(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년10월26일
(11) 등록번호 10-2317335
(24) 등록일자 2021년10월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07D 471/04* (2006.01) *A61K 31/4155* (2006.01)
*A61K 31/437* (2006.01) *C07D 403/04* (2006.01)
*C07D 403/14* (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
*C07D 417/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07D 471/04* (2013.01)
*A61K 31/4155* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7007902
(22) 출원일자(국제) 2014년09월25일
심사청구일자 2019년09월18일
(85) 번역문제출일자 2016년03월24일
(65) 공개번호 10-2016-0060054
(43) 공개일자 2016년05월27일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/070489
(87) 국제공개번호 WO 2015/044269
국제공개일자 2015년04월02일
(30) 우선권주장
13186148.6 2013년09월26일
유럽특허청(EPO)(EP)
14176125.4 2014년07월08일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2010042337 A1
WO2012123522 A1
WO2009158011 A1

(73) 특허권자
**얀센 파마슈티카 엔.브이.**
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
(72) 발명자
**하인드 조지**
영국 할로 에섹스 씨엠195티알 플렉스 메도우 스파이어 그린 센터 8/9 아르헨타 디스커버리 2009 리미티드내
**티셀리 패트리지아**
영국 할로 에섹스 씨엠195티알 플렉스 메도우 스파이어 그린 센터 8/9 아르헨타 디스커버리 2009 리미티드내
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**특허법인한성**

전체 청구항 수 : 총 19 항 심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 **ＮＩＫ 억제제로서의 신규 3-(1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-ｃ]피리딘 유도체**

## (57) 요 약

본 발명은 포유동물에 있어서 치료법 및/또는 예방법에 유용한 약학 제제, 구체적으로 질병, 예를 들어 암, 염증성 질환, 대사 질환 및 자가 면역 질환의 치료에 유용한 NF-κB 유도성 키나제(NIK 또는 MAP3K14로서도 알려져 있음)의 억제제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이와 같은 화합물을 포함하는 약학 조성물, 이와 같은 화합물과 조성물을 제조하기 위한 방법, 그리고 질병, 예를 들어 암, 염증성 질환, 대사 질환, 예를 들어 비만 및 당뇨병, 그리고 자가 면역 질환을 치료 또는 예방함에 있어서 이와 같은 화합물 또는 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
*A61K 31/437* (2013.01)
*C07D 403/04* (2013.01)
*C07D 403/14* (2013.01)
*C07D 413/14* (2013.01)
*C07D 417/14* (2013.01)

(72) 발명자
**클락 데이비드 에드워드**
영국 할로 에섹스 씨엠195티알 플렉스 메도우 스파이어 그린 센터 8/9 아르헨타 디스커버리 2009 리미티드내
**쿠라고프스키 야뉴스 죠제프**
영국 할로 에섹스 씨엠195티알 플렉스 메도우 스파이어 그린 센터 8/9 아르헨타 디스커버리 2009 리미티드내
**맥클레오드 칼럼**
영국 할로 에섹스 씨엠195티알 플렉스 메도우 스파이어 그린 센터 8/9 아르헨타 디스커버리 2009 리미티드내
**만 사무엘 에드워드**
영국 할로 에섹스 씨엠195티알 플렉스 메도우 스파이어 그린 센터 8/9 아르헨타 디스커버리 2009 리미티드내
**루셀 파비앙 장 기슬랭**
영국 할로 에섹스 씨엠195티알 플렉스 메도우 스파이어 그린 센터 8/9 아르헨타 디스커버리 2009 리미티드내
**프라이스 스티븐 콜린**
영국 할로 에섹스 씨엠195티알 플렉스 메도우 스파이어 그린 센터 8/9 아르헨타 디스커버리 2009 리미티드내
**몬타나 존 게리**
영국 할로 에섹스 씨엠195티알 플렉스 메도우 스파이어 그린 센터 8/9 아르헨타 디스커버리 2009 리미티드내

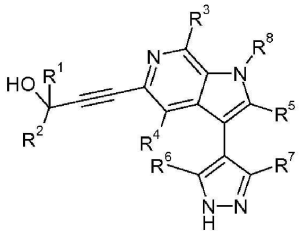
# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 이의 호변이성체, 입체이성체 형태, 약학적으로 허용 가능한 부가염 또는 용매화물.

[화학식 I]



(상기 식 중,

$R^1$은 수소; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

$R^2$는 수소; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되며;

$Het^1$은 티에닐, 티아졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴 및 이소티아졸릴의 군으로부터 선택되는 헤테로아릴로서, 이것들 각각은 할로겐 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있거나; 또는

$R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하고;

$R^3$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; $C_{1-6}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬; $-OC_{1-6}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $-OC_{1-6}$ 알킬; $-NR^{3a}R^{3b}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

$R^{3a}$ 및 $R^{3b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되고;

$R^4$는 수소; 할로겐; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

$R^5$는 수소; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

$R^6$은 수소; 할로겐; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

$R^7$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; 및 $-NR^{7a}R^{7b}$의 군으로부터 선택되고;

$R^{7a}$ 및 $R^{7b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되며;

$R^8$는 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; OH, $-OC_{1-4}$ 알킬 및 $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

(i) 플루오로,

(ii) $Het^3$,

(iii) $Ar^1$,

(iv) $-NR^{8a}R^{8b}$,

(v) $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$,

(vi) $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

(vii) $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$,

(viii) $-NR^{8c}S(=O)_2NR^{8a}R^{8b}$,

(ix) $-NR^{8c}S(=O)_2R^{8d}$,

(x) $-OR^{8f}$,

(xi) $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

(xii) $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

(xiii) $-S(O)_2R^{8d}$, 및

(xiv) $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

$R^{8a}$, $R^{8b}$, $R^{8c}$ 및 $R^{8f}$는 각각 독립적으로 수소; $C_{1-6}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $-NR^{8x}R^{8y}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{2-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

$R^{8d}$는 $-NR^{8x}R^{8y}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 선택적으로 치환될 수 있는 $C_{1-6}$ 알킬; 및 $C_{3-6}$ 사이클로알킬의 군으로부터 선택되고;

$R^{8e}$는 $C_{1-6}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $-NR^{8x}R^{8y}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{2-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되되;

여기서 $R^{8x}$ 및 $R^{8y}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되며;

$Ar^1$은 페닐, 티에닐, 티아졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 피라지닐의 군으로부터 선택되되, 이것들 각각은 할로겐, 시아노, $C_{1-4}$ 알킬, 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있고;

$Het^2$는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

$Het^3$은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티

디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있음)

**청구항 2**

제1항에 있어서,

$R^3$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-6}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬; $-OC_{1-6}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $-OC_{1-6}$ 알킬; 그리고 $-NR^{3a}R^{3b}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

$Het^2$는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

$Het^3$은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 선택적으로 치환될 수 있는 화합물.

