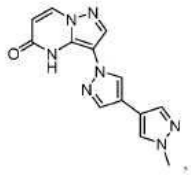
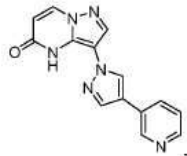
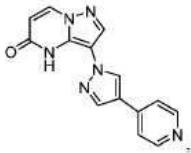
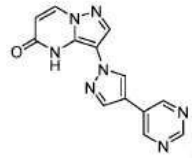
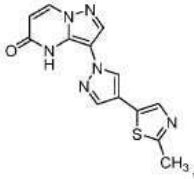
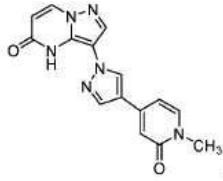
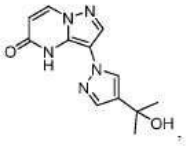
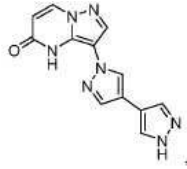
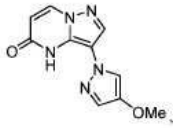
[0364]



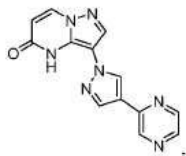
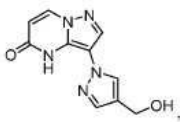
[0365]



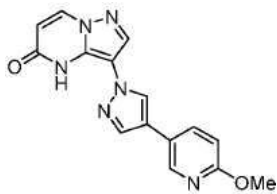
[0366]



[0367]



[0368]

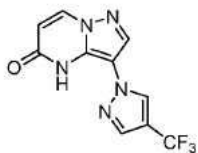


[0369]

및

[0370]

일부 실시형태에서, 화학식 (XVIII)의 화합물은 하기 구조를 갖는다:

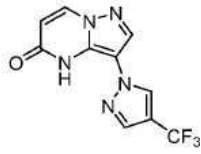


[0371]

[0372]

2. 예시적인 화학식 (XVIII)의 아미드

[0373] 일부 실시형태에서, 화합물은 하기 구조 중 하나 이상:



[0374] .

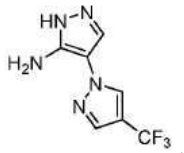
[0375] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 존재할 수 있다.

[0376] **E. 추가의 화합물**

[0377] 다양한 실시형태는 개시된 방법에 유용한 화합물에 관한 것이다. 개시된 화합물은 개시된 방법에 의해 제공될 수 있음이 이해된다.

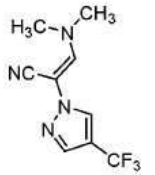
[0378] 다양한 실시형태에서, 개시된 화합물은 TRK 저해제로서 유용한 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물의 합성에서의 중간체로서 유용하다.

[0379] 따라서, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염을 제공한다:



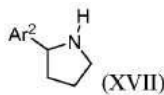
[0380] .

[0381] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염을 제공한다:



[0382] .

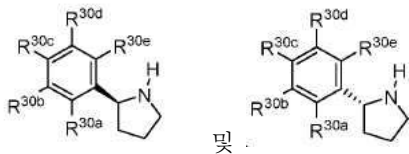
[0383] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XVII)로 표시되는 구조를 갖는 화합물:



[0384] .

[0385] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 여기서, Ar²는 C6-C10 아릴 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴 이고, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

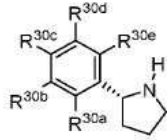
[0386] 추가의 실시형태에서, 화학식 (XVII)의 화합물은 하기로부터 선택된 화학식으로 표시되는 구조를 갖는다:



[0387] .

[0388] 식 중, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e}의 각각은 독립적으로 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 선택되되, 단, R^{30a}, R^{30b}, R^{30c}, R^{30d} 및 R^{30e} 중 적어도 2개는 수소이다.

[0389] 추가의 실시형태에서, 화학식 (XVII)의 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는다:



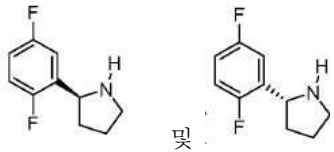
[0390]

[0391] 추가의 실시형태에서, 화학식 (XVII)의 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0392]

[0393] 추가의 실시형태에서, 화학식 (XVII)의 화합물은 하기로부터 선택된 구조를 갖는다:



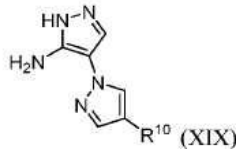
[0394]

[0395] 추가의 실시형태에서, 화학식 (XVII)의 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0396]

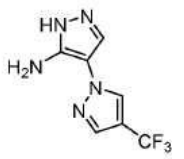
[0397] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XIX)로 표시되는 구조를 갖는 화합물:



[0398]

[0399] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 여기서, R¹⁰은 수소, 할로겐, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a}R^{22b}, -P(O)R^{22a}R^{22b}, -(C1-C6 알킬)NR^{22a}R^{22b}, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a}R^{22b} 및 Cy¹로부터 선택되고; R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; 그리고 Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로겐, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

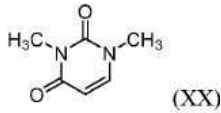
[0400] 일부 실시형태에서, 화학식 (XIX)의 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0401]

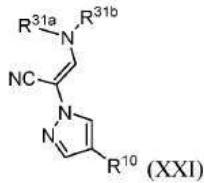
[0402] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XX)으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염을 제공한

다:



[0403]

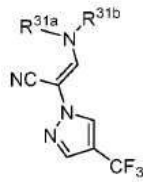
[0404] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XXI)로 표시되는 구조를 갖는 화합물:



[0405]

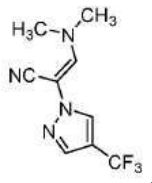
[0406] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 여기서 R¹⁰은 수소, 할로겐, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}, -P(O)R^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b} 및 Cy¹로부터 선택되고; R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로겐, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환되고; 그리고 R^{31a} 및 R^{31b}의 각각은 독립적으로 C1-C4 알킬이다.

[0407] 일부 실시형태에서, 화학식 (XXI)의 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는다:



[0408]

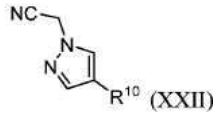
[0409] 일부 실시형태에서, 화학식 (XXI)의 화합물은 구조를 갖는다:



[0410]

[0411] 일부 실시형태에서, R^{31a} 및 R^{31b}의 각각은 독립적으로 C1-C4 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{31a} 및 R^{31b}의 각각은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필 및 아이소프로필로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{31a} 및 R^{31b}의 각각은 독립적으로 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{31a} 및 R^{31b}의 각각은 에틸이다. 일부 실시형태에서, R^{31a} 및 R^{31b}의 각각은 메틸이다.

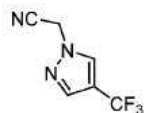
[0412] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XXII)로 표시되는 구조를 갖는 화합물:



[0413]

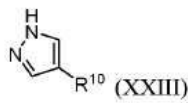
[0414] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 여기서 R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}, -P(O)R^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b} 및 Cy¹로부터 선택되고; R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; 그리고 Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

[0415] 일부 실시형태에서, 화학식 (XXII)의 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0416]

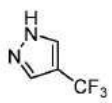
[0417] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XXIII)으로 표시되는 구조:



[0418]

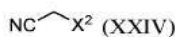
[0419] 를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 여기서, R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}, -P(O)R^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b} 및 Cy¹로부터 선택되고; R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; 그리고 Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

[0420] 일부 실시형태에서, 화학식 (XXIII)의 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는다:



[0421]

[0422] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XXIV)로 표시되는 구조를 갖는 화합물을 제공한다:



[0423]

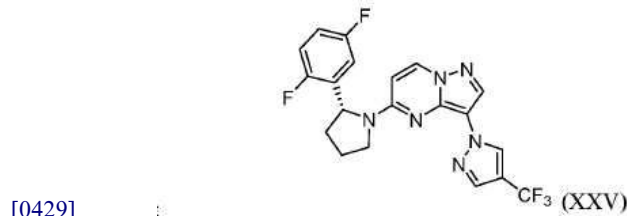
[0424] 식 중, X^2 는 할로겐이다. 할로겐의 예는, -F, -Br 및 -Cl을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 따라서, 일부 실시형태에서, X^2 는 -F이다. 일부 실시형태에서, X^2 는 -Br이다. 일부 실시형태에서, X^2 는 -Cl이다.

[0425] 일부 실시형태에서, 화학식 (XXIV)의 화합물은 하기 구조를 갖는다:

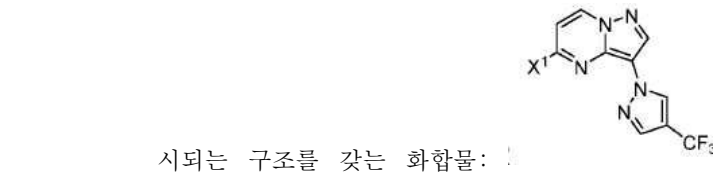


[0427] **F. 화합물을 제조하는 방법**

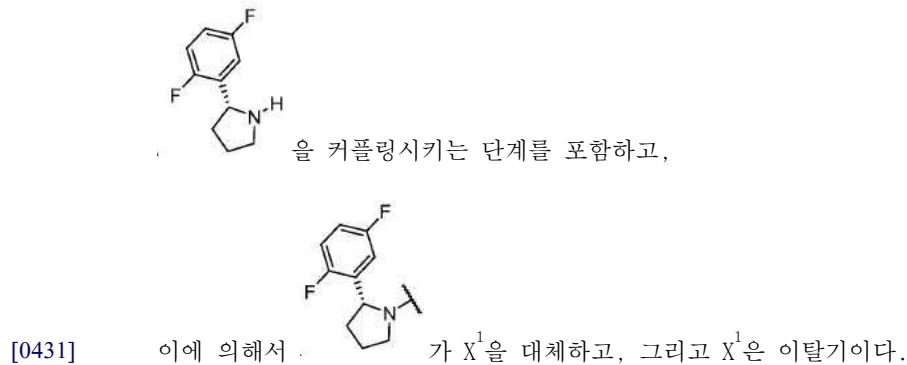
[0428] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XXV)로 표시되는 구조를 갖는 화합물:



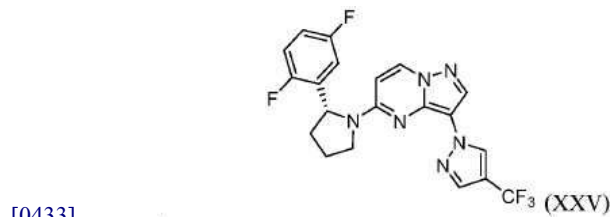
[0430] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 하기 화학식 (XXVI)으로 표시되는 구조를 갖는 화합물:



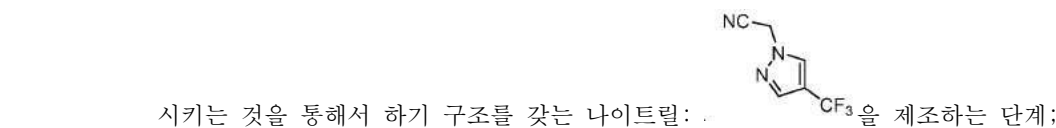
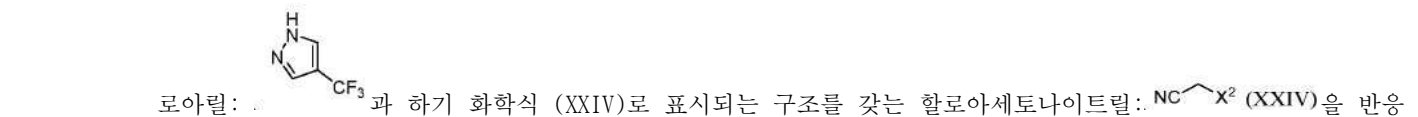
[0432] 시되는 구조를 갖는 화합물: 을 커플링시키는 단계를 포함하고,



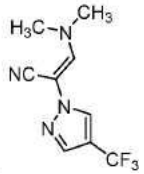
[0432] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 구조를 갖는 화합물:

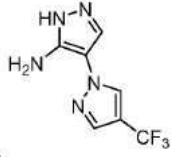


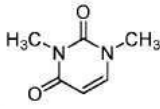
[0434] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 (a) 하기 구조를 갖는 헤테

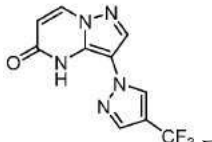


[0435]

(b) 나이트릴과 폼아미딘 아세탈을 반응시키는 것을 통해서 하기 구조를 갖는 아크릴로나이트릴:  을 제조하는 단계; (c) 아크릴로나이트릴과 하이드라진을 고리화시키는 것을 통해서 하기 구조를 갖는 아민:



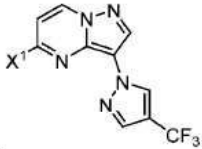
을 제조하는 단계; (d) 아민과 하기 구조를 갖는 유라실:  을 반응시키는 것을 통



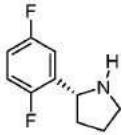
해서 하기 구조를 갖는 아마이드:  를 제조하는 단계;

[0436]

(e) 아마이드와 할로젠화제를 반응시키는 것을 통해서 하기 화학식 (XXVI)으로 표시되는 구조를 갖는 화합물:



을 제조하는 단계; 및 (f) 화학식 (XXVI)의 화합물과 하기 구조를 갖는 화합물:



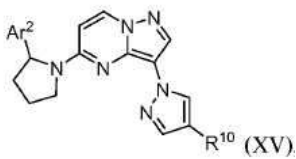
을 커플링시키는 것을 통해서 화학식 (XXV)의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다:

[0437]

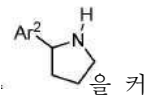
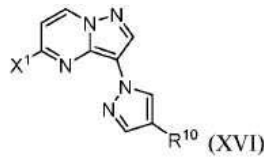
식 중, X^1 은 이탈기이고; 그리고 X^2 는 할로젠이다.

[0438]

일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XV)로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하되:



[0439]



[0440]

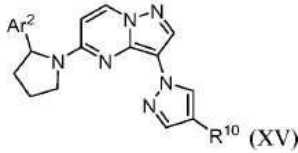
상기 방법은 하기 화학식 (XVI)의 화합물:  과 화학식 (XVII)의 화합물:  을 커플링시키는 단계를 포함하고:

[0441]

이에 의해서 R^1 이 X^1 을 대체하고; 여기서, X^1 은 이탈기이고; R^{10} 은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, $-OR^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})OR^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})SR^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})C(O)R^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})S(O)R^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})S(O)_2R^{20}$, $-NR^{21}C(O)R^{20}$, $-NR^{21}S(O)_2R^{20}$, $-NR^{22a, 22b}$, $-P(O)R^{22a, 22b}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})NR^{22a, 22b}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})P(O)R^{22a, 22b}$ 및 Cy^1 로부터 선택되고; R^{20} , R^{21} , R^{22a} 및 R^{22b} 의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; Cy^1 은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터

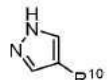
선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환되고; 그리고 Ar²는 C6-C10 아릴 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

[0442] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XV)로 표시되는 구조를 갖는 화합물:



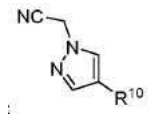
[0443]

[0444] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 해당 방법은 (a) 하기 화학식 (XXIII)으로 표시되는 구조



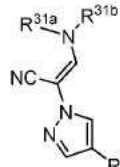
를 갖는 헤테로아릴: 및 화학식 (XXIV)로 표시되는 구조를 갖는 할로아세트나이트릴:

NC-CH₂-X² (XXIV)을 반응시키는 것을 통해서 하기 화학식 (XXII)로 표시되는 구조를 갖는 나이트릴:



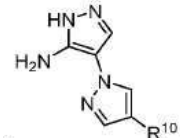
을 제조하는 단계;

[0445] (b) 화학식 (XXII)의 나이트릴과 폼아미딘 아세트알을 반응시키는 것을 통해서 하기 화학식 (XXI)로 표시되는 구

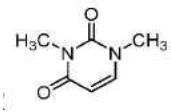


조를 갖는 아크릴로나이트릴: 및 화학식 (XXI)의 아크릴로나이트릴을 고

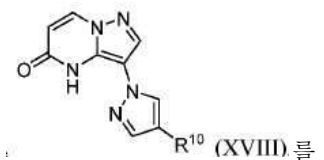
리화시키는 것을 통해서 하기 화학식 (XIX)로 표시되는 구조를 갖는 아민: 및 화학식 (XIX)을 제조하는



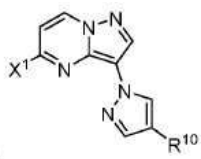
단계; (d) 화학식 (XIX)의 아민과 하기 화학식 (XX)으로 표시되는 구조를 갖는 유라실: 및 화학식 (XX)을



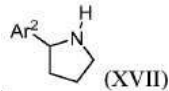
반응시키는 것을 통해서 하기 화학식 (XVIII)로 표시되는 구조를 갖는 아마이드: 및 화학식 (XVIII)를 제조하는 단계;



[0446] (e) 화학식 (XVIII)의 아민과 활성화제를 반응시키는 것을 통해서 하기 화학식 (XVI)으로 표시되는 구조를 갖는



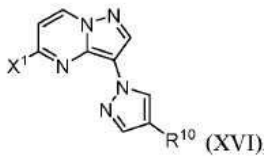
화합물: 및 화학식 (XVI)의 화합물과 하기 화학식 (XVII)로 표



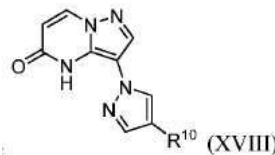
시되는 구조를 갖는 화합물: (XVII) 을 커플링시키는 것을 통해서 화학식 (XV)의 화합물을 제조하는 단계를 포함하되,

[0447] 여기서 X^1 은 이탈기이고; X^2 는 할로젠이고; R^{10} 은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, $-OR^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})OR^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})SR^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})C(O)R^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})S(O)R^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})S(O)_2R^{20}$, $-NR^{21}C(O)R^{20}$, $-NR^{21}S(O)_2R^{20}$, $-NR^{22a}R^{22b}$, $-P(O)R^{22a}R^{22b}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})NR^{22a}R^{22b}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})P(O)R^{22a}R^{22b}$ 및 Cy^1 로부터 선택되고; R^{20} , R^{21} , R^{22a} 및 R^{22b} 의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; Cy^1 은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, $-NH_2$, -OH, $-NO_2$, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환되고; Ar^2 는 C6-C10 아릴 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환되고; 그리고 R^{31a} 및 R^{31b} 의 각각은 독립적으로 C1-C4 알킬이다.