**청구항 3**

제1항에 있어서,

$R^1$이 수소; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

$R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되며;

$Het^1$은 티에닐, 티아졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴 및 이소티아졸릴의 군으로부터 선택되는 헤테로아릴로서, 이것들 각각은 할로겐 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있거나; 또는

$R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하고;

$R^3$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; $C_{1-6}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬; $-OC_{1-6}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $-OC_{1-6}$ 알킬; 그리고 $-NR^{3a}R^{3b}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

$R^{3a}$ 및 $R^{3b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되고;

$R^4$는 수소; 할로겐; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

$R^5$는 수소; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

$R^6$은 수소; 할로겐; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

$R^7$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; 및 $-NR^{7a}R^{7b}$의 군으로부터 선택되되;

$R^{7a}$ 및 $R^{7b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되며;

$R^{8}$는 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^{2}$; OH, $-OC_{1-4}$ 알킬 및 $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

(i) 플루오로,

(ii) $Het^{3}$,

(iii) $Ar^{1}$,

(x) $-OR^{8f}$

의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

$R^{8f}$는 수소; $C_{1-6}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $-NR^{8x}R^{8y}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{2-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

$Ar^{1}$은 페닐, 티에닐, 티아졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 피라지닐의 군으로부터 선택되되, 이것들 각각은 할로겐, 시아노, $C_{1-4}$ 알킬, 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있고;

$Het^{2}$는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

$Het^{3}$은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있는 화합물.

**청구항 4**

제1항에 있어서,

$R^{1}$이 수소; 및 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

$R^{2}$는 $C_{1-4}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $Het^{1}$의 군으로부터 선택되며;

$Het^{1}$은 티아졸릴 및 이속사졸릴의 군으로부터 선택되는 헤테로아릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있거나; 또는

$R^{1}$ 및 $R^{2}$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하고;

$R^{3}$은 수소 및 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

$R^{4}$는 수소이고;

$R^5$는 수소 및 시아노의 군으로부터 선택되며;

$R^6$은 수소이고;

$R^7$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 $-NR^{7a}R^{7b}$의 군으로부터 선택되되;

$R^{7a}$ 및 $R^{7b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되고;

$R^8$는 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

(i) 플루오로,

(ii) $Het^3$,

(iii) $Ar^1$,

(x) $-OR^{8f}$

의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

$R^{8f}$는 수소 및 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

$Ar^1$은 페닐이고;

$Het^2$는 피페리디닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

$Het^3$은 테트라하이드로푸라닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴인 화합물.

**청구항 5**

제1항에 있어서,

$R^7$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

$R^8$는 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

(i) 플루오로,

(ii) $Het^3$,

(iii) $Ar^1$,

(x) $-OR^{8f}$

의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

$R^{8f}$는 $C_{1-6}$ 알킬이며;

$Ar^1$은 페닐이고;

$Het^2$는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐 및 옥세타닐의 군으로부터

선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

$Het^3$은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐 및 아제티디닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있는 화합물.

**청구항 6**

제1항에 있어서,

$R^1$은 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

$R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되며;

$Het^1$은 티아졸릴 및 이속사졸릴의 군으로부터 선택되는 헤테로아릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있거나; 또는

$R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하고;

$R^3$은 수소이며;

$R^4$는 수소이고;

$R^5$는 수소이며;

$R^6$은 수소이고;

$R^7$은 수소이며;

$R^8$은 OH 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬, $Het^2$ 및 수소의 군으로부터 선택되고;

$Het^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 $C_{3-6}$ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 치환된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 피페리디닐인 화합물.

**청구항 7**

제1항에 있어서, $R^1$은 $C_{1-4}$ 알킬이고; $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되거나; 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하는 화합물.

**청구항 8**

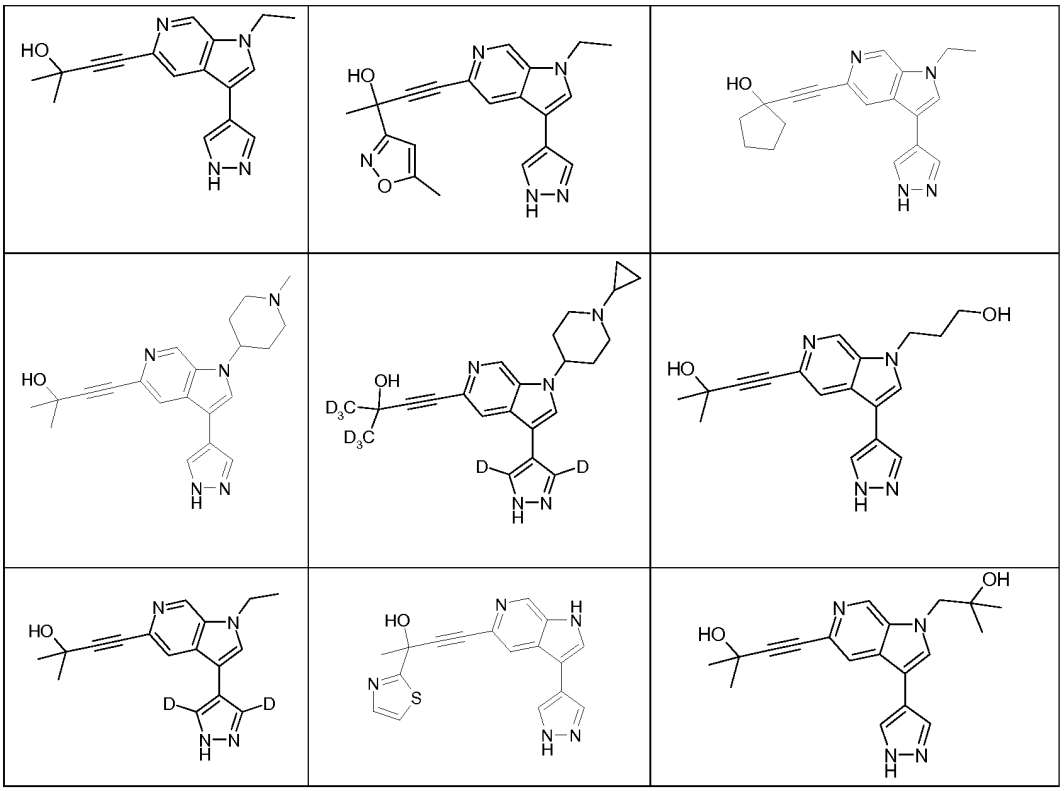
제7항에 있어서, $R^1$은 $C_{1-4}$ 알킬이고; $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되는 화합물.

**청구항 9**

제1항에 있어서, $R^6$은 수소이고; $R^7$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되는 화합물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 상기 화합물은



, 이것들의 호변이성체들, 입체이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들로부터 선택되는 화합물.

**청구항 11**

제2항에 있어서, $R^1$은 $C_{1-4}$ 알킬이고; $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되거나; 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하는 화합물.

**청구항 12**

제3항에 있어서, $R^1$은 $C_{1-4}$ 알킬이고; $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되거나; 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하는 화합물.

**청구항 13**

제4항에 있어서, $R^1$은 $C_{1-4}$ 알킬이고; $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되거나; 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하는 화합물.

**청구항 14**

제2항에 있어서, $R^6$은 수소이고; $R^7$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되는 화합물.

**청구항 15**

제3항에 있어서, $R^6$은 수소이고; $R^7$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환

된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되는 화합물.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 의한 화합물과 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, 암, 염증성 질환, 대사 질환 또는 자가 면역 질환의 예방 또는 치료를 위한 약학 조성물.

**청구항 17**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 약품으로서 사용되기 위한 화합물.

**청구항 18**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 암을 예방 또는 치료하는데 사용하기 위한 화합물.

**청구항 19**

제16항에 있어서, 암을 예방 또는 치료하는데 사용하기 위한 약학 조성물.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 본 발명은 포유동물에 있어서 치료법 및/또는 예방법에 유용한 약학 제제, 구체적으로 암, 염증성 질환, 대사 질환, 예를 들어 비만 및 당뇨병, 그리고 자가 면역 질환의 치료에 유용한 NF-κB 유도성 키나제(NIK - MAP3K14로서도 알려져 있음)의 억제제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이와 같은 화합물들을 포함하는 약학 조성물들, 이와 같은 화합물들과 조성물들을 제조하는 방법, 그리고 질병, 예를 들어 암, 염증성 질환, 대사 질환, 예를 들어 비만 및 당뇨병, 및 자가 면역 질환을 예방 또는 치료함에 있어서 이와 같은 화합물들 또는 약학 조성물들의 용도에 관한 것이다.

### *배 경 기 술*

[0002] 본 발명은 포유동물에 있어서 치료법 및/또는 예방법에 유용한 약학 제제, 구체적으로 질병, 예를 들어 암 및 염증성 질환의 치료에 유용한 NF-κB 유도성 키나제(NIK - MAP3K14로서도 알려져 있음)의 억제제에 관한 것이다. 핵내 인자-카파 B(NF-κB)는 면역 반응, 세포 증식, 세포자살 및 발암에 관여하는 다양한 유전자들의 발현을 조절하는 전사 인자이다. NF-κB 의존적 전사 활성화는, 인산화 및 단백질 분해를 비롯한 연속적인 현상들을 통하여 엄격하게 조절되는 신호 전달 경로이다. NIK는 NF-κB 경로 활성화를 조절하는 세린/트레오닌 키나제이다. NF- κB 신호 전달 경로는 정규 경로(canonical pathway)와 비정규 경로(non-canonical pathway) 2 가지가 존재한다. NIK는 상기 정규 신호 전달 경로와 비정규 신호 전달 경로 둘 다에서 작용하지만, 비정규 신호 전달 경로, 즉 IKKα를 인산화하여 p100의 부분 단백 분해를 초래하고; p52가 방출되었을 때 RelB와 이종 이량체를 형성시킨 다음, 이 이량체가 핵으로 이동하도록 만듦으로써 유전자 발현을 매개하는 경로에 필수 불가결한 것으로 보이는 요소이다. 비정규 경로는 오로지 소수의 리간드들, 예를 들어 CD40 리간드, B-세포 활성화 인자(BAFF), 림포톡신 β 수용체 리간드, 그리고 세포자살의 TNF-관련 약 유도체(TWEAK)에 의해서만 활성화되고, NIK는 이와 같은 리간드들에 의한 경로의 활성화에 필요한 것으로 나타내어진다. 상기 NIK의 핵심 역할로 말미암아 NIK 발현은 엄격하게 조절된다. 정상적인 비 자극 조건 하에서 NIK 단백질 수준은 매우 낮은데, 그 이유는 NIK 단백질과 다양한 TNF 수용체 연관 인자들(TRAF)(유비퀴틴 리가제로서 NIK의 분해를 초래함)의 상호 작용때문이다. 비정규 경로가 리간드에 의해 자극될 때, 활성화된 수용체들은 TRAF들과 경쟁하면서 TRAF-NIK 복합체들을 해리시키고, 이로 말미암아 NIK의 수준이 높아지는 것으로 여겨진다(Thu and Richmond, *Cytokine Growth F. R.* **2010**, *21*, 213-226). 암 세포들에서 NF-κB 신호 전달 경로를 차단하는 것은 세포들로 하여금 증식하는 것을 멈추게 하고, 세포가 사멸되게 할 뿐만 아니라, 기타 다른 항암 치료제들의 작용에 더 감수성이 있도록 만들 수 있음이 연구를 통해 밝혀진 바 있다. 혈액암과 고형 종양의 발병에 있어서 NIK의 역할은 밝혀져 있다.

[0003] NF-κB 경로는 다발성 골수종에 있어서 다양한 유전자 이상들로 말미암아 조절에 장애가 일어나게 되고, 그 결과 정규 및 비정규 경로의 교란이 초래된다(Annuziata *et al*. *Cancer Cell* **2007**, *12*, 115-130; Keats *et al*. *ibid* **2007**, *12*, 131-144; Demchenko *et al*. Blood **2010**, *115*, 3541-3552). 골수종 환자 샘플들은 종종 NIK 활성 수준이 증가한다. 이는, 염색체 증폭, TRAF 결합 도메인들이 결실된 NIK 단백질들이 생성되는 전좌, NIK의

TRAF 결합 도메인 내에서 발생하는 돌연변이 또는 TRAF의 기능 상실 돌연변이로 말미암을 수 있다. 연구자들은, 골수종 세포주들은 증식을 위해 NIK에 의존할 수 있으며; 이와 같은 세포주들에 있어서 만일 NIK 활성이 shRNA 억제 또는 화합물 억제 중 어느 하나에 의해 감소되면, NF-κB 신호 전달 및 세포 사멸 유도가 실패하게 된다는 것을 밝혀냈다(Annuziata 2007). 이와 유사한 방식으로, 호지킨 림프종(HL) 환자들로부터 유래한 샘플들도 TRAF 돌연변이와 NIK 수준 증가가 관찰되었다. HL 환자들로부터 유래한 세포주들의 재증식은, shRNA와 화합물들 둘 다에 의한 NIK 기능의 억제에 감수성이 있다(Ranuncolo *et al.* Blood First Edition Paper, 2012, DOI 10.1182/blood-2012-01-405951). NIK 수준들은 또한 성숙 T 세포 백혈병(ATL) 세포들에서 증가하고, NIK가 shRNA로 표적화되면 생체내 ATL 생장은 감소하였다(Saitoh *et al. Blood* **2008**, *111*, 5118-5129). 점막 연관 림프 조직(MALT) 림프종에 있어서 반복성 전좌 t(11;18)(q21;q21)에 의해 발생된 API2-MALT1 융합 종양단백질은 325 번 아르기닌에서 NF-κB 유도성 키나제(NIK)의 단백 분해를 유도한다는 것이 입증된 바 있다. NIK 절단은, 키나제 활성은 보유하면서 (TRAF 결합 영역의 결실로 말미암아) 프로테아좀 분해에는 저항성인 C-말단 NIK 단편을 생성한다. 이러한 절두형 NIK(truncated NIK)의 존재는 구성적 비정규 NF-κB 신호전달, 증가된 B 세포 부착 및 세포자살 저항성을 초래한다. 그러므로 NIK 억제제들은 난치성 t(11;18)-양성 MALT 림프종에 대한 신규 치료 접근법을 대표할 수 있었다(Rosebeck *et al. Science* **2011**, *331*, 468-472).