[0448] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XVI)으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하되:

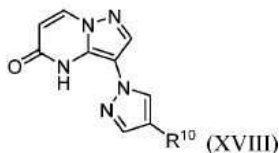


[0449]

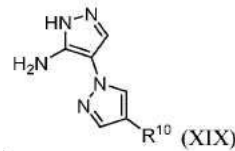


[0450] 상기 방법은 화학식 (XVIII)로 표시되는 구조를 갖는 아마이드: (XVIII) 와 활성화제를 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서, X^1 은 이탈기이고; R^{10} 은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, $-OR^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})OR^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})SR^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})C(O)R^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})S(O)R^{20}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})S(O)_2R^{20}$, $-NR^{21}C(O)R^{20}$, $-NR^{21}S(O)_2R^{20}$, $-NR^{22a}R^{22b}$, $-P(O)R^{22a}R^{22b}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})NR^{22a}R^{22b}$, $-(C1-C6 \text{ 알킬})P(O)R^{22a}R^{22b}$ 및 Cy^1 로부터 선택되고; R^{20} , R^{21} , R^{22a} 및 R^{22b} 의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; 그리고 Cy^1 은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, $-NH_2$, -OH, $-NO_2$, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

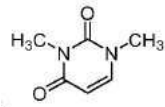
[0451] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XVIII)로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하되:



[0452]



[0453] 상기 방법은 하기 화학식 (XIX)로 표시되는 구조를 갖는 아민: (XIX) 과 하기 화학식 (XX)으로



표시되는 구조를 갖는 유라실: (XX) 을 반응시키는 단계를 포함한다:

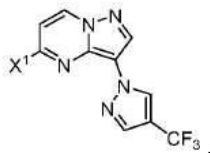
[0454] 식 중, R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}R²⁰, -P(O)R^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b} 및 Cy¹로부터 선택되고; R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; 그리고 Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

[0455] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 개시된 방법에 의해 제조된 화합물을 제공한다.

[0456] 일부 실시형태에서, 커플링 반응은 염기의 존재 하에 수행된다. 예시적인 염기는, 1,8-다이아자바이사이클로 [5.4.0]운데크-7-엔(DBU), 메틸아민, 에틸아민, N,N-다이아이소프로필에틸아민(Hunig의 염기), 피리딘, 및 2-tert-부틸-1,1,3,3-테트라메틸구아니딘(Barton의 염기)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 추가의 실시형태에서, 염기는 아민 염기이다. 더욱 추가의 실시형태에서, 아민 염기는 트라이알킬아민 또는 (치환된 또는 비치환된) 피리딘이다. 더욱더 추가의 실시형태에서, 아민 염기는 피리딘 염기이다. 추가의 실시형태에서, 아민 염기는 트라이알킬아민 염기이다. 더욱 추가의 실시형태에서, 트라이알킬아민 염기는 N,N-다이아이소프로필에틸아민이다.

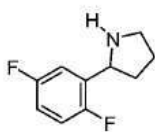
[0457] 일부 실시형태에서, 커플링 반응은 상승된 온도에서 수행된다. 추가의 실시형태에서, 온도는 약 70°C 내지 약 110°C, 약 70°C 내지 약 100°C, 약 70°C 내지 약 90°C, 약 70°C 내지 약 80°C, 약 80°C 내지 약 110°C, 약 90°C 내지 약 110°C, 약 110°C 내지 약 110°C, 약 80°C 내지 약 100°C, 또는 약 85°C 내지 약 95°C의 범위 내이다.

[0458] 일부 실시형태에서, 화학식 (XVI)의 화합물은 하기 구조를 갖는다:



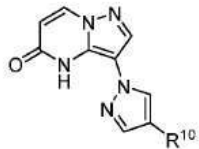
[0459] .

[0460] 일부 실시형태에서, 화학식 (XVII)의 화합물은 하기 구조를 갖는다:



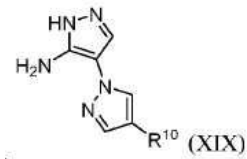
[0461] .

[0462] 일부 실시형태에서, 방법은 하기 화학식 (XVIII)로 표시되는 구조를 갖는 아마이드:

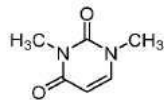


(XVIII)와 활성화제를 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 (XVI)의 화합물을 제조하는 단계를 더 포함한다. 활성화제의 예는 할로겐화제(예컨대, 옥시염화인, 염화티오닐, 오염화인, 삼브로민화인, 오브로민화인) 및 트라이플레이트를 형성하기 위한 제제(예컨대, 트라이플릭산, 트라이플루오로아세트산 무수물)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 따라서, 추가의 실시형태에서, 활성화제는 할로겐화제이다. 더욱 추가의 실시형태에서, 할로겐화제는 옥시염화인, 염화티오닐 또는 오염화인이다. 더욱더 추가의 실시형태에서, 할로겐화제는 옥시염화인이다.

[0463] 일부 실시형태에서, 반응은 상승된 온도에서 수행된다. 추가의 실시형태에서, 온도는 약 80°C 내지 약 120°C, 약 80°C 내지 약 110°C, 약 80°C 내지 약 100°C, 약 80°C 내지 약 90°C, 약 90°C 내지 약 120°C, 약 100°C 내지 약 120°C, 약 110°C 내지 약 120°C, 약 90°C 내지 약 110°C, 또는 약 95°C 내지 약 105°C의 범위 내이다.

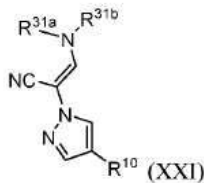


[0464] 일부 실시형태에서, 방법은 하기 화학식 (XIX)로 표시되는 구조를 갖는 아민:



화학식 (XX)으로 표시되는 구조를 갖는 유라실: (XX)을 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 (XVIII)의 아마이드를 제조하는 단계를 더 포함한다.

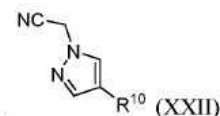
[0465] 일부 실시형태에서, 방법은 하기 화학식 (XXI)로 표시되는 구조를 갖는 아크릴로나이트릴을 고리화시키는 단계를 포함하는 화학식 (XIX)의 아민을 제조하는 단계를 더 포함한다:



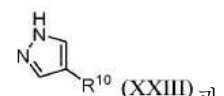
[0466] 식 중, R^{31a} 및 R^{31b}의 각각은 독립적으로 C1-C4 알킬이다.

[0467] 일부 실시형태에서, 고리화는 하이드라진과의 반응을 통한다.

[0468] 일부 실시형태에서, 고리화는 하이드라진과의 반응을 통한다.



[0469] 일부 실시형태에서, 방법은 하기 화학식 (XXII)로 표시되는 구조를 갖는 나이트릴: (XXII)과 폼아미딘 아세탈을 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 (XXI)의 아크릴로나이트릴을 제조하는 단계를 더 포함한다. 폼아미딘 아세탈의 예는, N,N-다이메틸폼아마이드 다이에틸 아세탈 및 N,N-다이메틸폼아마이드 다이메틸 아세탈을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 따라서, 일부 실시형태에서, 폼아미딘 아세탈은 N,N-다이메틸폼아마이드 다이에틸 아세탈이다.



[0470] 일부 실시형태에서, 방법은 하기 화학식 (XXIII)으로 표시되는 구조를 갖는 헤테로아릴:

하기 화학식 (XXIV)로 표시되는 구조를 갖는 할로아세토나이트릴: (XXIV)을 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 (XXII)의 나이트릴을 제조하는 단계를 더 포함하되,

- [0471] 여기서 X^2 는 할로젠이다.
- [0472] 일부 실시형태에서, 개시된 방법의 생성물은 거울상이성질체적으로 순수하다. 따라서, 다양한 실시형태에서, 개시된 방법의 생성물은 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99% 초과 또는 99% 초과와 거울상이성질체 순도를 갖는다.
- [0473] 일부 실시형태에서, 개시된 방법의 생성물은 퍼센트 거울상이성질체 과잉물(*e.e.*)로 제공될 수 있다. 따라서, 다양한 실시형태에서, 개시된 방법의 생성물의 목적하는 거울상이성질체 과잉물은 50% 초과, 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 98% 초과 또는 99% 초과이다. 추가의 실시형태에서, 개시된 방법의 생성물의 "S" 형태에는 "R" 형태가 실질적으로 없다. 더욱 추가의 실시형태에서, 개시된 방법의 생성물의 "R" 형태에는 "S" 형태가 실질적으로 없다.
- [0474] 일부 실시형태에서, 개시된 방법의 생성물의 "S" 형태는 "R" 형태에 대해서 50% 초과, 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 98% 초과 또는 99% 초과와 양으로 존재한다.
- [0475] 일부 실시형태에서, 개시된 방법의 생성물의 "R" 형태는 "S" 형태에 대해서 50% 초과, 60% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 98% 초과, 또는 99% 초과와 양으로 존재한다.
- [0476] 화학식 (X)의 화합물(예컨대, 화합물 번호 10)의 제조. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (X)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 단계 (i-1) 내지 (i-3) 중 하나 이상을 포함한다: (i-1) 화학식 (VII)의 화합물을 아세토나이트릴 첨가제와 접촉시킴으로써, 화학식 (VIII)의 화합물을 형성하는 단계; (i-2) 화학식 (VIII)의 화합물을 N,N-다이메틸폼아마이드 다이에틸 아세탈 또는 이의 합성 등가물과 접촉시킴으로써, 화학식 (IX)의 화합물을 형성하는 단계; 또는 (i-3) 화학식 (IX)의 화합물을 하이드라진과 접촉시킴으로써, 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계.
- [0477] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 단계 (i-1) 내지 (i-3) 중 하나 이상을 포함하는, 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 염의 제조에서의, 화학식 (VII)의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0478] 일부 실시형태에서, 방법 또는 용도는 단계 (i-1) 내지 (i-3) 중 둘 이상을 포함한다.
- [0479] 일부 실시형태에서, 방법 또는 용도는 단계 (i-1) 내지 (i-3)을 포함한다.
- [0480] 단계 (i-1). 일부 실시형태에서, 단계 (i-1)은 화합물 번호 7을 아세토나이트릴 첨가제와 접촉시킴으로써, 화합물 번호 8을 형성하는 단계를 포함한다.
- [0481] 일부 실시형태에서, 아세토나이트릴 첨가제는 2-클로로아세토나이트릴, 2-브로모아세토나이트릴, 또는 2-아이오도아세토나이트릴이다. 일부 실시형태에서, 아세토나이트릴 첨가제는 2-브로모아세토나이트릴이다.
- [0482] 일부 실시형태에서, 단계 (i-1)에서, 접촉은 염기의 존재 하에 수행된다. 일부 실시형태에서, 염기는 무기 염기(예컨대, 탄산칼륨)이다.
- [0483] 일부 실시형태에서, 단계 (i-1)에서, 접촉은 용매의 존재 하에 수행된다. 일부 실시형태에서, 용매는 유기 용매이다. 일부 실시형태에서, 용매는 비양성자성 용매(예컨대, N,N-다이메틸폼아마이드)이다.
- [0484] 일부 실시형태에서, 단계 (i-1)은 단계 (i-1-1) 내지 (i-1-3) 중 하나 이상을 포함한다: (i-1-1) 용매(예컨대, N,N-다이메틸폼아마이드) 중 화합물 번호 7의 제1 혼합물을 제공하는 단계; (i-1-2) 제1 혼합물에 염기(예컨대, 탄산칼륨) 및 아세토나이트릴 첨가제(예컨대, 2-브로모아세토나이트릴)를 첨가함으로써, 제2 혼합물을 형성하는 단계; 또는 (i-1-3) 제2 혼합물을 가열하는 단계.
- [0485] 일부 실시형태에서, 단계 (i-1-2)에서, 첨가는 실온에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 단계 (i-1-2)에서, 첨가는 약 $20 \pm 10^\circ\text{C}$, 약 $20 \pm 5^\circ\text{C}$, 약 $20 \pm 2^\circ\text{C}$, 약 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ (예컨대, 약 20°C)에서 수행된다.
- [0486] 일부 실시형태에서, 단계 (i-1-3)은 제2 혼합물을 약 $70 \pm 20^\circ\text{C}$, 약 $70 \pm 15^\circ\text{C}$, 약 $70 \pm 10^\circ\text{C}$, 약 $70 \pm 5^\circ\text{C}$, 약 $70 \pm 2^\circ\text{C}$, 약 $70 \pm 1^\circ\text{C}$ (예컨대, 약 70°C)까지 가열하는 단계를 포함한다.
- [0487] 일부 실시형태에서, 단계 (i-1-3)은 제2 혼합물을 약 5 ± 2 시간, 약 5 ± 1 시간, 약 5 ± 0.5 시간, 약 5 ± 0.2 시간, 약 5 ± 0.1 시간(예컨대, 약 5시간) 동안 가열하는 단계를 포함한다.
- [0488] 일부 실시형태에서, 단계 (i-1)은 다음 단계들 중 하나 이상을 더 포함한다: i-1-4) 제2 혼합물을(예컨대, 실온까지) 냉각시키는 단계; (i-1-5) 제2 혼합물을 물(예컨대, 빙수)에 첨가함으로써, 제3 혼합물을 형성하는 단

계; (i-1-6) 제3 혼합물을 유기 용매(예컨대, 에틸 아세테이트)로 1회 이상 추출하고 추출로부터의 하나 이상의 유기상을 배합함으로써, 제4 혼합물을 형성하는 단계; 및 선택적으로 제4 혼합물을 염수 용액으로 1회 이상 세척하는 단계; 또는 (i-1-7) 제4 혼합물을 건조시키고 여과시키는 단계; (i-1-8) 제4 혼합물로부터 용매의 적어도 일부를 제거함으로써, 화합물 번호 8을 단리시키는 단계.

- [0489] 단계 (i-2). 일부 실시형태에서, 단계 (i-2)는 화합물 번호 8을 *N,N*-다이메틸폼아마이드 다이에틸 아세탈 또는 이의 합성 등가물과 접촉시킴으로써, 화합물 번호 9를 형성하는 단계를 포함한다.
- [0490] 일부 실시형태에서, 단계 (i-2)는 단계 (i-2-1) 및 (i-2-2) 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i-2-1) 화합물 번호 8, 및 *N,N*-다이메틸폼아마이드 다이에틸 아세탈 또는 이의 합성 등가물의 제1 혼합물을 제공하는 단계; 또는 (i-2-2) 제1 혼합물을 가열하는 단계를 포함한다..
- [0491] 일부 실시형태에서, 단계 (i-2-2)는 제1 혼합물을 약 $115\pm 20^{\circ}\text{C}$, 약 $115\pm 15^{\circ}\text{C}$, 약 $115\pm 10^{\circ}\text{C}$, 약 $115\pm 5^{\circ}\text{C}$, 약 $115\pm 2^{\circ}\text{C}$, 약 $115\pm 1^{\circ}\text{C}$ (예컨대, 약 115°C)까지 가열하는 단계를 포함한다.
- [0492] 일부 실시형태에서, 단계 (i-2-2)는 제1 혼합물을 약 16 ± 10 시간, 약 16 ± 5 시간, 약 16 ± 2 시간, 약 16 ± 1 시간, 약 16 ± 0.5 시간, 약 16 ± 0.2 시간, 약 16 ± 0.1 시간(예컨대, 약 16시간) 동안 가열하는 단계를 포함한다.
- [0493] 일부 실시형태에서, 단계 (i-2)는 다음 단계들 중 하나 이상을 더 포함한다: (i-2-3) 제1 혼합물을 (예컨대, 실온까지) 냉각시키는 단계; (i-2-4) 제1 혼합물을 물(예컨대, 빙수)에 첨가함으로써, 제2 혼합물을 형성하는 단계; (i-2-5) 제2 혼합물을 유기 용매(예컨대, 에틸 아세테이트)로 1회 이상 추출하고 추출로부터의 하나 이상의 유기상을 배합함으로써, 제3 혼합물을 형성하는 단계; 및 선택적으로 제3 혼합물을 염수 용액으로 1회 이상 세척하는 단계; 또는 (i-2-6) 제3 혼합물을 건조시키고 여과시키는 단계; (i-2-7) 제3 혼합물로부터 용매의 적어도 일부를 제거함으로써, 화합물 번호 9를 단리시키는 단계.
- [0494] 단계 (i-3). 일부 실시형태에서, 단계 (i-3)은 화합물 번호 9를 하이드라진과 접촉시킴으로써, 화합물 번호 10 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함한다.
- [0495] 일부 실시형태에서, 하이드라진은 하이드라진 수화물의 형태이다. 일부 실시형태에서, 하이드라진은 하이드라진 일수화물의 형태이다.
- [0496] 일부 실시형태에서, 단계 (i-3)에서, 접촉은 용매의 존재 하에 수행된다. 일부 실시형태에서, 용매는 유기 용매이다. 일부 실시형태에서, 용매는 양성자성 용매이다. 일부 실시형태에서, 용매는 알코올(예컨대, 에탄올)이다.
- [0497] 일부 실시형태에서, 단계 (i-3)은 단계 (i-3-1) 내지 (i-3-5) 중 하나 이상을 포함한다: (i-3-1) 용매(예컨대, 에탄올) 중에 화합물 번호 9의 제1 혼합물을 제공하는 단계; (i-3-2) 제1 혼합물에 하이드라진(예컨대, 하이드라진 일수화물)을 첨가함으로써, 제2 혼합물을 형성하는 단계; (i-3-3) 제2 혼합물을 냉각시키는 단계; (i-3-4) 제2 혼합물에 산(예컨대, 염산)을 첨가함으로써, 제3 혼합물을 형성하는 단계; 또는 (i-3-5) 제3 혼합물을 가열하는 단계.
- [0498] 일부 실시형태에서, 단계 (i-3-3)은 제2 혼합물을 약 $-20\pm 20^{\circ}\text{C}$, 약 $-20\pm 15^{\circ}\text{C}$, 약 $-20\pm 10^{\circ}\text{C}$, 약 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$, 약 $-20\pm 2^{\circ}\text{C}$, 약 $-20\pm 1^{\circ}\text{C}$ (예컨대, 약 -20°C)까지 가열하는 단계를 포함한다.
- [0499] 일부 실시형태에서, 단계 (i-3-4)에서, 첨가는 약 $-20\pm 20^{\circ}\text{C}$, 약 $-20\pm 15^{\circ}\text{C}$, 약 $-20\pm 10^{\circ}\text{C}$, 약 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$, 약 $-20\pm 2^{\circ}\text{C}$, 약 $-20\pm 1^{\circ}\text{C}$ (예컨대, 약 -20°C)에서 수행된다.
- [0500] 일부 실시형태에서, 단계 (i-3-5)는 제3 혼합물을 약 $90\pm 20^{\circ}\text{C}$, 약 $90\pm 15^{\circ}\text{C}$, 약 $90\pm 10^{\circ}\text{C}$, 약 $90\pm 5^{\circ}\text{C}$, 약 $90\pm 2^{\circ}\text{C}$, 약 $90\pm 1^{\circ}\text{C}$ (예컨대, 약 90°C)까지 가열하는 단계를 포함한다.
- [0501] 일부 실시형태에서, 단계 (i-3-5)는 제2 혼합물을 약 16 ± 10 시간, 약 16 ± 5 시간, 약 16 ± 2 시간, 약 16 ± 1 시간, 약 16 ± 0.5 시간, 약 16 ± 0.2 시간, 약 16 ± 0.1 시간(예컨대, 약 16시간) 동안 가열하는 단계를 포함한다.
- [0502] 일부 실시형태에서, 단계 (i-3)은 형성하는 단계 중 하나 이상을 더 포함한다: (i-3-6) 제3 혼합물로부터 용매(예컨대, 에탄올)의 적어도 일부분을 제거함으로써, 농축된 제3 혼합물을 형성하는 단계; (i-3-7) 농축된 제3 혼합물에 물(예컨대, 빙수) 및 염기(예컨대, 탄산칼륨)를 첨가함으로써, 제4 혼합물을 형성하는 단계; (i-3-8) 제4 혼합물을 여과시킴으로써, 화합물 번호 10 또는 이의 염을 단리시키는 단계.
- [0503] 화학식 (XIV)의 화합물(예컨대, 화합물 번호 14)의 제조. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (XIV)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 다음 단계 (f-1) 내지 (f-3) 중 하나 이상을 포함

한다: (f-1) 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 염을 화합물 번호 11, 또는 이의 합성 등가물과 접촉시킴으로써, 화학식 (XII)의 화합물을 형성하는 단계; (f-2) 화학식 (XII)의 화합물을 염소화제와 접촉시킴으로써, 화학식 (XIII)의 화합물을 형성하는 단계; 또는 (f-3) 화학식 (XIII)의 화합물을 화합물 번호 6(예컨대, 화합물 번호 6R 또는 6S(예컨대, 화합물 번호 6R)) 또는 이의 염과 접촉시킴으로써, 화학식 (XIV)의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계.