[0004] NIK는, 현지성 B 림프종 자극 인자(BLyS) 리간드와의 상호작용을 통한 B 세포 활성화 인자(BAFF)의 구성적 활성화로 말미암아 융합 대형 B 세포 림프종(DLBCL) 세포들에 비정상적으로 축적된다. 인간 DLBCL 세포주 및 환자 종양 샘플내 NIK 축적은, 구성적 NIK 키나제 활성화는 비정상 림프종 종양 세포 증식에 관여하는 핵심적인 신호 전달 기작일 가능성이 있음을 시사하였다. 성장 분석법들은, GCB- 및 ABC-유사 DLBCL 세포들에서 NIK 키나제 단백질 발현을 억제하는데 shRNA가 사용되면 시험관 내 림프종 세포 성장은 억제되는데, 여기에는 NIK 유도성 NF-κB 경로 활성화가 DLBCL 증식에 있어서 유의적인 역할을 하면서 연루되어 있음을 나타내었다(Pham *et al. Blood* **2011**, *117*, 200-210). 종양 세포 증식에 있어서 NIK의 역할은 혈액 세포들에 제한되어 있지 않다고 언급된 바와 같이, NIK 단백질 수준들은 몇몇 췌장암 세포주들에서 안정화되고, 혈액 세포들에서 보이는 바와 같이 이와 같은 췌장암 세포주들의 증식은 NIK siRNA 치료에 감수성이 있다는 보고들이 있다(Nishina *et al. Biochem. Bioph. Res. Co.* **2009**, *388*, 96-101). NF-κB의 구성적 활성화는 바람직하게 기저양 아형 유방암 세포주들의 증식(예를 들어, 특정 세포주들 내 NIK 단백질 수준들의 상승)에 연루되어 있다(Yamamoto *et al. Cancer Sci.* **2010**. *101*, 2391-2397). NIK 발현의 조직 마이크로어레이 분석은, 흑색종 종양들에 있어서 NIK 발현 수준은 양성 조직의 NIK 발현 수준과 비교되었을 때 통계학상 유의적으로 상승하였음을 밝혀냈다. 뿐만 아니라, 마우스 이종 이식편 모델에서, shRNA 기술들은 NIK를 녹다운(knock-down)시키는데 사용되었고, 이로부터 생성된 NIK 결실 흑색종 세포주들은 감소된 증식, 증가된 세포자살, 지연된 세포 주기 진행 및 감소된 종양 성장을 나타내었다(Thu *et al. Oncogene* **2011**, 1-13). 비소세포 폐암 조직 표본들 및 세포주들에서 NF-κB가 종종 구성적으로 활성화됨을 보여준 증거들은 많이 존재한다. RNAi에 의한 NIK의 소모는 세포자살을 유도하였고, 부착 독립성 NSCLC 세포 성장의 효능에 영향을 미쳤다.

[0005] 뿐만 아니라, 연구는 NF-κB가 염증에 관여하는 다수의 유전자들의 발현을 제어하고, NF-κB 신호전달은 다수의 염증성 질병들, 예를 들어 류머티즘성 관절염, 염증성 장 질환 및 패혈증 등에서 장기적으로 작동함을 나타내었다. 그러므로 NIK를 억제할 수 있고, 그로 말미암아 NF-κB 신호전달 경로의 진행을 늦출 수 있는 약학 제제들은, NF-κB 신호전달의 과활성화가 관찰되는 질병 및 질환에 대한 치료 이익을 가질 수 있다.

[0006] 조절장애성 NF-κB 활성은 결장 염증 및 암과 연관되어 있으며, Nlrp12 결실 마우스는 결장염과 결장염 연관 결장암에 매우 감수성이 있음이 밝혀진 바 있다. 이와 같은 연구는, NLRP12가 자체의 상호작용, 그리고 NIK와 TRAF3를 조절함으로써 NF-κB 경로의 음 조절 인자로서의 기능을 할 뿐만 아니라, 염증 및 염증 연관 종양형성과 연관된 치명적 경로들의 체크포인트(checkpoint)로서도 기능을 한다는 것을 나타내었다(Allen *et al. Immunity* **2012**, *36*, 742-754).

[0007] 종양 괴사 인자(TNF)-α는 질병, 예를 들어 류머티즘성 관절염과 염증성 장 질환에 있어서 염증 자극에 반응하여 분비된다. 결장 상피 세포와 마우스 배 섬유아세포를 대상으로 수행된 일련의 실험들에 있어서, TNF-α는 세포자살과 염증 둘 다를 매개함으로써, NF-κB 활성화의 비정규 경로를 통한 염증 캐스케이드를 자극하였고, 그 결과 핵내 RelB 및 p52는 증가하였다. NIK와 상호작용을 하는 TNF-α는 TRAF들의 유비퀴틴화(ubiquitination)를 유도하였으며, 이로써 인-NIK의 수준은 증가하였다(Bhattacharyya *et al. J Biol. Chem.* **2011**, *285*, 39511-39522).

[0008] NIK는 그램 음성 박테리아 비피막형 헤모필루스 인플루엔자(*Hemophilus influenza*)로 인한 감염 후 질병을 악화시키는데 핵심적인 역할을 한다는 것이 밝혀진 바와 같이, 염증 반응들은 만성 폐색성 폐질환(COPD)의 핵심 구

성 요소이다(Shuto *et a.l PNAS* **2001**, *98*, 8774-8779). 이와 유사하게, 담배 연기(CS)는, 만성 염증성 폐 질환, 예를 들어 COPD 및 폐암의 가장 중요한 발병 원인들 중 하나인 것으로 간주되는 다수의 반응성 산소/질소종, 반응성 알데히드 및 퀴논을 함유한다. NIK 및 p-IKKα의 증가된 수준은 흡연자 및 COPD 환자들의 주변 폐에서 관찰되었다. 또한 내인성 NIK는, CS 또는 TNF-α에 반응하여 전염증 유전자들을 프로모터 위치들에 보충함으로써, 히스톤의 번역 후 변경을 유도하고, 이로 말미암아 유전자 발현 프로필이 변경된다(Chung et al 2011). shRNA 스크린은 스트레스에 대한 세포내 반응을 변경하는 유전자들을 동정하기 위해 인간 드러거블 게놈(human druggable genome) siRNA 라이브러리를 탐색함에 있어 산화 스트레스 유도성 세포 사멸의 시험관 내 모델에서(COPD 모델로서) 사용되었다. NIK는 이와 같은 스크린 중 만성 폐 질환에 있어서 상피 세포자살을 조정하기 위한 신규의 잠재적 치료 표적으로서 동정되는 유전자들 중 하나였다(Wixted *et a.l Toxicol. In Vitro* **2010**, *24*, 310-318).

[0009] 당뇨병 개체들은 염증과 연관된 다양한 추가 징후들에 의해 문제를 일으킬 수 있다. 이와 같은 합병증들 중 하나는 심혈관 질환으로서, 당뇨병 대동맥 조직들에서 p-NIK, p-IKK-α/β 및 p-IκB-α의 수준은 상승하는 것으로 파악된 바 있다(Bitar *et al. Life Sci.* **2010**, *86*, 844-853). 유사한 방식으로, NIK는 TRAF3이 관여하는 기작들을 통해 신장 근위세뇨관 상피 세포들의 전염증 반응들을 조절하는 것으로 파악되었다. 이는, 신장 근위세뇨관 상피에서 당뇨병 유도성 염증을 조정함에 있어 NF-κB 비정규 경로 활성화시 NIK가 담당하는 역할을 시사한다(Zhao *et al. Exp. Diabetes Res.* **2011**, 1-9). 동일한 연구 군은, NIK가 NF-κB 비정규 경로 활성화에서 중요한 역할을 담당하고, 시험관 내에서 골격근 인슐린 저항성을 유도하였음을 나타내었는데, 이는 NIK가 비만 및 2형 당뇨병에서 염증과 연관된 인슐린 저항성의 치료에 중요한 치료 표적이 될 수 있었음을 시사한다(Choudhary *et al. Endocrinology* **2011**, *152*, 3622-3627).

[0010] NF-κB는 류머티즘성 관절염(RA)에서 자가면역성 및 골 파괴 둘 다에 중요한 구성 요소이다. 기능성 NIK가 결실된 마우스는 말초 림프절, 결손 B 세포 및 T 세포, 그리고 NF-κB 리간드 자극성 파골세포형성의 손상된 수용체 활성 인자를 가지지 않는다. Aya 등(*J. Clin. Invest.* **2005**, *115*, 1848-1854)은, Nik -/- 마우스를 사용하여 염증성 관절염의 쥣과동물 모델에서의 NIK 역할을 연구하였다. 혈청 운반 관절염 모델은 예비 생성 항체들에 의해 자극되었고, 수용 개체에서는 오로지 비변형 호중구 및 보체 시스템들이 필요하였다. Nik -/- 마우스는 Nik +/+ 대조군들의 염증과 동일한 염증을 일으켰던 반면에, 이 마우스의 관절 주위 파골세포형성 및 골 침식은 상당히 줄어들었음이 관찰되었다. 이와는 반대로, Nik -/- 마우스는, 비변형 항원 제시 및 림프구 기능을 필요로 하되, 림프절의 기능은 필요로 하지 않는 항원 유도성 관절염(AIA)에 완전히 저항성이었다. 뿐만 아니라, Nik +/- 비장 세포 또는 T 세포의 Rag2 -/- 마우스로의 이식은 AIA에 대한 감수성을 부여하였던 반면에, Nik -/- 세포들의 이식은 그러하지 않았다. Nik -/- 마우스는 또한 KRN T 세포 수용체와 H-2 g7 둘 다를 발현하는 마우스에서 발생하는 관절염의 유전성 자발적 형태에 저항성이었다. 동일한 연구 군은, 기저 병태들과 염증 자극에 대한 반응 둘 다에 있어서 NIK의 구성적 활성화가 파골세포형성 및 골 재흡수를 증가시킨다는 것을 입증하기 위해, 자체의 TRAF3 결합 도메인(NT3)이 결실된 NIK의 OC-계통 발현이 동반되는 유전자 이식 마우스를 사용하였다(Yang *et al. PLoS One* **2010**, *5*, 1-9, e15383). 이로부터 상기 연구 군은, NIK는 염증성 관절염의 면역 구성 요소이자 골 파괴 구성 요소이고, 이와 같은 질병들에서 잠재적 치료 표적을 대표한다는 결론을 내리게 되었다.

[0011] T 세포들 내 NIK 수준의 조작은 치료적 가치가 있을 수 있다는 가설이 세워지기도 하였다. T 세포들 내 NIK 활성의 감소는, 정규 NF-κB 활성화의 억제제가 그러하듯이 면역계를 심각하게 망가뜨리지 않고도 자가 면역 및 이반응, 예를 들어 GVHD(이식편 대 숙주 병) 및 이식편 거부반응을 상당히 경감할 수 있다.

[0012] WO 2010/042337은, NIK 억제 활성을 가지는 신규 6-아자인돌 아미노피리미딘 유도체들을 기술한다.

[0013] WO 2009/158011은, 키나제 억제제로서의 알키닐 알코올을 기술한다.

[0014] WO 2012/123522는, 6,5-헤테로사이클릭 프로파길 알코올 화합물 및 이의 용도를 기술한다.

## *발명의 내용*

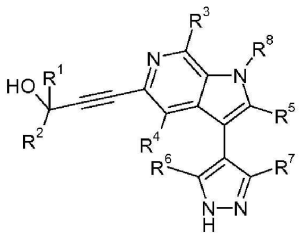
### *해결하려는 과제*

### *과제의 해결 수단*

[0015] 본 발명은 하기 화학식 I의 신규 화합물들, 이것들의 호변이성체들, 입체이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능

한 염들 및 용매화물들에 관한 것이며,

[0016] [화학식 I]



[0017]

[0018] 상기 식 중,

[0019] $R^1$은 수소; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0020] $R^2$는 수소; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되며;

[0021] $Het^1$은 티에닐, 티아졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴 및 이소티아졸릴의 군으로부터 선택되는 헤테로아릴로서, 이것들 각각은 할로겐 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있거나; 또는

[0022] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0023] $R^3$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; $C_{1-6}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬; $-OC_{1-6}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $-OC_{1-6}$ 알킬; $-NR^{3a}R^{3b}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0024] $R^{3a}$ 및 $R^{3b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되고;

[0025] $R^4$는 수소; 할로겐; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0026] $R^5$는 수소; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0027] $R^6$은 수소; 할로겐; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0028] $R^7$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; 및 $-NR^{7a}R^{7b}$의 군으로부터 선택되고;

[0029] $R^{7a}$ 및 $R^{7b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되며;

[0030] $R^8$는 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; OH, $-OC_{1-4}$ 알킬 및 $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0031] (i) 플루오로,

[0032] (ii) $Het^3$,

[0033] (iii) $Ar^1$,

[0034] (iv) $-NR^{8a}R^{8b}$,

[0035] (v) $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$,

[0036] (vi) $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

[0037] (vii) $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$,

[0038] (viii) $-NR^{8c}S(=O)_2NR^{8a}R^{8b}$,

[0039] (ix) $-NR^{8c}S(=O)_2R^{8d}$,

[0040] (x) $-OR^{8f}$,

[0041] (xi) $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

[0042] (xii) $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

[0043] (xiii) $-S(O)_2R^{8d}$, 및

[0044] (xiv) $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0045] $R^{8a}$, $R^{8b}$, $R^{8c}$ 및 $R^{8f}$는 각각 독립적으로 수소; $C_{1-6}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $-NR^{8x}R^{8y}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{2-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0046] $R^{8d}$는 $-NR^{8x}R^{8y}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 선택적으로 치환될 수 있는 $C_{1-6}$ 알킬; 및 $C_{3-6}$ 사이클로알킬의 군으로부터 선택되고;

[0047] $R^{8e}$는 $C_{1-6}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $-NR^{8x}R^{8y}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{2-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되되;

[0048] 여기서 $R^{8x}$ 및 $R^{8y}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되며;

[0049] $Ar^1$은 페닐, 티에닐, 티아졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 피라지닐의 군으로부터 선택되되, 이것들 각각은 할로겐, 시아노, $C_{1-4}$ 알킬, 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0050] $Het^2$는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0051] $Het^3$은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0052] 본 발명은 또한 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물과, 약학

적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이기도 하다.

[0053] 또한 본 발명은 약물로서 사용되기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 암, 염증성 질환, 자가면역성 질환 및 대사 질환, 예를 들어 당뇨병과 비만의 치료 또는 예방에 사용되기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다.

[0054] 구체적인 구현예에서, 본 발명은 혈액암 또는 고형 종양의 치료 또는 예방에 사용되기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다.

[0055] 구체적인 구현예에서, 상기 혈액암은 다발성 골수종, 호지킨 림프종, T 세포 백혈병, 점막 연관 림프 조직 림프종, 범발성 대 B 세포 림프종 및 외투세포 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 다른 구체적 구현예에서, 고형 종양은 췌장암, 유방암, 흑색종 및 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0056] 본 발명은 또한 암, 염증성 질환, 자가면역성 질환 및 대사 질환, 예를 들어 당뇨병과 비만의 치료 또는 예방에 추가의 약학 제제와 함께 사용됨에 있어서 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 용도에 관한 것이기도 하다.