- [0504] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 단계 (f-1) 내지 (f-3) 중 하나 이상을 포함하는, 화학식 (XIV)의 화합물 또는 이의 염의 제조에서의, 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 염의 용도를 제공한다.
- [0505] 일부 실시형태에서, 방법 또는 용도는 단계 (f-1) 내지 (f-3) 중 둘 이상을 포함한다.
- [0506] 일부 실시형태에서, 방법 또는 용도는 단계 (f-1) 내지 (f-3)을 포함한다.
- [0507] 일부 실시형태에서, 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 염은 본 명세서에 개시된 방법에 의해 제조된다.
- [0508] 일부 실시형태에서, 방법 또는 용도는 단계 (i-1) 내지 (i-3) 중 하나 이상을 더 포함한다.
- [0509] 일부 실시형태에서, 방법 또는 용도는 단계 (i-1) 내지 (i-3) 중 둘 이상을 더 포함한다.
- [0510] 일부 실시형태에서, 방법 또는 용도는 단계 (i-1) 내지 (i-3)를 더 포함한다.
- [0511] 일부 실시형태에서, 화합물 번호 6(예컨대, 화합물 번호 6R 또는 6S(예컨대, 화합물 번호 6R))은 PCT 출원 공개 번호 WO/2008/052734 (전문이 참조에 의해 인용됨)에 기재된 방법에 의해 제조된다.
- [0512] 일부 실시형태에서, 화합물 번호 6(예컨대, 화합물 번호 6R 또는 6S(예컨대, 화합물 번호 6R))은 단계 (s-1) 내지 (s-4) 중 하나 이상을 포함하는 방법에 의해 제조된다: (s-1) 화합물 번호 1을 화합물 번호 2(예컨대, 화합물 번호 2R 또는 2S(예컨대, 화합물 번호 2R))와 접촉시킴으로써, 화합물 번호 3(예컨대, 화합물 번호 3R 또는 3S(예컨대, 화합물 번호 3R))를 형성하는 단계; (s-2) 화합물 번호 4, 또는 이의 합성 등가물을 마그네슘 또는 이의 합성 등가물과 접촉시킴으로써, 화합물 번호 4a, 또는 이의 합성 등가물을 형성하는 단계; (s-3) 화합물 번호 3(예컨대, 화합물 번호 3R 또는 3S(예컨대, 화합물 번호 3R))을 화합물 번호 4a, 또는 이의 합성 등가물과 접촉시킴으로써, 화합물 번호 5(예컨대, 화합물 번호 5R 또는 5S(예컨대, 화합물 번호 5R))를 형성하는 단계; (s-4) 화합물 번호 5(예컨대, 화합물 번호 5R 또는 5S(예컨대, 화합물 번호 5R))를 산(예컨대, HCl) 및 환원제(예컨대, NaBH₄)와 접촉시킴으로써, 화합물 번호 6(예컨대, 화합물 번호 6R 또는 6S(예컨대, 화합물 번호 6R)) 또는 이의 염을 형성하는 단계.
- [0513] 일부 실시형태에서, 방법 또는 용도는 단계 (s-1) 내지 (s-4) 중 하나 이상을 더 포함한다.
- [0514] 일부 실시형태에서, 방법 또는 용도는 단계 (s-1) 내지 (s-4) 중 둘 이상을 더 포함한다.
- [0515] 일부 실시형태에서, 방법 또는 용도는 단계 (s-1) 내지 (s-4) 중 셋 이상을 더 포함한다.
- [0516] 일부 실시형태에서, 방법 또는 용도는 단계 (s-1) 내지 (s-4)를 더 포함한다.
- [0517] 단계 (f-1). 일부 실시형태에서, 단계 (f-1)은 화합물 번호 10 또는 이의 염을 화합물 번호 11, 또는 이의 합성 등가물과 접촉시킴으로써, 화합물 번호 12를 형성하는 단계를 포함한다.
- [0518] 일부 실시형태에서, 단계 (f-1)은 화합물 번호 10 또는 이의 염을 화합물 번호 11의 합성 등가물과 접촉시킴으로써, 화합물 번호 12를 형성하는 단계를 포함한다.
- [0519] 일부 실시형태에서, 단계 (f-1)에서, 접촉은 염기의 존재 하에 수행된다. 일부 실시형태에서, 염기는 유기 염기(예컨대, 나트륨 메톡사이드(MeONa))이다.
- [0520] 일부 실시형태에서, 단계 (f-1)에서, 접촉은 용매의 존재 하에 수행된다. 일부 실시형태에서, 용매는 유기 용매이다. 일부 실시형태에서, 용매는 양성자성 용매이다. 일부 실시형태에서, 용매는 알코올(예컨대, 에탄올)이다.
- [0521] 일부 실시형태에서, 단계 (f-1)은 단계 (f-1-1) 내지 (f-1-4) 중 하나 이상을 포함한다: (f-1-1) 용매(예컨대, 에탄올)에 화합물 번호 10 또는 이의 염의 제1 혼합물을 제공하는 단계; (f-1-2) 제1 혼합물에 염기(예컨대, MeONa)를 첨가함으로써, 제2 혼합물을 형성하는 단계; (f-1-3) 제2 혼합물에 화합물 번호 11, 또는 이의 합성 등가물을 첨가함으로써, 제3 혼합물을 형성하는 단계; 또는 (f-1-4) 제3 혼합물을 가열하는 단계.
- [0522] 일부 실시형태에서, 단계 (f-1-2)는 제1 혼합물에 염기의 용액(예컨대, 메탄올 중 MeONa(예컨대, 메탄올 중 25%

MeONa))을 첨가하는 단계를 포함한다.

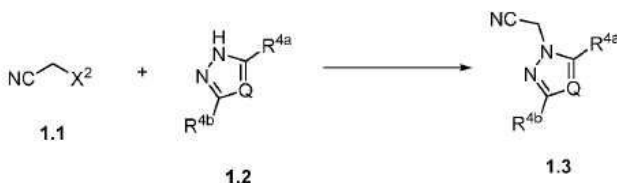
- [0523] 일부 실시형태에서, 단계 (f-1-2)에서, 첨가는 실온에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 단계 (f-1-2)에서, 첨가는 약 20±10℃, 약 20±5℃, 약 20±2℃, 약 20±1℃(예컨대, 약 20℃)에서 수행된다.
- [0524] 일부 실시형태에서, 단계 (f-1-2)에서, 첨가는 약 15±10분, 약 15±5분, 약 15±2분, 약 15±1분(예컨대, 약 15분) 동안 수행된다.
- [0525] 일부 실시형태에서, 단계 (f-1-3)에서, 첨가는 실온에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 단계 (f-1-3)에서, 첨가는 약 20±10℃, 약 20±5℃, 약 20±2℃, 약 20±1℃(예컨대, 약 20℃)에서 수행된다.
- [0526] 일부 실시형태에서, 단계 (f-1-4)는 제3 혼합물을 약 90±20℃, 약 90±15℃, 약 90±10℃, 약 90±5℃, 약 90±2℃, 약 90±1℃(예컨대, 약 90℃)까지 가열하는 단계를 포함한다.
- [0527] 일부 실시형태에서, 단계 (f-1-4)는 제3 혼합물을 약 16±10시간, 약 16±5시간, 약 16±2시간, 약 16±1시간, 약 16±0.5시간, 약 16±0.2시간, 약 16±0.1시간(예컨대, 약 16시간) 동안 가열하는 단계를 포함한다.
- [0528] 일부 실시형태에서, 단계 (f-1)은 다음 단계들 중 하나 이상을 더 포함한다: (f-1-5) 제3 혼합물로부터 용매의 적어도 일부를 제거함으로써, 농축된 제3 혼합물을 형성하는 단계; (f-1-6) 농축된 제3 혼합물에 물(예컨대, 빙수)을 첨가함으로써, 희석된 제3 혼합물을 형성하는 단계; (f-1-7) 희석된 제3 혼합물에 산(예컨대, 아세트산)을 첨가함으로써, 제4 혼합물(예컨대, 약 5의 pH값을 지님)을 형성하는 단계; 또는 (f-1-8) 제4 혼합물을 여과시킴으로써, 화합물 번호 12를 단리시키는 단계.
- [0529] 단계 (f-2). 일부 실시형태에서, 단계 (f-2)는 화합물 번호 12를 염소화제와 접촉시킴으로써, 화합물 번호 13을 형성하는 단계를 포함한다.
- [0530] 일부 실시형태에서, 염소화제는 포스포릴 클로라이드(POCl₃, 오염화인으로도 알려짐), 오염화인(PCI₅) 또는 염화티오닐(SOCl₂)이다.
- [0531] 일부 실시형태에서, 염소화제는 포스포릴 클로라이드이다.
- [0532] 일부 실시형태에서, 단계 (f-2)에서, 접촉은 촉매의 존재 하에 수행된다. 일부 실시형태에서, 촉매는 *N,N*-다이메틸폼아마이드이다.
- [0533] 일부 실시형태에서, 단계 (f-2)에서, 접촉은 용매의 존재 하에 수행된다. 일부 실시형태에서, 용매는 유기 용매이다. 일부 실시형태에서, 용매는 비양성자성 용매(예컨대, 1,2-다이클로로에탄, 톨루엔, 아세토나이트릴, 또는 이들의 임의의 조합물)이다. 일부 실시형태에서, 용매는 1,2-다이클로로에탄이다.
- [0534] 일부 실시형태에서, 단계 (f-2)는 단계 (f-2-1) 내지 (f-2-3) 중 하나 이상을 포함한다: (f-2-1) 용매(예컨대, 1,2-다이클로로에탄, 톨루엔, 아세토나이트릴, 또는 이들의 임의의 조합물) 중 화합물 번호 12의 제1 혼합물을 제공하는 단계; (f-2-2) 제1 혼합물에 염소화제(예컨대, 포스포릴 클로라이드) 및 촉매(예컨대, *N,N*-다이메틸폼아마이드)를 첨가함으로써, 제2 혼합물을 형성하는 단계; 또는 (f-2-3) 제2 혼합물을 가열하는 단계.
- [0535] 일부 실시형태에서, 단계 (f-2-2)에서, 첨가는 실온에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 단계 (f-2-2)에서, 첨가는 약 20±10℃, 약 20±5℃, 약 20±2℃, 약 20±1℃(예컨대, 약 20℃)에서 수행된다.
- [0536] 일부 실시형태에서, 단계 (f-2-3)은 제2 혼합물을 약 100±20℃, 약 100±15℃, 약 100±10℃, 약 100±5℃, 약 100±2℃, 약 100±1℃(예컨대, 약 100℃)까지 가열하는 단계를 포함한다.
- [0537] 일부 실시형태에서, 단계 (f-2-3)은 제2 혼합물을 약 16±10시간, 약 16±5시간, 약 16±2시간, 약 16±1시간, 약 16±0.5시간, 약 16±0.2시간, 약 16±0.1시간(예컨대, 약 16시간) 동안 가열하는 단계를 포함한다.
- [0538] 일부 실시형태에서, 단계 (f-2)는 다음 단계들 중 하나 이상을 더 포함한다: (f-2-4) 제2 혼합물로부터 용매의 적어도 일부를 제거함으로써, 농축된 제2 혼합물을 형성하는 단계; (f-2-5) 농축된 혼합물에 용매(예컨대, 메틸 tert-부틸 에터)를 첨가함으로써, 희석된 제2 혼합물을 형성하는 단계; (f-2-6) 수성 용액(예컨대, 포화 중탄산나트륨 용액)에 희석된 제2 혼합물을 첨가함으로써, 유기상 및 수성상을 갖는 제3 혼합물을 형성하는 단계; (f-2-7) 제3 혼합물로부터 유기상을 단리시키고, 그리고 선택적으로 유기상을 염수 용액으로 1회 이상 세척하는 단계; (f-2-8) 유기상을 건조시키고 여과시키는 단계; 또는 (f-2-9) 유기상으로부터 용매의 적어도 일부를 제거함으로써, 화합물 번호 13을 단리시키는 단계.

- [0539] 단계 (f-3). 일부 실시형태에서, 단계 (f-3)은 화합물 번호 13을 화합물 번호 6(예컨대, 화합물 번호 6R 또는 6S(예컨대, 화합물 번호 6R)) 또는 이의 염과 접촉시킴으로써, 화합물 번호 14(예컨대, 화합물 번호 14R 또는 14S(예컨대, 화합물 번호 14R)) 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함한다.
- [0540] 일부 실시형태에서, 단계 (f-3)에서, 접촉은 염기의 존재 하에 수행된다. 일부 실시형태에서, 염기는 유기 염기(예컨대, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민)이다.
- [0541] 일부 실시형태에서, 단계 (f-3)에서, 접촉은 용매의 존재 하에 수행된다. 일부 실시형태에서, 용매는 유기 용매이다. 일부 실시형태에서, 용매는 비양성자성 용매(예컨대, *N,N*-다이메틸폼아마이드)이다.
- [0542] 일부 실시형태에서, 단계 (f-3)은 단계 (f-3-1) 내지 (f-3-3) 중 하나 이상을 포함한다: (f-3-1) 용매(예컨대, *N,N*-다이메틸폼아마이드) 중 화합물 번호 13의 제1 혼합물을 제공하는 단계; (f-3-2) 제1 혼합물에 화합물 번호 6(예컨대, 화합물 번호 6R 또는 6S(예컨대, 화합물 번호 6R)) 또는 이의 염, 및 염기(예컨대, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민)를 첨가함으로써, 제2 혼합물을 형성하는 단계; 또는 (f-3-3) 제2 혼합물을 가열하는 단계.
- [0543] 일부 실시형태에서, 단계 (f-3-2)에서, 첨가는 실온에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 단계 (f-3-2)에서, 첨가는 약 20±10°C, 약 20±5°C, 약 20±2°C, 약 20±1°C(예컨대, 약 20°C)에서 수행된다.
- [0544] 일부 실시형태에서, 단계 (f-3-3)은 제2 혼합물을 약 90±20°C, 약 90±15°C, 약 90±10°C, 약 90±5°C, 약 90±2°C, 약 90±1°C(예컨대, 약 90°C)까지 가열하는 단계를 포함한다.
- [0545] 일부 실시형태에서, 단계 (f-3-3)은 제2 혼합물을 약 4±2시간, 약 4±1시간, 약 4±0.5시간, 약 4±0.2시간, 약 4±0.1시간(예컨대, 약 4시간) 동안 가열하는 단계를 포함한다.
- [0546] 일부 실시형태에서, 단계 (f-3)은 다음 단계들 중 하나 이상을 더 포함한다: (f-3-4) 물(예컨대, 빙수)에 제2 혼합물을 첨가함으로써, 제3 혼합물을 형성하는 단계; (f-3-5) 제3 혼합물을 유기 용매(예컨대, 에틸 아세테이트)로 1회 이상 추출하고 추출로부터의 하나 이상의 유기상을 배합함으로써, 제4 혼합물을 형성하고; 선택적으로 제4 혼합물을 염수 용액으로 1회 이상 세척하는 단계; (f-3-6) 제4 혼합물을 건조시키고 여과시키는 단계; (f-3-7) 제4 혼합물로부터 용매의 적어도 일부를 제거함으로써, 농축된 제4 혼합물을 형성하는 단계; (f-3-8) 제4 혼합물에 에탄올을 첨가함으로써, 제5 혼합물을 형성하는 단계; (f-3-9) 제5 혼합물을 여과시킴으로써, 화합물 번호 14(예컨대, 화합물 번호 14R 또는 14S(예컨대, 화합물 번호 14R)) 또는 이의 염을 단리시키는 단계.
- [0547] 본 발명의 화합물은, 문헌에 공지되고, 실험 섹션에 예시되거나 당업자에게 명백한 다른 표준 조작에 추가하여, 다음 반응식에 나타낸 반응들을 사용함으로써 제조될 수 있다. 명확성을 위하여, 단일 치환기를 갖는 예는 본 명세서에 개시된 정의 하에 다중 치환기가 허용되는 경우에 제시된다.
- [0548] 본 발명의 화합물을 생성하는데 사용되는 반응은, 이하에 기재되고 예시된 바와 같은, 다음의 반응식에 나타낸 바와 같은 반응을 이용함으로써 제조된다. 소정의 특정 예에서, 개시된 화합물은 이하에 기재되고 예시된 바와 같은 경로 I 내지 VI에 의해 제조될 수 있다. 이하의 실시예는 본 발명이 보다 완전하게 이해될 수 있도록 제공되고, 단지 예시적이며, 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0549] 1. 경로 I

[0550] 일 양상에서, 개시된 화합물은 이하에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.

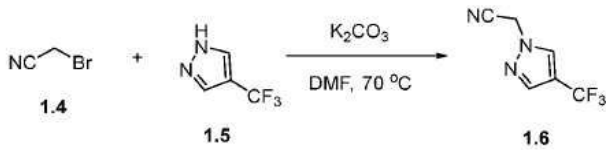
[0551] 반응식 1A.



[0552]

[0553] 화합물은 일반 형태로 표현되며, 여기서 R^{4a} 및 R^{4b} 의 각각은 수소이고, Q는 $-\text{CR}^{10}$ 이고, 기타 치환체는 본 명세서의 어딘가의 화합물 설명에 언급된 바와 같다. 더욱 구체적인 예는 이하에 제시된다.

[0554] 반응식 1B.



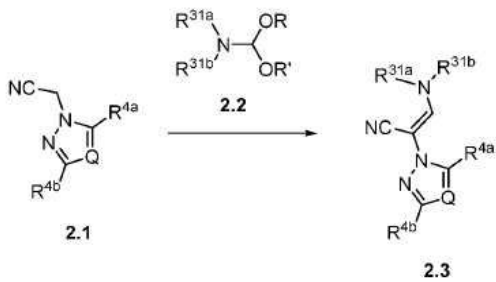
[0555]

[0556] 일 양상에서, 유형 1.3의 화합물, 및 유사한 화합물은 상기 반응식 1B에 따라서 제조될 수 있다. 따라서, 유형 1.3의 화합물은 적절한 피라졸, 예컨대, 위에서 나타낸 바와 같은 1.2와 적절한 할라이드, 예컨대, 위에서 나타낸 바와 같은 1.1의 알킬화 반응에 의해 제조될 수 있다. 적절한 피라졸 및 적절한 할라이드는 상업적으로 입수 가능하거나 또는 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조된다. 알킬화는, 적절한 용매, 예컨대, 다이메틸폼아미드(DMF) 중에서, 적절한 염기, 예컨대, 탄산칼륨의 존재 하에 적절한 온도, 예컨대, 70°C에서 수행된다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 상기 반응은 상기 특정 반응물과 구조가 유사한 화합물(유형 1.4 및 1.5의 화합물과 유사한 화합물)이 화학식 1.6과 유사한 화합물을 제공하기 위하여 반응에서 치환될 수 있는 일반화된 접근법의 예를 제공한다.

[0557] 2.경로 II

[0558] 일 양상에서, 개시된 화합물은 이하에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.

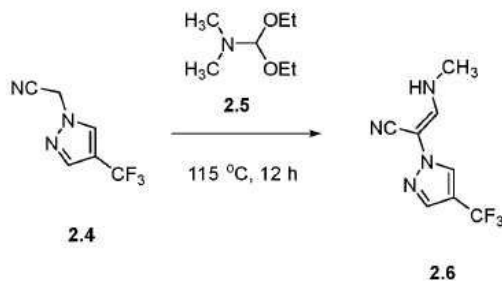
[0559] 반응식 2A.



[0560]

[0561] 화합물은 일반 형태로 표시되고, 여기서 R 및 R'의 각각은 독립적으로 C1-C8 알킬이고, R^{4a} 및 R^{4b}의 각각은 수소이고, Q는 -CR¹⁰이고, 기타 치환체는 본 명세서의 어딘가의 화합물 설명에 언급된 바와 같다. 더욱 구체적인 예는 이하에 제시된다.

[0562] 반응식 2B.



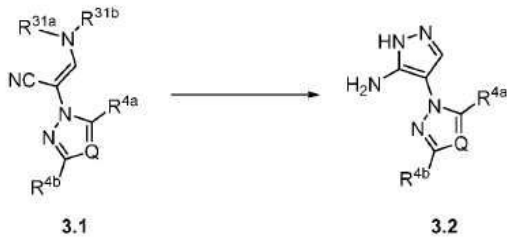
[0563]

[0564] 일 양상에서, 유형 2.3의 화합물, 및 유사한 화합물은 상기 반응식 2B에 따라서 제조될 수 있다. 따라서, 유형 2.3의 화합물은 적절한 사이아노 화합물, 예컨대, 위에서 나타낸 바와 같은 2.1을 활성화시킴으로써 제조될 수 있다. 활성화는, 적절한 폼아미딘 아세트알, 예컨대, 위에서 나타낸 바와 같은 2.5의 존재 하에, 적절한 온도, 예컨대, 115°C에서, 적절한 시간 기간, 예컨대, 12시간 동안 수행된다. 적절한 폼아미딘 아세트알은 상업적으로 입수 가능하거나 또는 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조된다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 상기 반응은 상기 특정 반응물과 구조가 유사한 화합물(유형 2.4 및 2.5의 화합물과 유사한 화합물)이 화학식 2.6과 유사한 화합물을 제공하기 위하여 반응에서 치환될 수 있는 일반화된 접근법의 예를 제공한다.

[0565] 3.경로 III

[0566] 일 양상에서, 개시된 화합물은 이하에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.

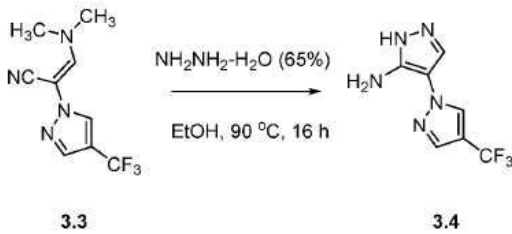
[0567] 반응식 3A.



[0568]

[0569] 화합물은 일반 형태로 표시되고, 여기서 R^{4a} 및 R^{4b}의 각각은 수소이고, Q는 -CR¹⁰이고, 기타 치환체는 본 명세서의 어딘가의 화합물 설명에 언급된 바와 같다. 더욱 구체적인 예는 이하에 제시된다.

[0570] 반응식 3B.



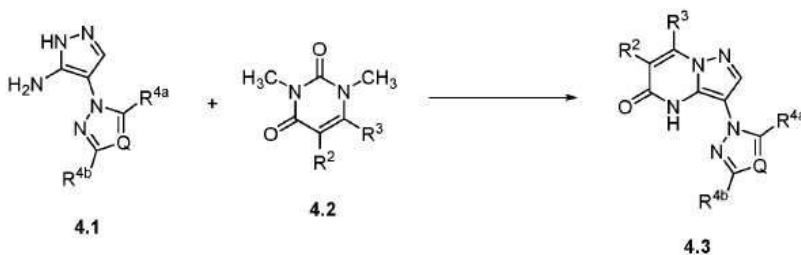
[0571]

[0572] 일 양상에서, 유형 3.2의 화합물, 및 유사한 화합물은 상기 반응식 3B에 따라서 제조될 수 있다. 따라서, 유형 3.2의 화합물은 적절한 사이아노 아민, 예컨대, 위에서 나타낸 바와 같은 3.1을 고리화시킴으로써 제조될 수 있다. 고리화는, 적절한 용매, 예컨대, 에탄올(EtOH) 중에서 적절한 고리화 제제, 예컨대, 하이드라진 일수화물의 존재 하에, 적절한 온도, 예컨대, 90 °C에서, 적절한 시간 기간, 예컨대, 16시간 동안 수행된다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 상기 반응은 상기 특정 반응물과 구조가 유사한 화합물(유형 3.3의 화합물과 유사한 화합물)이 화학식 3.4와 유사한 화합물을 제공하기 위하여 반응에서 치환될 수 있는 일반화된 접근법의 예를 제공한다.

[0573] 4.경로 IV

[0574] 일 양상에서, 개시된 화합물은 이하에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.

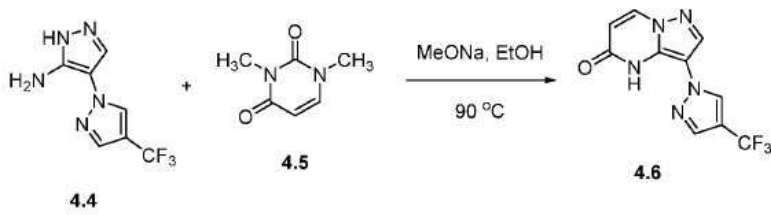
[0575] 반응식 4A.



[0576]

[0577] 화합물은 일반 형태로 표시되고, 여기서 R², R³, R^{4a} 및 R^{4b}의 각각은 수소이고, Q는 -CR¹⁰이고, 기타 치환체는 본 명세서의 어딘가의 화합물 설명에 언급된 바와 같다. 더욱 구체적인 예는 이하에 제시된다.

[0578] 반응식 4B.



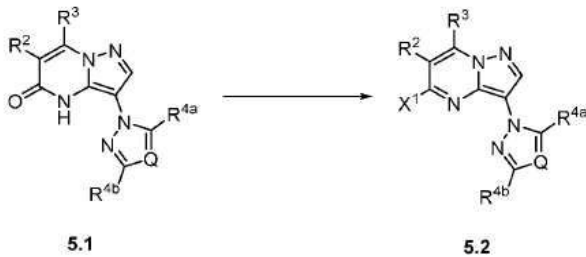
[0579]

[0580] 일 양상에서, 유형 4.3의 화합물, 및 유사한 화합물은 상기 반응식 4B에 따라서 제조될 수 있다. 따라서, 유형 4.3의 화합물은 적절한 아미노 피라졸, 예컨대, 위에서 나타난 바와 같은 4.1과 적절한 유라실 유도체, 예컨대, 위에서 나타난 바와 같은 4.2를 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 당업자가 쉽게 이해하는 바와 같이, 다이알킬 말로네이트, 알킬 옥스포로파노에이트, 알킬 프로피올레이트, 2-사이아노아세트하이드라자이드, 및 치환된 알킬 옥시 메타크릴레이트를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 대안적인 1,3-다이카보닐 제제가 또한 유라실 유도체 대신에 사용될 수 있었다. 반응은, 적절한 용매, 예컨대, 에탄올(EtOH) 중에서 적절한 염기, 예컨대, 나트륨 메톡사이드의 존재 하에, 적절한 온도, 예컨대, 90°C에서 수행된다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 상기 반응은 상기 특정 반응물과 구조가 유사한 화합물(유형 4.4 및 4.5의 화합물과 유사한 화합물)이 화학식 4.6과 유사한 화합물을 제공하기 위하여 반응에서 치환될 수 있는 일반화된 접근법의 예를 제공한다.

[0581] 5.경로 V

[0582] 일 양상에서, 개시된 화합물은 이하에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다.

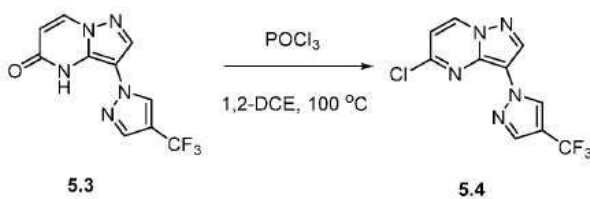
[0583] 반응식 5A.



[0584]

[0585] 화합물은 일반 형태로 표시되고, 여기서 R², R³, R^{4a} 및 R^{4b}의 각각은 수소이고, Q는 -CR¹⁰이고, 기타 치환체는 본 명세서의 어딘가의 화합물 설명에 언급된 바와 같다. 더욱 구체적인 예는 이하에 제시된다.

[0586] 반응식 5B.



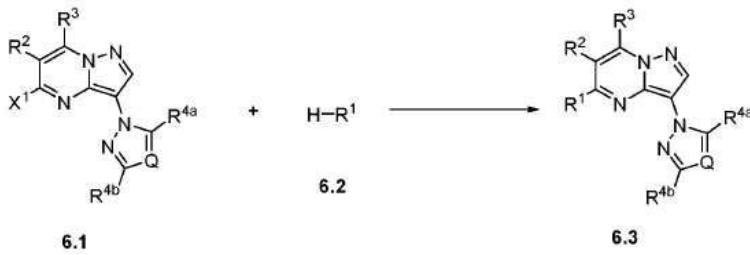
[0587]

[0588] 일 양상에서, 유형 5.2의 화합물, 및 유사한 화합물은 상기 반응식 5B에 따라서 제조될 수 있다. 따라서, 유형 5.2의 화합물은 적절한 아마이드, 예컨대, 위에서 나타난 바와 같은 5.3을 활성화시킴으로써 제조될 수 있다. 반응은, 적절한 용매, 예컨대, 1,2-다이클로로에탄(1,2-DCE) 중에서 적절한 활성화제, 예컨대, 포스포릴 클로라이드의 존재 하에, 적절한 온도, 예컨대, 100°C에서 수행된다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 상기 반응은 상기 특정 반응물과 구조가 유사한 화합물(유형 5.3의 화합물과 유사한 화합물)이 화학식 5.4와 유사한 화합물을 제공하기 위하여 반응에서 치환될 수 있는 일반화된 접근법의 예를 제공한다.


[0589] 6.경로 VI

[0590] 일 양상에서, 개시된 화합물은 이하에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다.

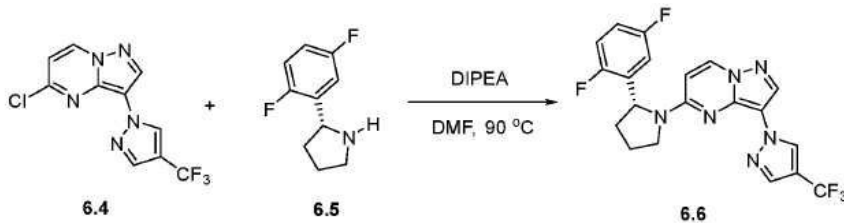
[0591] 반응식 6A.



[0592]

[0593] 화합물은 일반 형태로 표시되고, 여기서 R¹은  이고, R², R³, R⁴ᵃ 및 R⁴ᵇ의 각각은 수소이고, Q는 -CR¹⁰이고, 기타 치환체는 본 명세서의 어딘가의 화합물 설명에 언급된 바와 같다. 더욱 구체적인 예는 이하에 제시된다.

[0594] 반응식 6B.



[0595]

[0596] 일 양상에서, 유형 6.3의 화합물, 및 유사한 화합물은 상기 반응식 6B에 따라서 제조될 수 있다. 따라서, 유형 6.3의 화합물은 적절한 활성화된 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘, 예컨대, 위에서 나타낸 바와 같은 6.4와 적절한 알코올 또는 적절한 아민, 예컨대, 6.5의 커플링 반응에 의해 제조될 수 있다. 적절한 알코올 및 적절한 아민은 상업적으로 입수 가능하거나 또는 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조된다. 커플링 반응은, 적절한 용매, 예컨대, 다이메틸폼아마이드(DMF) 중에서 적절한 염기, 예컨대, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(DIPEA)의 존재 하에, 적절한 온도, 예컨대, 90°C에서 수행된다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 상기 반응은 상기 특정 반응물과 구조가 유사한 화합물(유형 6.1 및 6.2의 화합물과 유사한 화합물)이 화학식 6.3과 유사한 치환된 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘 화합물을 제공하기 위하여 반응에서 치환될 수 있는 일반화된 접근법의 예를 제공한다.

[0597] 각각의 개시된 방법은 추가의 단계, 조작 및/또는 성분을 추가로 포함할 수 있음이 상정된다. 임의의 하나 이상의 단계, 조작 및/또는 성분이 본 발명으로부터 선택적으로 생략될 수 있음이 또한 상정된다. 개시된 방법은 개시된 화합물을 제공하는 데 사용될 수 있음이 이해된다. 또한 개시된 방법의 제품이 개시된 사용 방법에 사용될 수 있음이 이해된다.

[0598] G. 조합물

[0599] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (VII)의 화합물 및 아세트나이트릴 첨가제(예컨대, 2-브로모아세트나이트릴)를 포함하는 조합물을 제공한다.

[0600] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은, 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 염을 제조하기 위한, 화학식 (VII)의 화합물 및 아세트나이트릴 첨가제(예컨대, 2-브로모아세트나이트릴)를 포함하는 조합물을 제공한다.

[0601] 일부 실시형태에서, 조합물은 화합물 번호 7 및 아세트나이트릴 첨가제(예컨대, 2-브로모아세트나이트릴)를 포함한다.

[0602] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은, 화합물 번호 10 또는 이의 염을 제조하기 위한, 화합물 번호 7 및 아세트나이트릴 첨가제(예컨대, 2-브로모아세트나이트릴)를 포함하는 조합물을 제공한다.

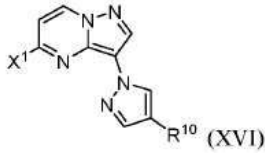
[0603] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (VIII)의 화합물 및 *N,N*-다이메틸폼아마이드 다이에틸 아세탈 또는 이의 합성 등가물을 포함하는 조합물을 제공한다.

[0604] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 염을 제조하기 위한, 화학식 (VIII)의 화합

물 및 *N,N*-다이메틸폼아마이드 다이에틸 아세탈 또는 이의 합성 등가물을 포함하는 조합물을 제공한다.

- [0605] 일부 실시형태에서, 조합물은 화합물 번호 8 및 *N,N*-다이메틸폼아마이드 다이에틸 아세탈 또는 이의 합성 등가물을 포함한다.
- [0606] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은, 화합물 번호 10 또는 이의 염을 제조하기 위한, 화합물 번호 8 및 *N,N*-다이메틸폼아마이드 다이에틸 아세탈 또는 이의 합성 등가물을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0607] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (IX)의 화합물 및 하이드라진(예컨대, 하이드라진 일수화물)을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0608] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은, 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 염을 제조하기 위한, 화학식 (IX)의 화합물 및 하이드라진(예컨대, 하이드라진 일수화물)을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0609] 일부 실시형태에서, 조합물은 화합물 번호 9 및 하이드라진(예컨대, 하이드라진 일수화물)을 포함한다.
- [0610] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은, 화합물 번호 10 또는 이의 염을 제조하기 위한, 화합물 번호 9 및 하이드라진(예컨대, 하이드라진 일수화물)을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0611] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 염, 및 화합물 번호 11, 또는 이의 합성 등가물을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0612] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은, 화학식 (XIV)의 화합물 또는 이의 염을 제조하기 위한, 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 염, 및 화합물 번호 11, 또는 이의 합성 등가물을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0613] 일부 실시형태에서, 조합물은 화합물 번호 10 또는 이의 염, 및 화합물 번호 11을 포함한다.
- [0614] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은, 화합물 번호 14(예컨대, 화합물 번호 14R 또는 14S(예컨대, 화합물 번호 14R)) 또는 이의 염을 제조하기 위한, 화합물 번호 10 또는 이의 염, 및 화합물 번호 11을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0615] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (XII)의 화합물 및 염소화제(예컨대, 포스포릴 클로라이드)를 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0616] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (XIV)의 화합물 또는 이의 염을 제조하기 위한, 화학식 (XII)의 화합물 및 염소화제(예컨대, 포스포릴 클로라이드)를 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0617] 일부 실시형태에서, 조합물은 화합물 번호 12 및 염소화제(예컨대, 포스포릴 클로라이드)를 포함한다.
- [0618] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 번호 14(예컨대, 화합물 번호 14R 또는 14S(예컨대, 화합물 번호 14R)) 또는 이의 염을 제조하기 위한 화합물 번호 12 및 염소화제(예컨대, 포스포릴 클로라이드)를 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0619] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (XIII)의 화합물 및 화합물 번호 6(예컨대, 화합물 번호 6R 또는 6S(예컨대, 화합물 번호 6R)) 또는 이의 염을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0620] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (XIV)의 화합물 또는 이의 염을 제조하기 위한, 화학식 (XIII)의 화합물 및 화합물 번호 6(예컨대, 화합물 번호 6R 또는 6S(예컨대, 화합물 번호 6R)) 또는 이의 염을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0621] 일부 실시형태에서, 조합물은 화합물 번호 13 및 화합물 번호 6(예컨대, 화합물 번호 6R 또는 6S(예컨대, 화합물 번호 6R)) 또는 이의 염을 포함한다.
- [0622] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 번호 14(예컨대, 화합물 번호 14R 또는 14S(예컨대, 화합물 번호 14R)) 또는 이의 염을 제조하기 위한, 화합물 번호 13 및 화합물 번호 6(예컨대, 화합물 번호 6R 또는 6S(예컨대, 화합물 번호 6R)) 또는 이의 염을 포함하는 조합물을 제공한다.