[0057] 뿐만 아니라, 본 발명은 약학적으로 허용 가능한 담체가 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물과 친밀하게 혼합되는 것을 특징으로 하는, 본 발명에 의한 약학 조성물을 제조하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0058] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 그리고 추가의 약학 제제를 포함하고, 암, 염증성 질환, 자가면역성 질환 및 대사 질환, 예를 들어 당뇨병과 비만의 치료 또는 예방에 동시에, 별도로 또는 연속으로 사용되는, 복합 제제로서의 제품에 관한 것이기도 하다.

[0059] 추가로 본 발명은, 본원에 정의된 바와 같은 유효량의 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학 조성물 또는 복합 제제를 온혈 동물에 투여하는 단계를 포함하는, 상기 동물에서 세포 증식성 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0060] 본원에 사용된 바와 같은 용어 '할로' 또는 '할로겐'은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 나타낸다.

[0061] 본원에 사용된 바와 같은 접두사 '$C_{x-y}$'(여기서, x 및 y는 정수임)는, 소정의 기에 존재하는 탄소 원자의 수를 나타내는 것이다. 그러므로 $C_{1-6}$ 알킬기는 탄소 원자를 1 개 내지 6 개 포함하고, $C_{3-6}$ 사이클로알킬기는 탄소 원자를 3 개 내지 6 개 포함하는 등의 식이다.

[0062] 본원에서 어떤 기 또는 그 기의 일부를 나타내는데 사용된 바와 같은 용어 '$C_{1-4}$ 알킬'은 탄소 원자를 1 개 내지 4 개 가지는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸 및 t-부틸 등을 나타낸다.

[0063] 본원에서 어떤 기 또는 그 기의 일부를 나타내는데 사용된 바와 같은 용어 '$C_{1-6}$ 알킬'은 탄소 원자를 1 개 내지 6 개 가지는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼, 예를 들어 $C_{1-4}$ 알킬에 대해 정의된 기들과, n-펜틸, n-헥실 및 2-메틸부틸 등을 나타낸다.

[0064] 본원에서 어떤 기 또는 그 기의 일부를 나타내는데 사용된 바와 같은 용어 '$C_{2-6}$ 알킬'은 탄소 원자를 2 개 내지 6 개 가지는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼, 예를 들어 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, n-헥실 및 2-메틸부틸 등을 나타낸다.

[0065] 본원에서 어떤 기 또는 그 기의 일부를 나타내는데 사용된 바와 같은 용어 '$C_{3-6}$ 사이클로알킬'은 탄소 원자 3 개 내지 6 개를 가지는 환형 포화 탄화수소 라디칼, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실을 나타낸다.

[0066] 본원에서 어떤 기 또는 그 기의 일부를 나타내는데 사용된 바와 같은 용어 '치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬'이란, 1 개 또는 2 개 이상의 수소 원자가 다른 기로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 $C_{1-6}$ 알킬기를 말한다. 그러므로 상기 용어는 일치환 $C_{1-6}$ 알킬뿐만 아니라 다치환 $C_{1-6}$ 알킬도 포함한다. 치환기로 치환된 수소 원

자들이 1 개, 2 개 또는 3 개 이상 존재할 수 있으므로, 전체 또는 부분 치환된 $C_{1-6}$ 알킬은 1 개, 2 개 또는 3 개 이상의 치환기를 가질 수 있다. 치환기가, 예를 들어 플루오로인 기의 예들로서는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 플루오로에틸 및 트리플루오로에틸 등을 포함한다.

[0067] 일반적으로 용어 "치환된"이 본 발명에 사용되는 경우라면 어떠한 경우라도, 달리 지정되거나 내용으로부터 명확하지 않다면, 이는 이 "치환된"이란 용어가 사용된 표현에서 지정된 원자 또는 라디칼 상에 있는 1 개 이상의 수소, 특히 1 개 내지 4 개의 수소, 바람직하게는 1 개 내지 3 개의 수소, 더 바람직하게는 1 개의 수소가 지정된 기들로부터 선택되는 기로 치환되되, 다만 정상 원자가는 초과하지 않고, 이 치환으로 말미암아 화학적으로 안정적인 화합물, 즉 충분히 강하여 반응 혼합물로부터 유용한 순도로 분리될 때뿐만 아니라, 치료제로 제형화될 때 손상 없이 유지되는 화합물이 생성되는 것을 나타내는 의미이다.

[0068] 치환기들 및/또는 변인들의 조합들은, 오로지 이와 같은 조합들이 화학적으로 안정적인 화합물들을 이룰 때에만 허용 가능하다. "안정적인 화합물"이란, 충분히 강하여 반응 혼합물로부터 유용한 순도로 분리될뿐만아니라, 치료제로 제제화될 때 손상 없이 유지되는 화합물을 나타내는 의미이다.

[0069] 본원에 사용된 바와 같이 용어'OH, $-OC_{1-4}$ 알킬 및 $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬'이란, OH, $-OC_{1-4}$ 알킬 및 $-C_{1-4}$ 알킬OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 1 개 초과, 예를 들어 1, 2 또는 3개, 특히 1 개로 치환되거나 치환되지 않는, 본원에 정의된 바와 같은 $C_{3-6}$ 사이클로알킬기를 지칭한다.

[0070] 하나의 특정 구현예에서, 표현 "$-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬"은 "$-C_{1-4}$ 알킬OH 1 개로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬"에 한정된다.

[0071] 특정 구현예에서, 표현 "페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬"은 "페닐 1 개로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬"에 한정된다. 예를 들어 "선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬"에 사용된 바와 같이 용어 "선택적으로 치환된"이란, 달리 지정되지 않거나 또는 내용으로부터 명백하지 않은 한, 해당 기가 치환되지 않거나, 1 개 이상의 치환기, 예를 들어 1 개, 2 개 또는 3 개의 치환기로 치환됨을 의미한다.

[0072] C(O) 또는 C(=O)는 카르보닐부를 나타낸다.

[0073] $S(O)_2$ 또는 $SO_2$는 설포닐부를 나타낸다.

[0074] 용어 "$Het^x$", "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로아릴"에 의해 포함되는 치환기들은, 달리 특정되지 않은 한, 적당한 대로 임의의 가용 고리 탄소 또는 이종 원자를 통해 화학식 I의 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다.

[0075] "$Ar^1$"은, 달리 지정되지 않는한, 적당하게는 (예를 들어 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴에서) 'NH기'를 통하거나 임의의 가용 고리 탄소 원자를 통해 화학식 I의 분자의 나머지에 부착될 수 있다.

[0076] 치환기들이 화학식에 의해 나타내어질 때라면 언제든지, "---"는 어떤 치환기가 화학식 I의 분자의 나머지 부분에 부착될 때의 결합을 나타낸다.

[0077] 임의의 변인이 임의의 구조식에 2 회 이상 나타나면, 그 변인에 대한 각각의 정의는 독립적으로 내려진다.

[0078] 임의의 변인이 임의의 화학식(예를 들어, 화학식 I)에 2 회 이상 나타나면, 그 변인에 대한 각각의 정의는 독립적으로 내려진다.

[0079] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "피험체"란, 동물, 바람직하게는 포유동물(예를 들어, 고양이, 개, 영장류 또는 인간), 더 바람직하게는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이거나, 이미 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 인간을 말한다.