[0623] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 하기 화학식 (XVI)으로 표시되는 구조를 갖는 화합물:



[0624]

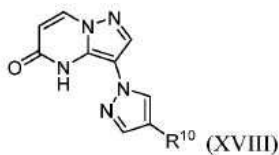
[0625] 및 유효량의 화학식 (XVII)의 화합물:



[0626]

[0627] 을 포함하는 조성물을 제공하되, 여기서, X¹은 이탈기이고; R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}, -P(O)R^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b} 및 Cy¹로부터 선택되고; R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환되고; 그리고 Ar²는 C6-C10 아릴 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

[0628] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 하기 화학식 (XVIII)로 표시되는 구조를 갖는 화합물:



[0629]

[0630] 또는 이의 염 및 활성화제를 포함하는 조성물을 제공하되, 여기서 R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}, -P(O)R^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b} 및 Cy¹로부터 선택되고; R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; 그리고

[0631] Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환된다.

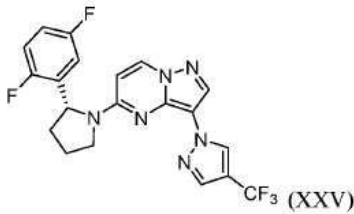
[0632] **H. 약제학적 조성물**

[0633] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 화합물 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0634] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 (예컨대, 화합물 번호 14(예컨대, 화합물 번호 14R 또는 14S(예컨대, 화합물 번호 14R))) 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다

다.

[0635] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량 화학식 (XXV)의 화합물:



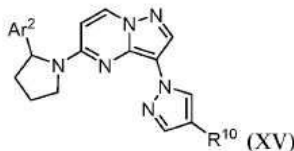
[0636]

[0637] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하되, 여기서 화합물은 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99% 초과 또는 99% 초과인 거울상이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 (XXV)의 화합물은 퍼센트 거울상이성질체 과잉물(*e.e.*)로 제공될 수 있다. 따라서, 다양한 실시형태에서, 개시된 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘 화합물의 목적하는 거울상이성질체의 거울상이성질체 과잉물은 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%이다. 추가의 실시형태에서, 개시된 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘 화합물의 "S" 형태에는 "R" 형태가 실질적으로 없다. 더욱 추가의 실시형태에서, 개시된 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘 화합물의 "R" 형태에는 "S" 형태가 실질적으로 없다.

[0638] 일부 실시형태에서, 화학식 (XXV)의 화합물의 "S" 형태는 "R" 형태에 대해서 약 50% 초과, 약 60% 초과, 약 70% 초과, 약 75% 초과, 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과, 약 98% 초과 또는 약 99% 초과인 양으로 조성물에 존재한다.

[0639] 일부 실시형태에서, 화학식 (XXV)의 화합물의 "R" 형태는 "S" 형태에 대해서 약 50% 초과, 약 60% 초과, 약 70% 초과, 약 75% 초과, 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과, 약 98% 초과 또는 약 99% 초과인 양으로 조성물에 존재한다.

[0640] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 하기 화학식 (XV)의 화합물:



[0641]

[0642] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하되, 여기서, R¹⁰은 수소, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 사이아노알킬, -OR²⁰, -C(O)R²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -(C1-C6 알킬)OR²⁰, -(C1-C6 알킬)SR²⁰, -(C1-C6 알킬)C(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)R²⁰, -(C1-C6 알킬)S(O)₂R²⁰, -NR²¹C(O)R²⁰, -NR²¹S(O)₂R²⁰, -NR^{22a, 22b}R²⁰, -P(O)R^{22a, 22b}R²⁰, -(C1-C6 알킬)NR^{22a, 22b}R²⁰, -(C1-C6 알킬)P(O)R^{22a, 22b}R²⁰ 및 Cy¹로부터 선택되고; R²⁰, R²¹, R^{22a} 및 R^{22b}의 각각은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, C1-C4 알킬 및 C1-C4 할로알킬로부터 선택되고; Cy¹은, 존재하는 경우, C3-C8 사이클로알킬, 3- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, C6-C10 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 알킬, C2-C4 알켄일, C1-C4 할로알킬, C1-C4 사이아노알킬, C1-C4 하이드록시알킬, C1-C4 할로알콕시, C1-C4 알콕시, C1-C4 알킬아미노, (C1-C4)(C1-C4) 다이알킬아미노 및 C1-C4 아미노알킬로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환되고; 그리고 Ar²는 C6-C10 아릴 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시 및 C1-C6 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 기로 치환되고, 그리고 화합물은 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99% 초과 또는 99% 초과인 거울상이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 (XV)의 화합물은 퍼센트 거울상이성질체 과잉물(*e.e.*)로 제공될 수 있다. 따라서, 다양한 실시형태에서, 개시된 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘 화합물의 목적하는 거울상이성질체의 거울상이성질체 과잉물은 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도

약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%이다. 추가의 실시형태에서, 개시된 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물의 "S" 형태에는 "R" 형태가 실질적으로 없다. 더욱 추가의 실시형태에서, 개시된 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물의 "R" 형태에는 "S" 형태가 실질적으로 없다.

- [0643] 일부 실시형태에서, 화학식 (XV)의 화합물의 "S" 형태는 "R" 형태에 대해서 약 50% 초과, 약 60% 초과, 약 70% 초과, 약 75% 초과, 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과, 약 98% 초과 또는 약 99% 초과로 양으로 조성물에 존재한다.
- [0644] 일부 실시형태에서, 화학식 (XV)의 화합물의 "R" 형태는 "S" 형태에 대해서 약 50% 초과, 약 60% 초과, 약 70% 초과, 약 75% 초과, 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과, 약 98% 초과 또는 약 99% 초과로 양으로 조성물에 존재한다.
- [0645] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조성물"은 명시된 양의 명시된 성분을 포함하는 제품뿐만 아니라 명시된 양의 명시된 성분의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 제품을 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0646] 본 개시내용의 화합물은 정제, 캡슐(각각 서방성 또는 지효성 제형을 포함함), 환제, 분말, 과립제, 엘릭시르, 팅크제, 현탁제, 시럽제 및 에멀션과 같은 형태로 경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 또한 정맥내(볼루스 또는 주입), 복강내, 국소, 피하, 근육내 또는 경피(예컨대, 패치) 투여를 위해 제형화될 수 있으며, 이들 모두는 약제학적 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 형태를 사용한다.
- [0647] 본 개시내용의 제형은 수성 비히클을 포함하는 수성 용액의 형태일 수 있다. 수성 비히클 성분은 물 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다. 적합한 허용 가능한 부형제는 용해도-증강제, 킬레이트제, 보존제, 등장화제(tonicity agent), 점도/현탁제, 완충제 및 pH 조절제, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것들을 포함한다.
- [0648] 임의의 적합한 용해도-증강제가 사용될 수 있다. 용해도 증강제의 예는 사이클로덱스트린, 예컨대, 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린, 메틸-β-사이클로덱스트린, 무작위 메틸화-β-사이클로덱스트린, 에틸화-β-사이클로덱스트린, 트리아세틸-β-사이클로덱스트린, 피아세틸화-β-사이클로덱스트린, 카복시메틸-β-사이클로덱스트린, 하이드록시에틸-β-사이클로덱스트린, 2-하이드록시-3-(트라이메틸암모니오)프로필-β-사이클로덱스트린, 글루코실-β-사이클로덱스트린, 황산화 β-사이클로덱스트린(S-β-CD), 말토실-β-사이클로덱스트린, β-사이클로덱스트린 설포부틸 에터, 분지된-β-사이클로덱스트린, 하이드록시프로필-γ-사이클로덱스트린, 무작위 메틸화-γ-사이클로덱스트린 및 트라이메틸-γ-사이클로덱스트린, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것들을 포함한다.
- [0649] 임의의 적합한 킬레이트제가 사용될 수 있다. 적합한 킬레이트제의 예는 에틸렌디아민테트라아세트산 및 이의 금속염, 에데트산이나트륨, 에데트산삼나트륨, 및 에데트산사나트륨, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것들을 포함한다.
- [0650] 임의의 적합한 보존제가 사용될 수 있다. 보존제의 예는 사차 암모늄염, 예컨대, 벤잘코늄 할라이드(바람직하게는 염화벤잘코늄), 클로르헥시딘 글루코네이트, 염화벤제토늄, 세틸 피리미디늄 클로라이드, 벤질 브로마이드, 페닐머큐리 나이트레이트, 페닐머큐리 아세테이트, 페닐머큐리 네오데카노에이트, 메르티올레이트, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 소르브산, 소르브산칼륨, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 프로피오네이트, 에틸 p-하이드록시벤조에이트, 프로필아미노프로필 바이구아나이드, 및 부틸-p-하이드록시벤조에이트, 및 소르브산, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것들을 포함한다.
- [0651] 수성 비히클은 또한 장성(tonicity)(삼투압)을 조절하는 등장화제를 포함할 수 있다. 등장화제는 글리콜(예컨대, 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리아에틸렌 글리콜), 글리세롤, 텍스트로스, 글리세린, 만니톨, 염화칼륨 및 염화나트륨, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0652] 수성 비히클은 또한 점성/현탁제를 함유할 수 있다. 적합한 점성/현탁제는 셀룰로스 유도체, 예컨대, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400), 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 및 가교 아크릴산 중합체(카보머), 예컨대, 폴리알켄일 에터 또는 다이비닐 글리콜과 가교된 아크릴산의 중합체(Carbopol류 - 예컨대, Carbopol 934, Carbopol 934P, Carbopol 971, Carbopol 974 및 Carbopol 974P), 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터

터 선택된 것들을 포함한다.

- [0653] 제형을 허용 가능한 pH(전형적으로 약 5.0 내지 약 9.0, 더 바람직하게는 약 5.5 내지 약 8.5, 특히 약 6.0 내지 약 8.5, 약 7.0 내지 약 8.5, 약 7.2 내지 약 7.7, 약 7.1 내지 약 7.9, 또는 약 7.5 내지 약 8.0의 pH 범위)로 조정하기 위해, 제형은 pH 조절제를 함유할 수 있다. pH 조절제는 전형적으로 수산화칼륨, 수산화나트륨 및 염산, 및 이들의 혼합물의 군으로부터 선택되는 무기산 또는 금속 수산화물 염기, 바람직하게는 수산화나트륨 및/또는 염산이다. 이들 산성 및/또는 염기성 pH 조절제는 제형을 목표 허용 가능 pH 범위로 조정하기 위해 첨가된다. 따라서, 산과 염기를 둘 다 사용할 필요는 없고 - 제형에 따라서, 산 또는 염기 중 하나를 추가하면 혼합물을 목적하는 pH 범위로 만들기에 충분할 수 있다.
- [0654] 수성 비히클은 또한 pH를 안정화시키기 위한 완충제를 함유할 수 있다. 완충제는, 사용될 경우, 인산염 완충액(예컨대, 인산이수소나트륨 및 인산수소이나트륨), 붕산염 완충액(예컨대 붕산, 또는 사붕산이나트륨을 포함하는 이의 염), 시트르산염 완충액(예컨대, 시트르산, 또는 시트르산나트륨을 포함하는 이의 염), 및 ε-아미노 카프로산, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0655] 제형은 습윤제를 더 포함할 수 있다. 습윤제의 적합한 부류는 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 블록 공중합체(폴록사머), 피마자유의 폴리에톡실화된 에터, 폴리옥시에틸렌화된 소르비탄 에스터(폴리소르베이트), 옥시에틸화된 옥틸 페놀의 중합체(Tyloxapol), 폴리옥실 40 스테아레이트, 지방산 글리콜 에스터, 지방산 글리세릴 에스터, 수크로스 지방 에스터 및 폴리옥시에틸렌 지방 에스터, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0656] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐에 동봉되거나 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료 투여를 목적으로, 활성 화합물은 부형제와 혼합되어 정제, 트로키제 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강 세정제로서 사용하기 위한 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 여기서 유체 담체 중의 화합물은 경구로 적용되고 행구고 뱉어내거나 삼켜진다. 약제학적으로 양립 가능한 결합제 및/또는 애주번트 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키제 등은 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 미정질 셀룰로스, 트래거캔스 검 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분 또는 락토스와 같은 부형제, 알긴산, 프리모겔(Primogel) 또는 옥수수 전분과 같은 붕해제; 스테아르산마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테스(Sterotes)와 같은 윤활제; 콜로이드성 이산화규소와 같은 활택제; 수크로스 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료와 같은 향미제.
- [0657] 본 개시내용의 추가의 실시형태에 따르면, 앞서 본 명세서에 정의된 바와 같은 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 관련하여, 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0658] 본 개시내용의 조성물은 경구 사용(예를 들어, 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀션, 분산성 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르로서), 국소 사용(예를 들어, 크림, 연고, 젤 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액으로서), 흡입(inhalation)에 의한 투여(예를 들어, 미분 분말 또는 액체 에어로졸로서), 통기(insufflation)에 의한 투여(예를 들어, 미분 분말로서) 또는 비경구 투여(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 복강내 또는 근육내 투여를 위한 멸균 수성 또는 유성 용액으로서 또는 직장 투여를 위한 좌제로서)에 적합한 형태일 수 있다.
- [0659] 본 개시내용의 조성물은 당업계에 널리 공지된 통상의 약제학적 부형제를 사용하는 통상적인 절차에 의해 얻어질 수 있다. 따라서, 경구용으로 의도된 조성물은, 예를 들어, 1종 이상의 착색제, 감미제, 향미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.
- [0660] 화학식 (VII)의 화합물 내지 (X) 및 (XII) 내지 (XIV) 또는 화합물 번호 1 내지 14의 치료 또는 예방 목적을 위한 용량의 크기는, 물론, 의약의 잘 알려진 원에 따라서, 병태의 속성 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별, 및 투여 경로에 따라 달라질 것이다.
- [0661] **I. 사용 방법**
- [0662] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 티로신 수용체 키나제(TRK)를 저해하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 대상체에게 약제학적 유효량의 본 명세서에 개시된 방법에 의해 제조되는 화합물(예컨대, 화합물 번호 14(예컨대, 화합물 번호 14R 또는 14S(예컨대, 화합물 번호 14R)))을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0663] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 티로신 수용체 키나제(TRK)를 저해하기 위한 본 명세서에 개시된

방법에 의해 제조되는 화합물(예컨대, 화합물 번호 14(예컨대, 화합물 번호 14R 또는 14S(예컨대, 화합물 번호 14R)))을 제공한다.

- [0664] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 티로신 수용체 키나제(TRK)를 저해하기 위한 의약의 제조에서의 본 명세서에 개시된 방법에 의해 제조되는 화합물(예컨대, 화합물 번호 14(예컨대, 화합물 번호 14R 또는 14S(예컨대, 화합물 번호 14R)))의 용도를 제공한다.
- [0665] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 대상체에게 약제학적 유효량의 본 명세서에 개시된 방법에 의해 제조되는 화합물(예컨대, 화합물 번호 14(예컨대, 화합물 번호 14R 또는 14S(예컨대, 화합물 번호 14R)))을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0666] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하기 위한 본 명세서에 개시된 방법에 의해 제조되는 화합물(예컨대, 화합물 번호 14(예컨대, 화합물 번호 14R 또는 14S(예컨대, 화합물 번호 14R)))을 제공한다.
- [0667] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 명세서에 개시된 방법에 의해 제조되는 화합물(예컨대, 화합물 번호 14(예컨대, 화합물 번호 14R 또는 14S(예컨대, 화합물 번호 14R)))의 용도를 제공한다.
- [0668] 일부 실시형태에서, 대상체는 포유동물이다.
- [0669] 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체는 인간이다.
- [0670] 일부 실시형태에서, 질환은 티로신 수용체 키나제(TRK)의 상승된 발현 또는 활성과 연관된다.
- [0671] 일부 실시형태에서, 제형의 투여는 티로신 수용체 키나제(TRK)의 저해를 초래한다.
- [0672] 일부 실시형태에서, 제형의 투여는 티로신 수용체 키나제(TRK)의 저감된 활성을 초래한다.
- [0673] 일부 실시형태에서, TRK는 TRKA, TRKB, 또는 TRKC이다.
- [0674] 일부 실시형태에서, TRK는 TRKA이다.
- [0675] 일부 실시형태에서, TRK는 TRKB이다.
- [0676] 일부 실시형태에서, TRK는 TRKC이다.
- [0677] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 염증성 질환, 감염, 자가면역 장애, 뇌졸중, 허혈, 심장 장애, 신경계 장애, 피부 장애, 섬유형성 장애, 증식성 장애, 과증식성 장애, 비암성 과증식성 장애, 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종, 대사 질환, 악성 질환, 혈관 재협착증, 건선, 아토피성 피부염, 소양증, 습진, 골린 증후군(Gorlin Syndrome), 니트레토 증후군(Netherton Syndrome), 기저 세포 암종, 피부근염(dermatomyocytis), 원주종(cylindroma), 족상동맥경화증, 류마티스 관절염, 골관절염, 심부전, 만성 통증 및 신경성 동통으로부터 선택된다.
- [0678] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 염증성 질환, 자가면역 질환 및 암으로부터 선택된다.
- [0679] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 암이다.
- [0680] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 부신피질 암종, AIDS-관련 림프종, AIDS-관련 악성종양, 항문암, 소뇌 성상세포종, 간외 담관암, 방광암, 골육종/악성 섬유성 조직구종, 뇌줄기 신경교종, 뇌살상의종, 시각 경로 및 시상하부 신경교종, 유방암, 기관지 선종/카르시노이드, 카르시노이드 종양, 위장 카르시노이드 종양, 암종, 부신피질, 섬세포 암종, 원발성 중추신경계 림프종, 자궁경부암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 건초의 투명세포 육종, 결장암, 결장직장암, 피부 t-세포 림프종, 자궁내막암, 뇌살상의종, 식도암, 유방 육종/종양의 패밀리, 두개의 배세포 종양(extracranial germ cell tumor), 고환의 생식세포 종양, 간외 담관암, 눈암, 예컨대, 안구내 흑색종, 및 망막모세포종, 담낭암, 위장 카르시노이드 종양, 난소 생식세포 종양, 임신성 용모종양, 모발세포 백혈병, 두경부암, 호지킨병, 하인두암, 시상하부 및 시각 경로 신경교종, 안구내 흑색종, 카스피 육종, 후두암, 급성 림프아구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 간암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 비호지킨 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 악성 중피종, 악성 흉선종, 수모세포종, 흑색종, 안구내 흑색종, 메르켈 세포 암종, 잠복 원발 전이성 편평 경부암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종/결절세포 신생물, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 만성 골수성 백혈병, 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 골수증식성 장애, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 교모세포종, 구강암, 구강구순암, 구인두암, 골육종/골의 악성 섬유성

조직구종, 난소암, 난소의 저 악성 잠재성 종양, 췌장암, 코결동굴 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 갈색세포종, 뇌하수체 종양, 흉막 폐모세포종, 전립선암, 직장암, 신장 세포(신장)암, 이행 세포암(예컨대, 신장 골반 및 요관), 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 골의 악성 섬유성 조직구종, 연조직 육종, 세자리 증후군, 피부암, 소장암, 위암(stomach (gastric) cancer), 천막상부 원시신경외배엽 및 송과체 종양 (supratentorial primitive neuroectodermal and pineal tumors), 피부 t-세포 림프종, 고환암, 악성 흉선종, 갑상선암, 유방암 유사 분비암종(MASC), 폐 선암종, 간내 담도암, 유두상 갑상선암, 소아 신경교종, 육종, 교모세포종, 스피트조이드 신생물(spitzoid neoplasm), 성상세포종, 두경부 편평세포암종, 저등급 신경교종, 고등급 신경교종, 선천적 중배엽성 신장종, 샘낭암종, 원주종, 임신성 용모 종양, 요도암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 및 빌름스 종양으로부터 선택된다.