[0080] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료학적 유효량"이란, 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 다른 임상학자의 연구 대상이 되고 있는 조직계, 동물 또는 인간 내에서 치료중인 질병이나 질환의 증상들을 완화 또는 역전시키는 것을 비롯하여 생물학적 또는 의학적 반응을 유도해내는, 활성 화합물 또는 약학 제제의 양을 의미한다.

[0081] 용어 "조성물"은 지정된 성분들을 지정된 양으로 포함하는 물건(product) 및 지정된 성분들을 지정된 양으로 조합함으로써 직접적으로나 간접적으로 제조되는 임의의 물건을 포함하는 것으로 의도된다.

[0082] 본원에 사용된 바와 같은 용어 “치료법”은 질병의 진행을 늦추거나, 중단시키거나, 지연시키거나, 중지시킬 수 있되, 반드시 해당 질병의 모든 증상들을 완전히 없애야 하는 것은 아닌 모든 방법들을 말하는 것으로 의도된다.

[0083] 본원에 사용된 바와 같은 용어 “본 발명의 화합물들”은, 화학식 I의 화합물들, 이의 염들 및 용매화물들을 포함하는 의미를 갖는다.

[0084] 본원에 사용된 바와 같이, 오로지 실선의 형태들로만 보이고, 이어진 긁은 쐐기 형태 또는 그물망 금이 처진 쐐기 형태로는 보이지 않은 결합들을 가지거나, 또는 오로지 1 개 이상의 원자 주위로 특정 배열(예를 들어, R, S)로 배열되는 것으로 보인 임의의 화학식은, 나올 수 있는 각각의 입체이성체 또는 2 개 이상의 입체이성체들의 혼합물인 것으로 간주된다.

[0085] 이상 및 이하에서, 용어 “화학식 I의 화합물(들)”은 이 화학식 I의 화합물의 입체이성체들과 호변이성체 형태들을 포함하는 의미를 갖는다.

[0086] 이상 및 이하에서, 용어 “입체이성체들”, “입체이성체 형태” 또는 “입체화학적 이성체 형태”는 호환되어 사용되고 있다.

[0087] 본 발명은, 본 발명의 화합물들의 순수한 입체이성체 또는 입체이성체 2 개 이상의 혼합물로서의 입체이성체들 모두를 포함한다.

[0088] 거울상이성체들은 서로 겹쳐지지 않는 거울상인 입체이성체들이다. 거울상이성체들 쌍의 1:1 혼합물은 라세미체 또는 라세미 혼합물이다.

[0089] 회전장애 이성체(또는 회전장애 이성질체)는, 입체 장애가 큰 관계로 단일 결합 주위로의 회전이 제한됨으로 말미암아 특수한 공간 배치를 가지게 된 입체이성체이다. 화학식 I의 화합물들의 모든 회전장애 이성체 형태들은 본 발명의 범위안에 포함되는 것으로 의도된다.

[0090] 부분입체이성체(또는 부분입체이성질체)는 거울상이성체가 아닌(즉, 거울상으로서의 관계가 아닌) 입체이성체들이다. 만일 화합물이 이중 결합 1 개를 포함하면, 치환기들은 E 또는 Z 배열로 있을 수 있다.

[0091] 2 가의 환형 (부분) 포화 라디칼들 상 치환기들은 시스- 또는 트랜스-배열을 가질 수 있는데; 예를 들어 만일 화합물이 2치환된 사이클로알킬기를 포함하면, 치환기들은 시스 또는 트랜스 배열로 있을 수 있는 것이다.

[0092] 그러므로 본 발명은 화학적으로 가능한 경우라면 어떠한 경우라도, 거울상이성체들, 회전장애 이성체들, 부분입체이성체들, 라세미체들, E 이성체들, Z 이성체들, 시스 이성체들, 트랜스 이성체들 및 이것들의 혼합물들을 포함한다.

[0093] 이와 같은 용어들, 즉 거울상이성체, 회전장애 이성체, 부분입체이성체, 라세미체, E 이성체, Z 이성체, 시스 이성체, 트랜스 이성체 및 이것들의 혼합물과 같은 용어들 모두의 의미는 당업자에게 알려져 있다.

[0094] 절대 배열은 칸-인골드-프렐로그 시스템(Cahn-Ingold-Prelog system)에 따라서 특정된다. 비대칭 원자에서의 배열은 R 또는 S 중 어느 하나에 의해 특정된다. 절대 배열이 알려져 있지 않은 분해 입체이성체들은, 해당 입체이성체들이 편광면을 회전하는 방향에 따라서 (+) 또는 (-)로 지정될 수 있다. 예를 들어 절대 배열이 알려져 있지 않은 분해 거울상이성체들은 이 거울상이성체들이 편광면을 회전하는 방향에 따라서 (+) 또는 (-)로 지정될 수 있는 것이다.

[0095] 특정 입체이성체가 지정될 때, 이는 해당 입체이성체가 실질적으로 자유로운 경우, 즉 다른 입체이성체들의 50% 미만, 바람직하게는 20% 미만, 더 바람직하게는 10% 미만, 훨씬 더 바람직하게는 5% 미만, 특히 2% 미만, 그리고 가장 바람직하게는 1% 미만과 연관되어 있음을 의미한다. 그러므로 화학식 I의 화합물이, 예를 들어 (R)로서 지정될 때, 이는 해당 화합물이 실질적으로 (S) 이성체로서는 존재하지 않음을 의미하고; 화학식 I의 화합물이, 예를 들어 E로서 지정될 때, 이는 해당 화합물이 실질적으로 Z 이성체로서는 존재하지 않음을 의미하며; 화학식 I의 화합물이, 예를 들어 시스로서 지정될 때, 이는 해당 화합물이 실질적으로 트랜스 이성체로서는 존재하지 않음을 의미한다.

[0096] 화학식 I에 의한 화합물들 중 일부는 또한 자체의 호변이성체 형태로서 존재할 수도 있다. 이와 같은 형태들은, 상기 화학식 I에 명확하게 나타내어지지는 않았지만, 그것이 존재하는 한 본 발명의 범위내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0097] 이하에서, 단일 화합물은 입체이성체 형태 및 호변이성체 형태 둘다로서 존재할 수 있다.