[0681] 일부 실시형태에서, 암은 신경교종, 갑상선 암종, 유방 암종, 소세포 폐암종, 비소세포 암종, 위 암종, 결장 암종, 위장관 기질 암종, 췌장 암종, 담관 암종, CNS 암종, 난소 암종, 자궁내막 암종, 전립선 암종, 신장 암종, 역형성 대세포 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 중피종 및 흑색종으로부터 선택된다.

[0682] 상기 설명은 본 개시내용을 예시하고 기재한다. 추가로, 본 개시내용은 단지 바람직한 실시형태를 도시하고 기재하지만, 위에서 언급된 바와 같이, 본 발명은 다양한 다른 조합, 변형 및 환경에서 사용될 수 있고 상기 교시 및/또는 관련 업계의 기술 또는 지식과 상응하는, 본 명세서에 표현된 바와 같은 본 발명의 개념의 범위 내에서 변화 또는 변형될 수 있음을 이해해야 한다. 위에서 기재된 실시형태는 또한 출원인에 의해 알려진 최상의 모드를 설명하고 당업자가 그러한 또는 다른 실시형태에서 그리고 특정 응용 또는 이의 용도에 의해 요구되는 다양한 변형과 함께 본 개시내용을 활용할 수 있도록 하기 위한 것이다. 따라서, 설명은 본 명세서에 개시된 형태로 본 발명을 제한하도록 의도되지 않는다. 또한, 첨부된 청구범위는 대안적인 실시형태를 포함하는 것으로 해석되도록 의도된다.

[0683] 본 명세서에 인용된 모든 간행물 및 특허 문서는, 마치 이러한 각각의 간행물 또는 문서가 참조에 의해 본 명세서에 인용되도록 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다. 간행물 및 특허 문서의 인용은 어느 것이 관련 선행 기술임을 인정하려는 의도가 아니며 동일한 내용이나 날짜에 대한 어떠한 인정도 구성하지도 않는다. 본 발명은 이제 서면 설명에 의해 설명되었으며, 당업자라면 본 발명이 다양한 실시형태에서 실시될 수 있고 전문한 설명 및 이하의 실시예는 예시를 위한 것이지 다음의 청구범위를 제한하지 않는다는 것을 인식할 것이다.

[0684] **J. 실시예**

[0685] 개시된 화합물 및 개시된 방법의 대표적인 예는 하기 비제한적인 반응식 및 실시예에 예시된다.

[0686] **1. 화학 방법**

[0687] **a. 일반 실험 방법**

[0688] 사용된 일반적인 출발 물질은, 달리 언급되지 않는 한, 상업적 공급처로부터 얻었거나 또는 다른 예에서 제조되었다.

[0689] UPLC-MS 분석 조건. 화합물 번호 14R을 분석하는데 사용된 UPLC-MS 분석 조건은 이하의 표 2에 나타낸다. 또한, 도 1A 내지 D를 참조한다.

표 2

칼럼	Acquity HSS-T3 (2.1 x 100 mm, 1.8 μM)		
이동상	A - 수증 0.1% TFA; B - 아세토나이트릴		
유동 방식	구배		
	시간	A	B
	0.0	90.0	10.0
	1.0	90.0	10.0
	2.0	85.0	15.0
	4.5	45.0	55.0
	6.0	10.0	90.0
	8.0	10.0	90.0
	9.0	90.0	10.0
	10.0	90.0	10.0
유량	0.3 ml/분		
UV Max	214.0 nm		
칼럼 온도	30.0 도		

[0690]

[0691]

다음의 약어는 표시된 의미를 갖는다:

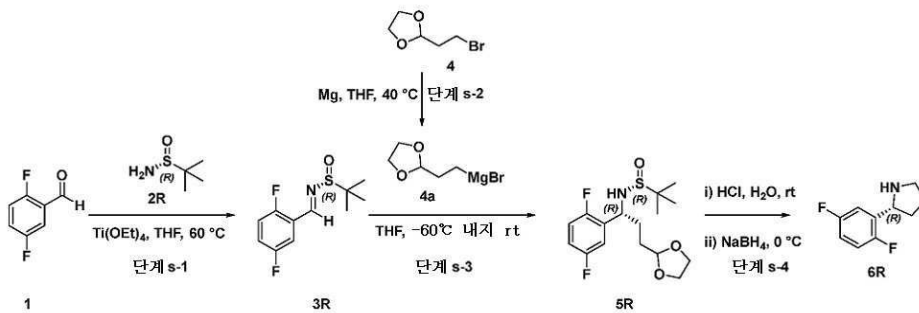
aq	수성
CDCl ₃	클로로폼- <i>d</i>
<i>d</i>	이중항
DCE	다이클로로에탄
DCM	다이클로로메탄
DEA	다이에틸아민
DIPEA	<i>N,N</i> -다이아이소프로필에틸아민
DMF	<i>N,N</i> -다이메틸폼아마이드
DMF-DEA	<i>N,N</i> -다이메틸폼아마이드 다이에틸 아세탈
DMSO	다이메틸설폭사이드
DMSO- <i>d</i> ₆	헥사데테로다이메틸설폭사이드
ESI	전기분무 이온화
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
<i>g</i>	그램(들)
<i>h</i>	시간(들)
¹ H NMR	양성자 핵 자기 공명 분광법
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
Hz	헤르츠
<i>i</i> -PrOH	아이소프로판올
LC-MS	액체 크로마토그래피-질량 분광법
<i>m</i>	다중항
MeOH	메탄올
MeONa	나트륨 메톡사이드
mg	밀리그램
MHz	메가헤르츠
min	분(들)
ml	밀리리터(들)
mmol	밀리몰(들)
MS	질량 분광법
N	노르말
Nm	나노미터(들)

[0692]

NMR	핵자기공명법
ppm	백만분율
psi	제곱인치당 파운드
q	사중항
RT	실온
s	단일항
t	삼중항
TEA	트라이에틸아민
TFA	트라이플루오로아세트산
THF	테트라하이드로퓨란
UPLC	초상능 액체 크로마토그래피
vol	부피(들)

[0693]

[0694] b. (R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘(화합물 번호 6R)의 합성



[0695]

[0696] 화합물 번호 3R의 합성. 테트라하이드로퓨란(500ml) 중 2,5-다이플루오로벤즈알데하이드(화합물 번호 1, 50.0g, 352 mmol)의 용액에 (R)-2-메틸프로판-2-설피니아마이드(화합물 번호 2R, 51.0g, 422 mmol)를 첨가하였다. 이 용액에 티타늄 에톡사이드(160ml, 704 mmol)를 실온에서 적가 방식으로 첨가하고 60°C까지 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 염수 용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트 베드(Celite bed)를 통해서 여과시켰다. 셀라이트 베드를 에틸 아세테이트로 세척하고, 여과액으로부터 유기층을 분리시켰다. 유기층을 물, 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켜 조질물을 제공하였다. 조질물을 헥산 중 50% 에틸 아세테이트를 용리액으로서 사용하는 실리카겔(60 내지 120메시)을 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 목적하는 분획을 감압 하에 농축시켜 (R,E)-N-(2,5-다이플루오로벤질리덴)-2-메틸프로판-2-설피니아마이드(화합물 번호 3R)를 연녹색 액체로서 제공하였다. 수득량: 80g, 93%; MS (ESI) m/z 246.07 [M+]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1H), 7.76-7.73 (t, J=8.08 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 1.19 (s, 9H); 카이럴 HPLC(칼럼: CHIRALPAK IC (4.6×250mm), 5μm; 이동상: CO₂/i-PrOH (90:10, 등용매); 유량: 2.0 ml/분; 칼럼 온도: 35°C; 자동화 배압 조절기: 1500 psi); 체류 시간: 5.14분, 피크 면적: 0.3%; 체류 시간: 6.24, 피크 면적: 99.7%.

[0697]

화합물 번호 4a의 합성. 마그네슘 조각(29.3g, 204 mmol)을 함유하는 2ℓ 플라스크에 건조 테트라하이드로퓨란(234ml, 8.0 vol)을 첨가하였다. THF(664ml, 6.0 vol)에 용해된 2-(2-브로모에틸)-1,3-다이옥솔란(화합물 번호 4, 110.8g, 612 mmol)의 용액을 별도의 플라스크에 준비하고, 상기 마그네슘 조각 함유 플라스크에 50ml의 용액을 첨가하였다. 요오드(1.3g)를 마그네슘 조각 함유 플라스크에 첨가하고, 요오드 색이 사라질 때까지 45°C에서 교반하였다(내부 온도가 45°C 미만에서 유지되어야 한다). 이 혼합물에 실온에서 반응의 내부 온도가 30°C보다 높게 올라가지 않게 하는 속도로 테트라하이드로퓨란(614ml) 중 2-(2-브로모에틸)-1,3-다이옥솔란(화합물 번호 4)의 나머지 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 완료 후, 이 반응물을 실온에서 추가로 45분 동안 교반되게 하여 (2-(1,3-다이옥솔란-2-일)에틸)마그네슘 브로마이드(화합물 번호 4a)를 첨가하였다. 이 용액을 추가의 단계에 대해서 그대로 사용하였다.

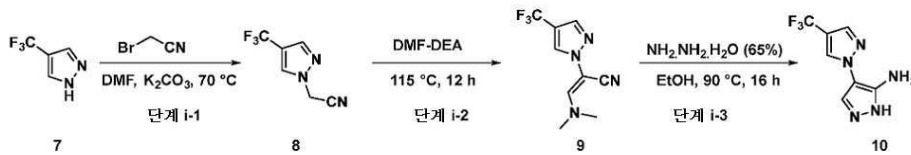
[0698]

화합물 번호 5R의 합성. 상기 (2-(1,3-다이옥솔란-2-일)에틸)마그네슘 브로마이드(화합물 번호 4a) 용액을 테트라하이드로퓨란(250ml, 5.0 vol) 중 (R,E)-N-(2,5-다이플루오로벤질리덴)-2-메틸프로판-2-설피니아마이드(화합물 번호 3R, 50.0g, 204 mmol)의 용액에 -60°C에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하게 하였다. 완료 후, 이 혼합물을 빙랭된 염화암모늄 용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켜 조질물을 제공하였다. 얻어진 조질물을 n-펜탄으로 배산시키고(triturated), 30분 동안 교반하고, 고체를 여과시키고, 고진공 하에 건조시

켜 (R)-N-((R)-1-(2,5-다이플루오로페닐)-3-(1,3-다이옥솔란-2-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**화합물 번호 5R**)를 백색 고체로서 제공하였다. 수득량: 60.0g, 85%; MS (ESI) m/z 348.14 $[M+1]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.36 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 5.78 (d, $J=9.56$ Hz, 1H), 4.78-4.76 (t, $J=3.96$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=4.96$ Hz, 1H), 3.84-3.82 (t, $J=4.44$ Hz, 2H), 3.74-3.71 (t, $J=6.12$ Hz, 2H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 1H), 1.10 (s, 9H); HPLC(칼럼: CHIRALPAK IC (4.6×250mm), 5 μ m; 이동상: CO₂/i-PrOH (80:20, 등용매); 유량: 3.0 ml/분; 칼럼 온도: 35°C; 자동화 배압 조절기: 1500 psi): 체류 시간: 3.16분, 피크 면적: 99.8%; 체류 시간: 3.69, 피크 면적: 0.2%.

[0699] 화합물 번호 6R의 합성. 5N 수성 염산(800ml, 16 vol) 중 (R)-N-((R)-1-(2,5-다이플루오로페닐)-3-(1,3-다이옥솔란-2-일)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(**화합물 번호 5R**, 50.0g, 144 mmol)의 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시키고, 물(272ml) 중 수소화붕소나트륨(27.2g, 720 mmol)의 용액을 0°C에서 적가 방식으로 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 고체 탄산칼륨(최대 pH = 8)으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 (R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘(**화합물 번호 6R**)을 갈색 액체로서 제공하였다. 수득량: 26.0g, 82%; MS (ESI) m/z 183.97 $[M+1]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.35-7.30 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 3H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 1H); HPLC(칼럼: CHIRALPAK IG (4.6×250mm), 5 μ m; 이동상: CO₂/MeOH 중 0.2% TE(80:20, 등용매); 유량: 2.0 ml/분; 칼럼 온도: 35°C; 자동화 배압 조절기: 1500 psi): 체류 시간: 1.72분, 피크 면적: 99.5%; 체류 시간: 2.04, 피크 면적: 0.5%.

[0700] c. 4-(트라이플루오로메틸)-1'H-[1,4'-바이피라졸]-5'-아민(**화합물 번호 10**)의 합성



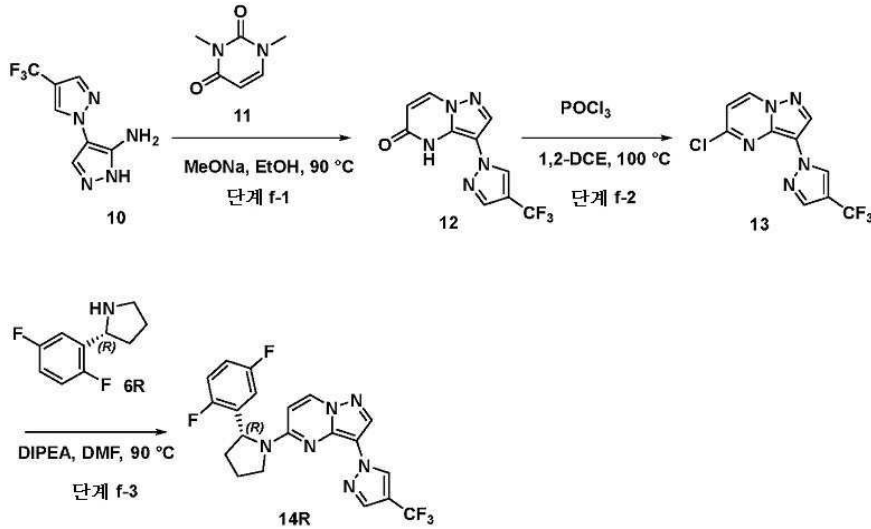
[0701] 화합물 번호 8의 합성. N,N-다이메틸폼아마이드(70ml) 중 4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸(**화합물 번호 7**, 10.0g, 73.5 mmol)의 용액에 탄산칼륨(30.4g, 220 mmol) 및 브로모아세트나이트릴(7.1ml, 102 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 70°C까지 가열하고 5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 실온까지 냉각되게 하고, 빙수에 붓고, 메틸 tert-부틸 에터로 추출하였다. 유기층을 염수용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 2-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴(**화합물 번호 8**)을 연갈색 액체로서 제공하였다. 수득량: 12.5g, 96%; MS (ESI) m/z 174.12 $[M-1]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 5.56 (s, 2H).

[0703] 화합물 번호 9의 합성. N,N-다이메틸폼아마이드 다이에틸 아세트알(21.1ml, 142.8 mmol) 중 2-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴(**화합물 번호 8**, 12.5g, 71.42 mmol)의 용액을 115°C까지 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 실온에서 냉각되게 하고, 빙수에 붓고, 메틸 tert-부틸 에터로 추출하였다. 유기 부분을 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 3-(다이메틸아미노)-2-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)아크릴로나이트릴의 (E/Z-혼합물)(**화합물 번호 9**)을 연갈색 액체로서 제공하였다 수득량: 14.0g, 85%; MS (ESI) m/z 231.10 $[M+1]^+$.

[0704] 화합물 번호 10의 합성. 에탄올(120ml, 10 Vol) 중 3-(다이메틸아미노)-2-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)아크릴로나이트릴의 (E/Z-혼합물)(**화합물 번호 9**, 12.0g, 52.1 mmol)의 용액에 하이드라진 일수화물(65%, 12.6ml, 26.0 mmol)을 첨가하고, -20°C까지 냉각시켰다. 이 용액에 진한 염산(27ml, 최대 pH = 1)을 -20°C에서 적가 방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 90°C까지 16시간 동안 가열하였다. 완료 후, 반응물을 농축시켜 에탄올을 제거하였다. 얻어진 조질물을 빙수로 희석시키고 탄산칼륨으로 염기성화시키고, 고체 화합물을 여과시키고, 다이에틸 에터로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 4-(트라이플루오로메틸)-1'H-[1,4'-바이피라졸]-5'-아민(**화합물 번호 10**)을 회백색 고체로서 제공하였다. 수득량: 8.7g, 76 %; MS (ESI) m/z 218.20 $[M+1]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.90 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.04 (s, 2H).

[0705] d. (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(4-(트라이플루오로-메틸)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-

a] 피리미딘(화합물 번호 14R)의 합성



[0706]

[0707]

화합물 번호 12의 합성. 에탄올(94ml) 중 4-(트라이플루오로메틸)-1'H-[1,4'-바이피라졸]-5'-아민(화합물 번호 10, 9.4g, 43.3 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드 용액(에탄올 중 25%, 46.7ml, 216 mmol)을 실온에서 첨가하고, 15분 동안 교반하고 나서, 1,3-다이메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(화합물 번호 11, 9.0g, 64.9 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 90℃까지 16시간 동안 가열하였다. 완료 후, 반응물을 농축시켰다. 얻어진 조질물을 빙수로 희석시키고, 아세트산(최대 pH = 5)으로 산성화시키고, 고체 화합물을 여과시키고, n-펜탄으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜, 3-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5(4H)-온(화합물 번호 12)을 황색 고체로서 제공하였다. 수득량: 9.0g, 77%; MS (ESI) m/z 270.09 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.37 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.15 (s, 1H).

[0708]

화합물 번호 13의 합성. 1,2-다이클로로에탄(130ml, 15 Vol) 중 3-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5(4H)-온(화합물 번호 12, 8.5g, 31.5 mmol)의 용액에 오염화인(14.7ml, 157.9 mmol) 및 촉매량의 N,N-다이메틸폼아마이드(0.25ml, 3 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 100℃까지 16시간 동안 가열하였다. 완료 후, 반응물을 농축시켰다. 얻어진 조질물을 메틸 tert-부틸 에터에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨(pH = 8)에 부었다. 유기 부분을 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 5-클로로-3-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘(화합물 번호 13)을 황색 고체로서 제공하였다. 수득량: 7.8g, 86 %; MS (ESI) m/z 288.15 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (d, J=7.28 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.32 (d, J=7.28 Hz, 1H).

[0709]

화합물 번호 14R의 합성. N,N-다이메틸폼아마이드(54ml, 7.0 vol) 중 5-클로로-3-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘(화합물 번호 13, 7.8g, 27 mmol)의 용액에 (R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘(화합물 번호 6R, 5.47g, 29.8 mmol) 및 N,N-다이아이스프로필에틸아민(25ml, 135 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 90℃까지 4시간 동안 가열하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켜 조질물을 제공하였다. 얻어진 조질물을 에탄올과 배산시키고, 고체를 여과시켜, (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)-3-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘(화합물 번호 14R)을 회백색 고체로서 제공하였다. 수득량: 7.5g, 63%; MS (ESI) m/z 435.03 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (d, J=7.68 Hz, 1H), 8.25-8.04 (m, 3H), 7.33-6.95 (m, 3H), 6.66 (d, J=7.72 Hz, 1H), 5.46-5.35 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.77- 3.63 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 1H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ @ HT) δ 8.64 (d, J=7.76 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.45 (d, J=5.40 Hz, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 1H); HPLC(칼럼: CHIRALPAK IG (4.6×250mm), 5μm; 이동상: MeOH 중 CO₂/0.2% TEA(80:20, 등용매); 유량:

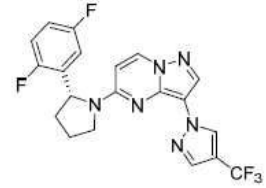
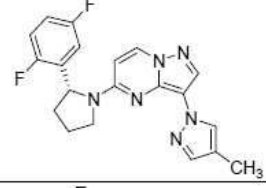
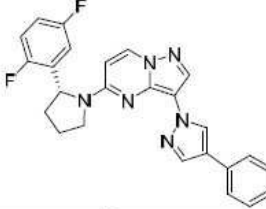
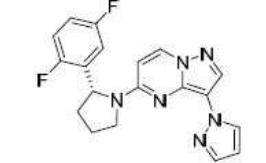
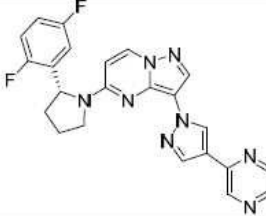
2.0 ml/분; 칼럼 온도: 35°C; 자동화 배압 조절기: 1500 psi): 체류 시간: 3.15분, 피크 면적: 0.6%; 체류 시간: 3.56, 피크 면적: 99.4%; HPLC(칼럼: X BRIDGESHIELD RP18 (4.6×50mm), 5 μ m; 이동상: [A: 수중 5mM 아세트산암모늄; B: 아세트나이트릴], A% 0-10%, 10분; 유량: 1.0 ml/분; 칼럼 온도: 주위): 체류 시간: 3.15분, 피크 면적: 0.6%; 체류 시간: 3.56, 피크 면적: 99.4%; UPLC-MS(칼럼: Acquity HSS-T3 (2.1×100mm), 1.8 μ m; 이동상: [A: 수중 0.1% TFA, B: 아세트나이트릴], B% 10-90%, 8분; 유량: 0.3 ml/분; 칼럼 온도: 30°C; UV max 214.0nm): 체류 시간: 7.16분, 피크 면적: 99.5%, MS (ESI) m/z 435.37; 융점: 182-184°C.

[0710] **2. 생물학적 방법**


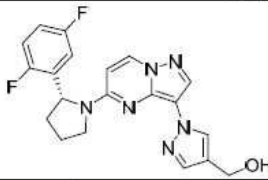
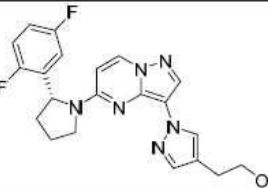
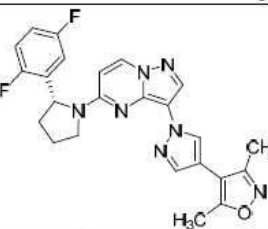
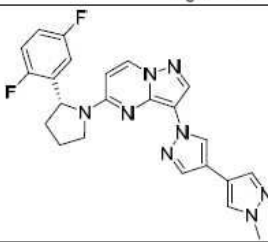
[0711] TrkA 키나제 도메인은 SignalChem사에 의해 공급되었다. Ulight PolyGT 펩타이드 기질 및 유로폼 표지된 W1024 항포스포티로신 항체는 Perkin Elmer사에 의해 공급되었다. 검정 완충액은 50mM HEPES, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA, 2mM DTT, 0.1 mg/mL BSA, 및 0.005% w/v tween 20(pH 7.5)을 함유하였다. 효소 희석 완충액은 25% w/v 글리세롤로 검정 완충액을 보충함으로써 제조하였다. 항체 희석 완충액은 20mM Tris, 137mM NaCl, 및 0.05% w/v tween 20(pH 8.0)을 함유하였다. 완충액은 실온에서 준비되었다. 효소 용액은 얼음 위에서 제조한 반면, 다른 용액은 실온에서 제조하고, 모든 후속의 검정 단계는 실온에서 수행하였다. TrkA 스톱 용액(0.1 mg/mL)을 효소 희석 완충액에서 156배, 이어서 검정 완충액에서 100배 희석시켰다. 5 μ l/웰의 효소 용액을 검정 플레이트(assay plate)(Greiner 흑색 384-웰 비결합 플레이트)에 첨가하였고, 효소를 함유하지 않은 완충액은 음성 대조 웰에 첨가하였다. 시험 화합물을 300배 최종 검정 농도로 DMSO에서 연속 희석시켰다. 각 시험 화합물 희석액 1 μ l를 99 μ l 검정 완충액 + ATP(30 μ M)와 혼합하고, 효소 함유 웰에 각 시험 화합물-ATP 용액을 첨가하였다. 양성 대조군 웰은 효소와 기질을 함유하였지만, 시험 화합물은 없었다. 15분의 효소-시험 화합물 사전-인큐베이션 후, 검정 완충액에 희석된 기질 5 μ l를 모든 웰에 첨가하였다. 최종 검정 농도는 33pM TrkA, 100nM 펩타이드 기질 및 10 μ M ATP였다. 5분 반응 후, 80mM EDTA 5 μ l를 첨가하고 나서, 5분 후에 2nM 항체 용액 5 μ l를 첨가하였다. 각 웰에서의 665nm 대 615nm에서의 형광의 비는 Tecan Infinite Pro F200 플레이트 판독기를 사용하여 결정하였다. 각 시험 화합물 웰에 대해서, 저해 퍼센트를 계산하였다(저해 % = 100-100*(시험값-음성 대조군)/(양성 대조군-음성 대조군)). 퍼센트 저해값은 각 시험 화합물에 대해서 IC₅₀ 값을 결정하기 위하여 4 파라미터 로지스틱에 적합화시켰다.

[0712] TRK를 저해하는 능력에 대해서 평가된 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물의 일람은 이하의 표 3에 나타낸다. 당업자가 쉽게 이해하는 바와 같이, 이들 화합물은 개시된 방법에 의해 또는 당업계에 공지된 대안적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 실시예는 모두 Trk 키나제를 5nM 미만의 IC₅₀으로 저해한다.

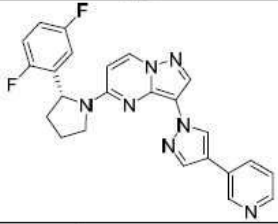
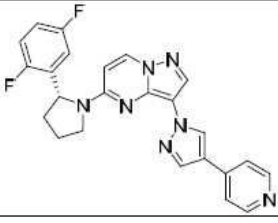
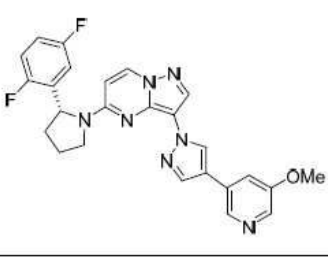
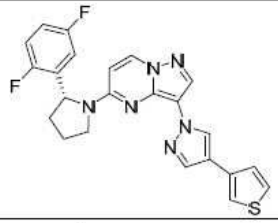
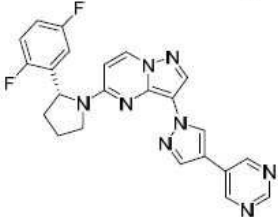
표 3

번호	구조
1	
2	
3	
4	
5	

[0713]

번호	구조
6	
7	
8	
9	
10	


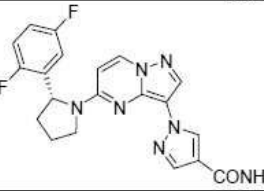
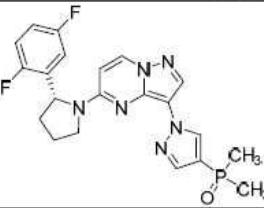
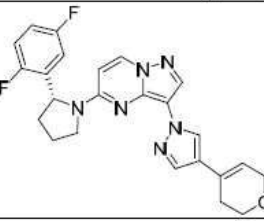
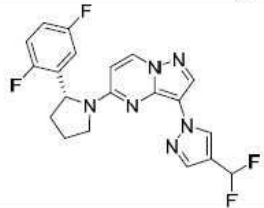
[0714]

번호	구조
11	
12	
13	
14	
15	

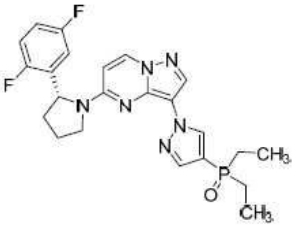
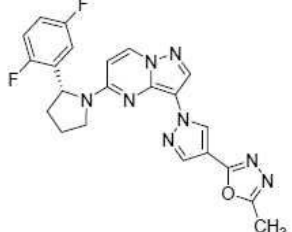
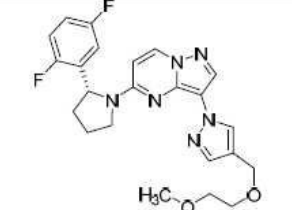
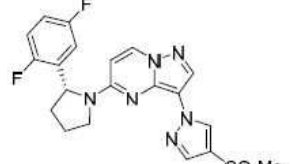
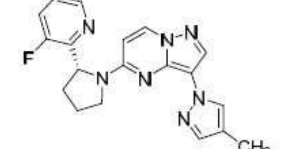
[0715]

번호	구조
16	
17	
18	
19	
20	

[0716]

번호	구조
21	
22	
23	
24	
25	

[0717]

번호	구조
26	
27	
28	
29	
30	

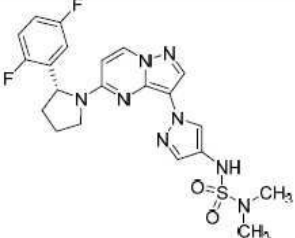
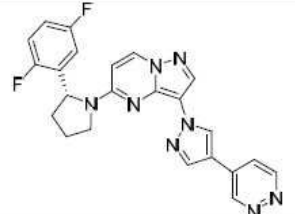
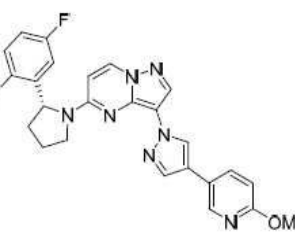
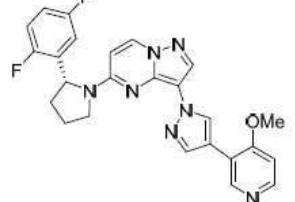
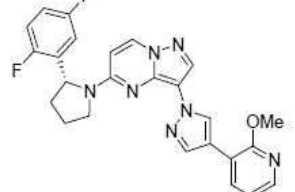
[0718]

번호	구조
31	
32	
33	
34	
35	

[0719]

번호	구조
36	
37	
38	
39	
40	

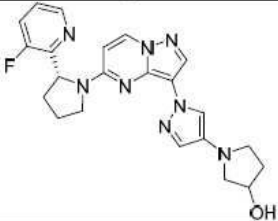
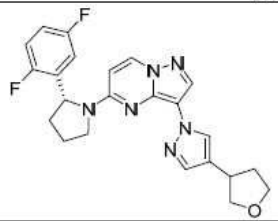
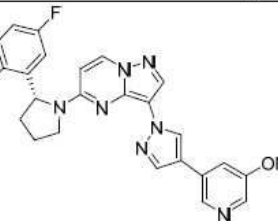
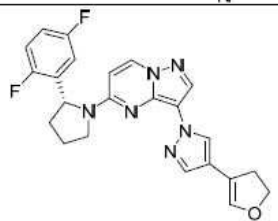
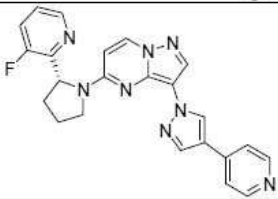
[0720]

번호	구조
41	
42	
43	
44	
45	

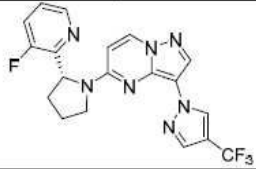
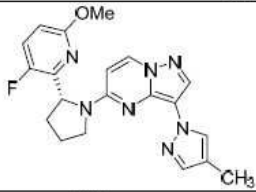
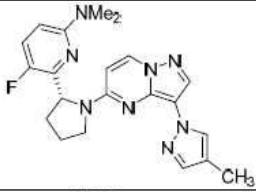
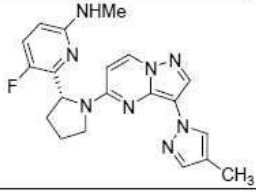
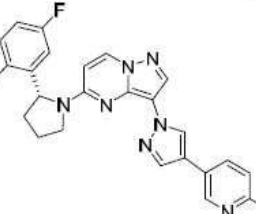
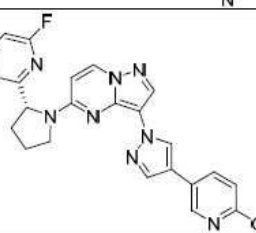
[0721]

번호	구조
46	
47	
48	
49	
50	

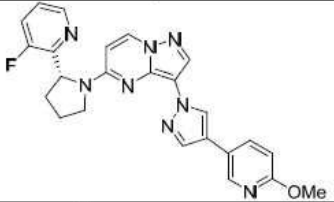
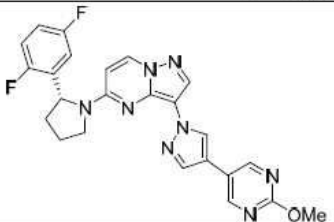
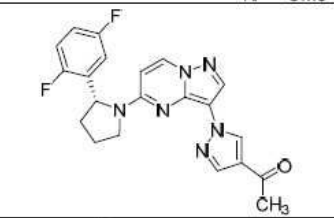
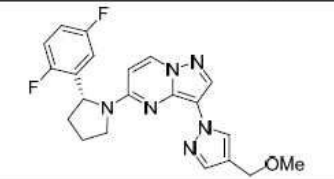
[0722]

번호	구조
51	
52	
53	
54	
55	

[0723]


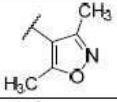



번호	구조
56	
57	
58	
59	
60	
61	

[0724]

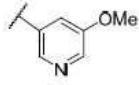



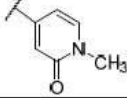



번호	구조
62	
63	
64	
65	

[0725]

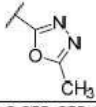







[0726] [표 3a]

번호	R ¹⁰ 기
1a	-CF ₃
2a	-CH ₃
3a	-Ph
4a	-H
5a	
6a	-CH ₃
7a	-CH ₂ OH
8a	-CH ₂ CH ₂ OH
9a	
10a	
11a	
12a	

[0727]

번호	R ¹⁰ 기
13a	
14a	
15a	
16a	
17a	
18a	
19a	-CN
20a	
21a	-OCH ₃
22a	-C(O)NH ₂
23a	-P(O)(CH ₃) ₂
24a	
25a	-CHF ₂

[0728]

번호	R ¹⁰ 기
26a	$-P(O)(CH_2CH_3)_2$
27a	
28a	$-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$
29a	$-SO_2CH_3$
30a	$-CH_3$
31a	$-CH_2N(CH_3)_2$
32a	
33a	
34a	
35a	
36a	
37a	$-Ph$
38a	$-Ph$
39a	
40a	$-NHC(O)N(CH_3)_2$
41a	$-NHSO_2N(CH_3)_2$
42a	

[0729]

번호	R ¹⁰ 기
43a	
44a	
45a	
46a	
47a	
48a	
49a	
50a	
51a	
52a	
53a	
54a	
55a	
56a	-CF ₃

[0730]

번호	R ¹⁰ 기
57a	-CH ₃
58a	-CH ₃
59a	-CH ₃
60a	
61a	
62a	
63a	
64a	-C(O)CH ₃
65a	-CH ₂ OCH ₃

[0731]

[0732]

K. 균등물

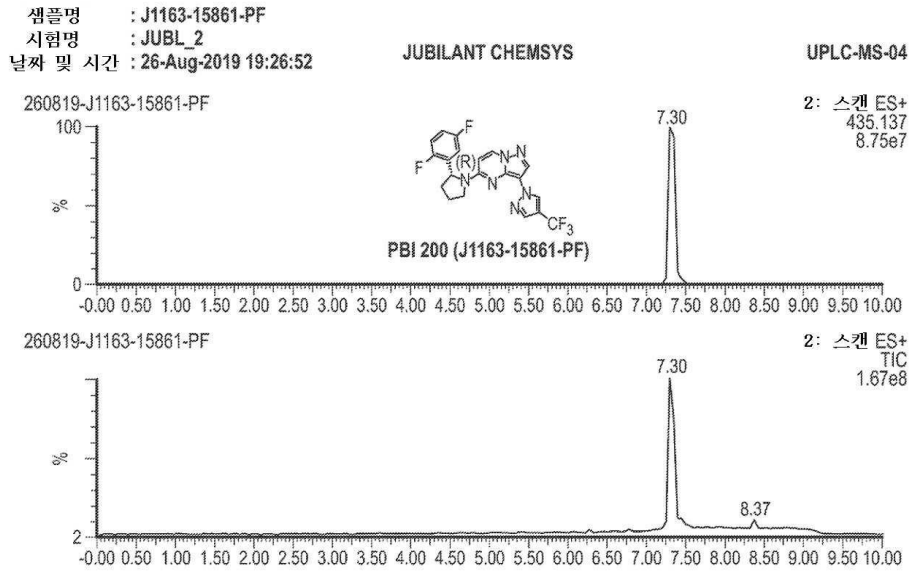
[0733]

본 발명은 그 정신 또는 본질적인 특징을 벗어나지 않으면서 다른 특정 형태로 구현될 수 있음을 이해해야 한다. 따라서, 전술한 실시형태는 본 명세서에 기재된 본 발명을 제한하기보다는 모든 면에서 예시적인 것으로

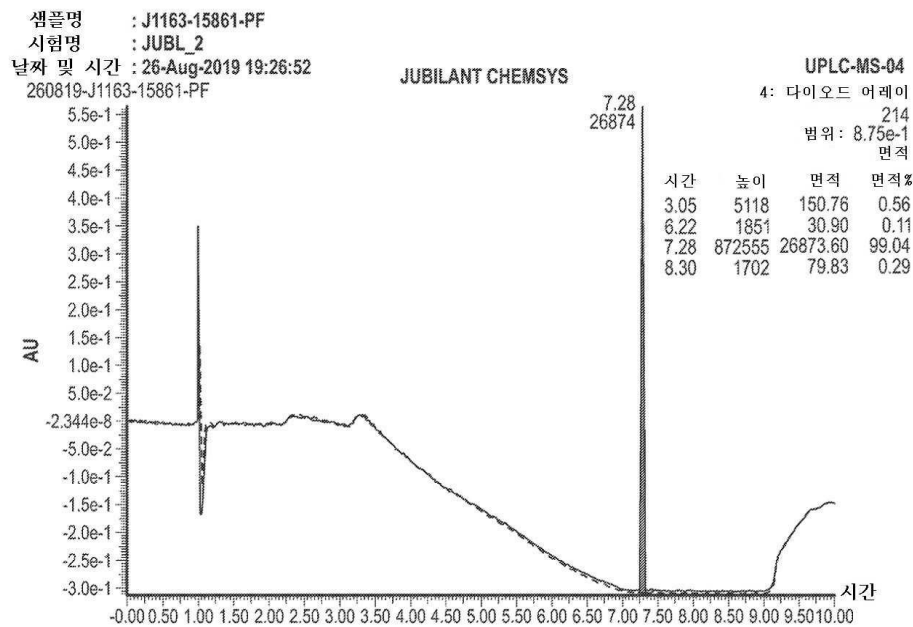
간주되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 전술한 설명보다는 첨부된 청구범위에 의해 나타내고, 청구범위의 등가의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변경은 여기에 포함되도록 의도된다.

도면

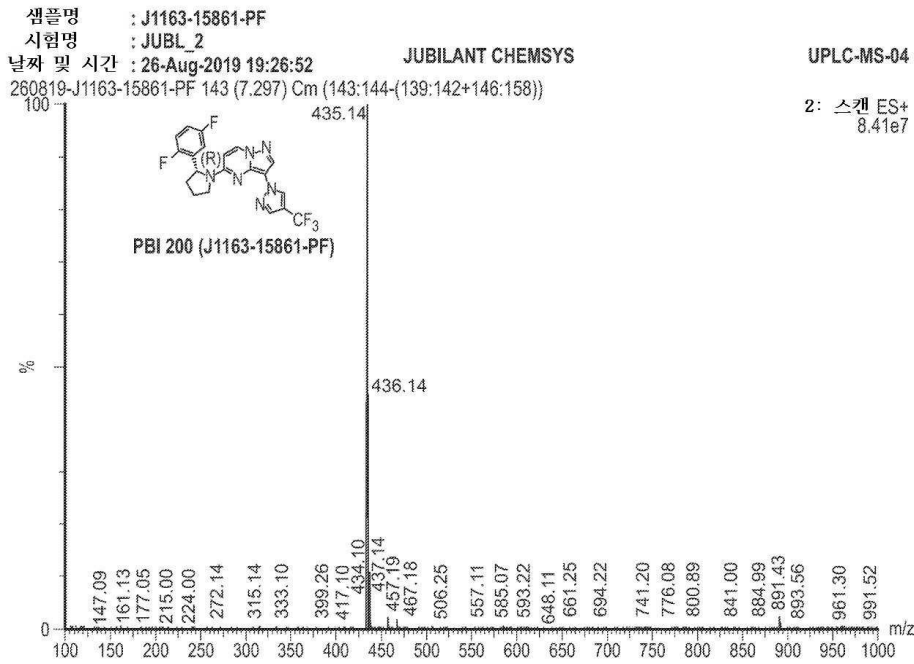
도면1a



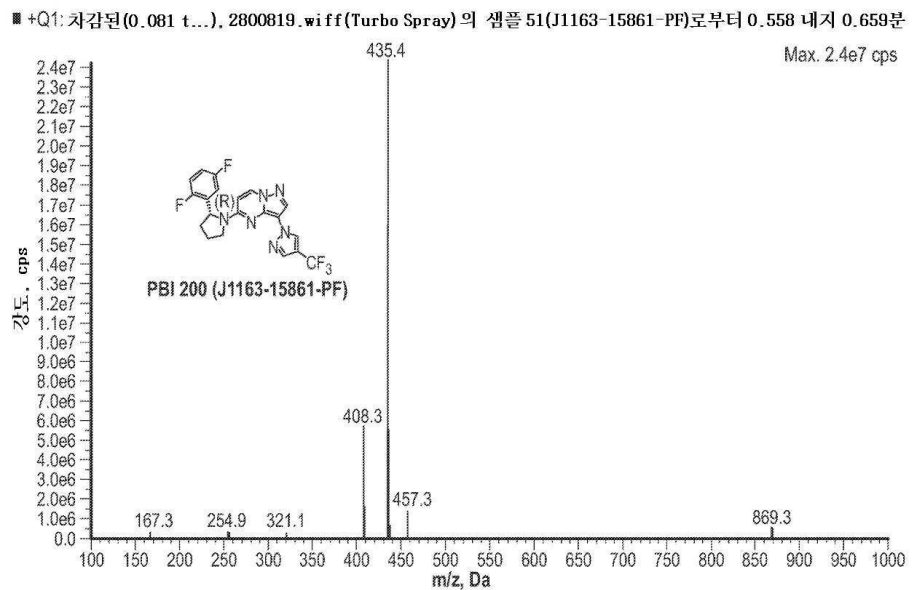
도면1b



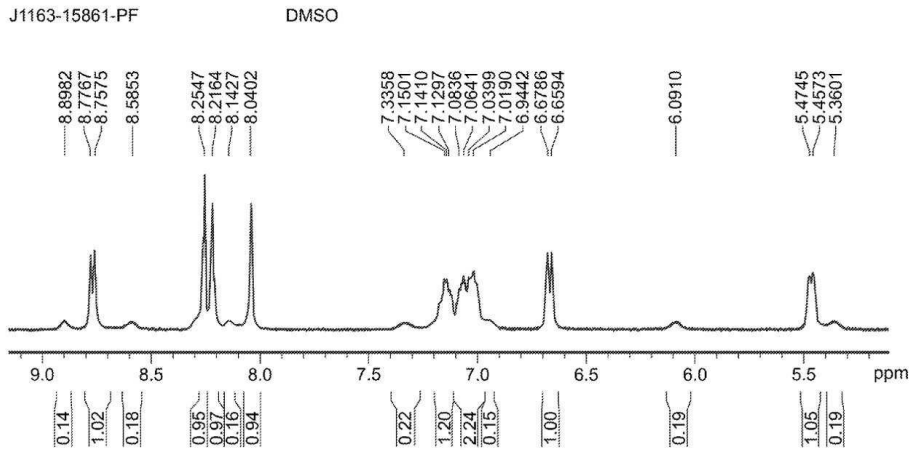
도면1c



도면1d



도면2a

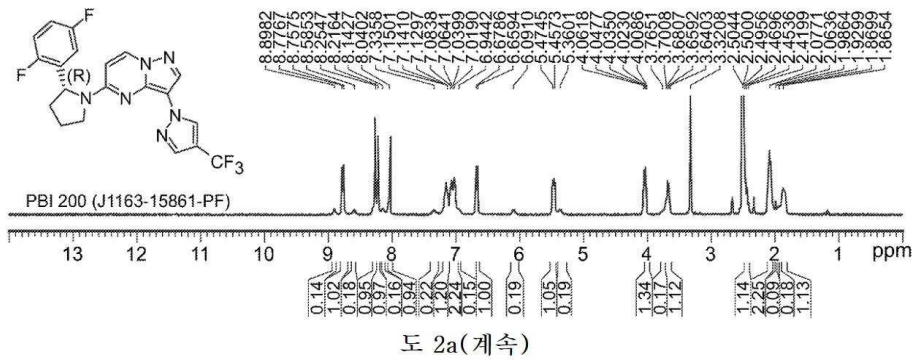


도면2aa

명칭	J1163-15861-PF
EXPNO	2
PROCNO	1
일자_	20190826
시간	18.18 h
INSTRUM	spect
PROBHD	Z108618_1050 (
PULPROG	zg30
TD	41664
용매	DMSO
NS	64
DS	0
SWH	10416.667 Hz
FIDRES	0.500032 Hz
AQ	1.9999220 sec
RG	193.93
DW	48.000 usec
DE	6.50 usec
TE	297.3 K
D1	1.00000000 sec
TD0	1
SFO1	400.1324708 MHz
NUC1	1H
P1	14.00 usec
SI	65536
SF	400.1300030 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	0.30 Hz
GB	0
PC	1.00

도 2a(계속)

도면2ab

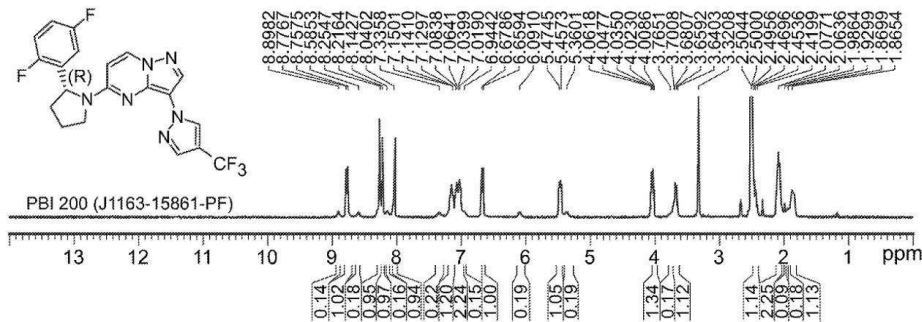


도면2ba

명칭	J1163-15861-PF
EXPNO	2
PROCNO	1
일자_	20190826
시간	18.18 h
INSTRUM	spect
PROBHD	Z108618_1050 (
PULPROG	zg30
TD	41664
용매	DMSO
NS	64
DS	0
SWH	10416.667 Hz
FIDRES	0.500032 Hz
AQ	1.9999220 sec
RG	193.93
DW	48.000 usec
DE	6.50 usec
TE	297.3 K
D1	1.00000000 sec
TD0	1
SFO1	400.1324708 MHz
NUC1	¹ H
P1	14.00 usec
SI	65536
SF	400.1300030 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	0.30 Hz
GB	0
PC	1.00

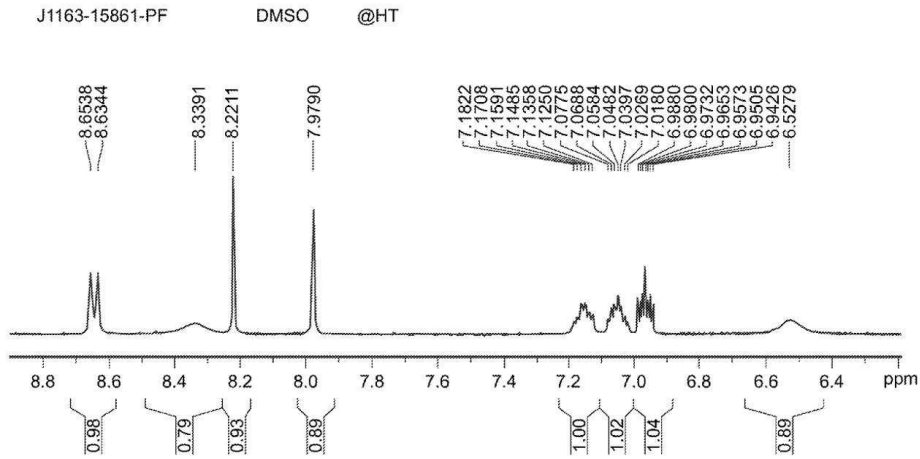
도 2b (계속)

도면2bb



도 2b (계속)

도면2c

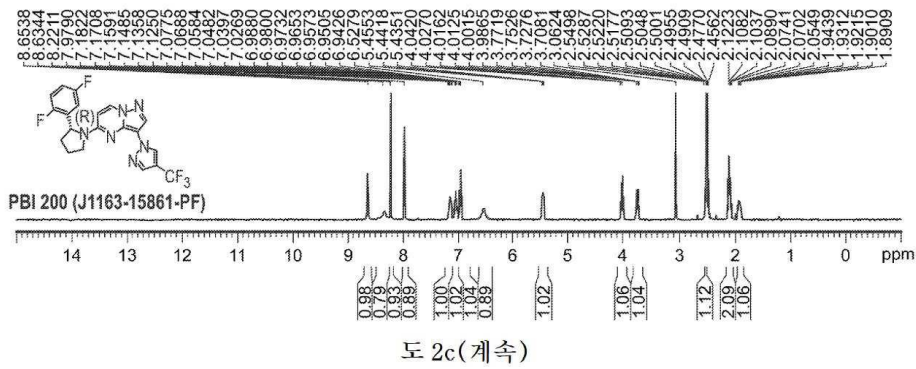


도면2ca

명칭	J1163-15861-PF
EXPNO	1
PROCNO	1
일자_	20190828
시간	9.31 h
INSTRUM	spect
PROBHD	Z108618_1050 (
PULPROG	zg30
TD	41664
용매	DMSO
NS	64
DS	0
SWH	10416.667 Hz
FIDRES	0.500032 Hz
AQ	1.9999220 sec
RG	193.93
DW	48.000 usec
DE	6.50 usec
TE	353.0 K
D1	1.00000000 sec
TD0	1
SFO1	400.1324708 MHz
NUC1	1H
P1	14.00 usec
SI	65536
SF	400.1300027 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	0.30 Hz
GB	0
PC	1.00

도 2c(계속)

도면2cb

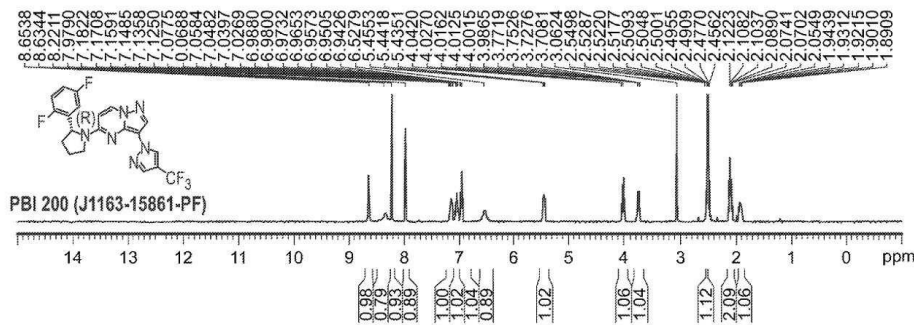


도면2da

명칭	J1163-15861-PF
EXPNO	1
PROCNO	1
일자_	20190828
시간	9.31 h
INSTRUM	spect
PROBHD	Z108618_1050 (
PULPROG	zg30
TD	41664
용매	DMSO
NS	64
DS	0
SWH	10416.667 Hz
FIDRES	0.500032 Hz
AQ	1.9999220 sec
RG	193.93
DW	48.000 usec
DE	6.50 usec
TE	353.0 K
D1	1.00000000 sec
TD0	1
SFO1	400.1324708 MHz
NUC1	1H
P1	14.00 usec
SI	65536
SF	400.1300027 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	0.30 Hz
GB	0
PC	1.00

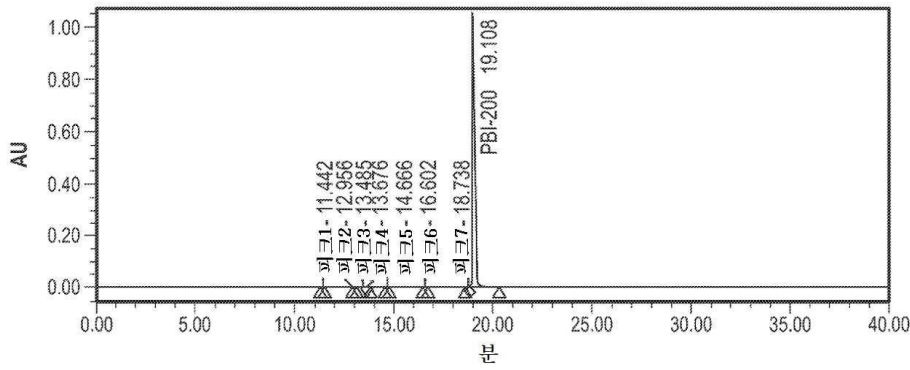
도 2d(계속)

도면2db



도 2d(계속)

도면3a



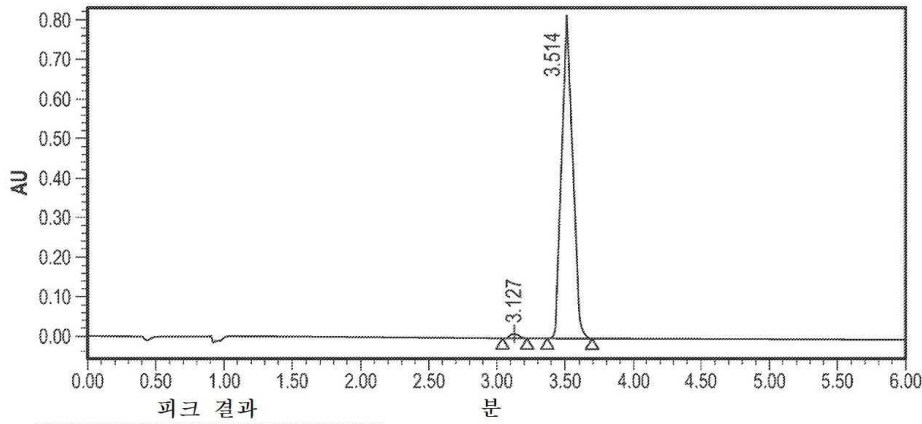
피크 결과

번호	명칭	RT	면적	면적%	RT비
1	피크1	11.44	594	0.01	0.60
2	피크2	12.96	2070	0.03	0.68
3	피크3	13.48	4775	0.07	0.71
4	피크4	13.67	1444	0.02	0.72
5	피크5	14.67	403	0.01	0.77
6	피크6	16.60	1880	0.03	0.87
7	피크7	18.74	6399	0.09	0.98
8	피크8	19.11	7128345	99.75	1.00

도면3b

칼럼명: CHIRALPAK-IG (4.6X150)mm,5i
 이동상: CO₂/0.2% TEA MeOH (80:20)
 유량: 3.0mL/분
 유동 모드: 등용매
 칼럼 온도: 35°C
 ABPR 압력: 1500psi

자동-스케일링 크로마토그램



피크 결과

번호	RT	면적	높이	면적%
1	3.127	48909	10977	1.11
2	3.514	4354173	795530	98.89