[0098] 본 발명은 특히

[0099] $R^1$이 수소; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0100] $R^2$는 수소; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되며;

[0101] $Het^1$은 티에닐, 티아졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴 및 이소티아졸릴의 군으로부터 선택되는 헤테로아릴로서, 이것들 각각은 할로겐 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있거나; 또는

[0102] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0103] $R^3$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-6}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬; $-OC_{1-6}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $-OC_{1-6}$ 알킬; 그리고 $-NR^{3a}R^{3b}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0104] $R^{3a}$ 및 $R^{3b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되고;

[0105] $R^4$는 수소; 할로겐; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0106] $R^5$는 수소; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0107] $R^6$은 수소; 할로겐; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0108] $R^7$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; 및 $-NR^{7a}R^{7b}$의 군으로부터 선택되되;

[0109] $R^{7a}$ 및 $R^{7b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되며;

[0110] $R^8$는 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; OH, $-OC_{1-4}$ 알킬 및 $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0111] (i) 플루오로,

[0112] (ii) $Het^3$,

[0113] (iii) $Ar^1$,

[0114] (iv) $-NR^{8a}R^{8b}$,

[0115] (v) $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$,

[0116] (vi) $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

[0117] (vii) $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$,

[0118] (viii) $-NR^{8c}S(=O)_2NR^{8a}R^{8b}$,

[0119] (ix) $-NR^{8c}S(=O)_2R^{8d}$,

[0120] (x) $-OR^{8f}$,

[0121] (xi) $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

[0122] (xii) $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

[0123] (xiii) $-S(O)_2R^{8d}$, 및

[0124] (xiv) $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0125] $R^{8a}$, $R^{8b}$, $R^{8c}$ 및 $R^{8f}$는 각각 독립적으로 수소; $C_{1-6}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $-NR^{8x}R^{8y}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{2-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0126] $R^{8d}$는 $-NR^{8x}R^{8y}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 선택적으로 치환될 수 있는 $C_{1-6}$ 알킬; 및 $C_{3-6}$ 사이클로알킬의 군으로부터 선택되고;

[0127] $R^{8e}$는 $C_{1-6}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $-NR^{8x}R^{8y}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{2-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되되;

[0128] 여기서 $R^{8x}$ 및 $R^{8y}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되며;

[0129] $Ar^1$은 페닐, 티에닐, 티아졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 피라지닐의 군으로부터 선택되되, 이것들 각각은 할로겐, 시아노, $C_{1-4}$ 알킬, 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0130] $Het^2$는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0131] $Het^3$은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 선택적으로 치환될 수 있는, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물들, 이것들의 호변이성체들, 입체이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들에 관한 것이다.

[0132] 본 발명은 특히

[0133] $R^1$이 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0134] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬이거나; 또는

[0135] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하며;

[0136] $R^3$은 수소, 할로겐, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, $C_{1-6}$ 알킬, 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0137] $R^4$는 수소 및 할로겐의 군으로부터 선택되며;

[0138] $R^5$는 수소, 시아노, $C_{1-4}$ 알킬, 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0139] $R^6$은 수소 및 할로겐의 군으로부터 선택되며;

[0140] $R^7$은 수소, 할로겐, 시아노, $C_{1-4}$ 알킬, 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬 및 $-NR^{7a}R^{7b}$의 군으로부터 선택되되;

[0141] $R^{7a}$는 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0142] $R^{7b}$는 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0143] $R^8$는 수소; $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; OH, $-OC_{1-4}$ 알킬 및 $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0144] (i) 플루오로,

[0145] (ii) $Het^3$,

[0146] (iv) $-NR^{8a}R^{8b}$, 및

[0147] (x) $-OR^{8f}$

[0148] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0149] $R^{8a}$, $R^{8b}$ 및 $R^{8f}$는 각각 독립적으로 수소; $C_{1-6}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $-NR^{8x}R^{8y}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{2-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0150] $Het^2$는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0151] $Het^3$은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있는, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물들, 이것들의 호변이성체들, 입체이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들에 관한 것이다.

[0152] 본 발명은

[0153] $R^1$이 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0154] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬이거나; 또는

[0155] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하며;

[0156] $R^3$은 수소, 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬, 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0157] $R^4$는 수소 및 할로겐의 군으로부터 선택되며;

[0158] $R^5$는 수소, 시아노, $C_{1-4}$ 알킬, 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0159] $R^6$은 수소 및 할로겐의 군으로부터 선택되며;

[0160] $R^7$은 수소, 할로겐, 시아노, $C_{1-4}$ 알킬, 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬 및 $-NR^{7a}R^{7b}$의 군으로부터 선택되되;

[0161] $R^{7a}$는 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0162] $R^{7b}$는 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0163] $R^8$는 수소; $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; OH, $-OC_{1-4}$ 알킬 및 $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0164] (i) 플루오로,

[0165] (ii) $Het^3$,

[0166] (iv) $-NR^{8a}R^{8b}$, 및

[0167] (x) $-OR^{8f}$

[0168] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0169] $R^{8a}$, $R^{8b}$ 및 $R^{8f}$는 각각 독립적으로 수소; $C_{1-6}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $-NR^{8x}R^{8y}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{2-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0170] $Het^2$는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0171] $Het^3$은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 선택적으로 치환될 수 있는, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물들, 이것들의 호변이성체들, 입체이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들에 관한 것이다.

[0172] 본 발명은 특히

[0173] $R^1$이 수소; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0174] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되며;

[0175] $Het^1$은 티에닐, 티아졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴 및 이소티아졸릴의 군으로부터 선택되는 헤테로아릴로서, 이것들 각각은 할로겐 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있거나; 또는

[0176] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0177] $R^3$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; $C_{1-6}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬;

$-OC_{1-6}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $-OC_{1-6}$ 알킬; 그리고 $-NR^{3a}R^{3b}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0178] $R^{3a}$ 및 $R^{3b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되고;

[0179] $R^4$는 수소; 할로겐; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0180] $R^5$는 수소; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0181] $R^6$은 수소; 할로겐; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0182] $R^7$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; 및 $-NR^{7a}R^{7b}$의 군으로부터 선택되되;

[0183] $R^{7a}$ 및 $R^{7b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되며;

[0184] $R^8$는 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; OH, $-OC_{1-4}$ 알킬 및 $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0185] (i) 플루오로,

[0186] (ii) $Het^3$,

[0187] (iii) $Ar^1$,

[0188] (x) $-OR^{8f}$

[0189] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0190] $R^{8f}$는 수소; $C_{1-6}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $-NR^{8x}R^{8y}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{2-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0191] $Ar^1$은 페닐, 티에닐, 티아졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 피라지닐의 군으로부터 선택되되, 이것들 각각은 할로겐, 시아노, $C_{1-4}$ 알킬, 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0192] $Het^2$는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0193] $Het^3$은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있는, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물들, 이것들의 호변이성체들, 입체이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들에 관한 것이다.

[0194] 본 발명은 특히

[0195] $R^1$이 수소; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0196] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되며;

[0197] $Het^1$은 티에닐, 티아졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴 및 이소티아졸릴의 군으로부터 선택되는 헤테로아릴로서, 이것들 각각은 할로겐 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있거나; 또는

[0198] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0199] $R^3$은 수소 및 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0200] $R^4$는 수소; 할로겐; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0201] $R^5$는 수소 및 시아노의 군으로부터 선택되며;

[0202] $R^6$은 수소이고;

[0203] $R^7$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; 및 $-NR^{7a}R^{7b}$의 군으로부터 선택되되;

[0204] $R^{7a}$ 및 $R^{7b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되며;

[0205] $R^8$는 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; OH, $-OC_{1-4}$ 알킬 및 $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0206] (i) 플루오로,

[0207] (ii) $Het^3$,

[0208] (iii) $Ar^1$,

[0209] (x) $-OR^{8f}$

[0210] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0211] $R^{8f}$는 수소 및 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0212] $Ar^1$은 페닐이고;

[0213] $Het^2$는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0214] $Het^3$은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있는, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물들,

이것들의 호변이성체들, 입체이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들에 관한 것이다.

[0215] 본 발명은 특히

[0216] $R^1$이 수소; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0217] $R^2$는 수소; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되며;

[0218] $Het^1$은 티에닐, 티아졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴 및 이소티아졸릴의 군으로부터 선택되는 헤테로아릴로서, 이것들 각각은 할로겐 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있거나; 또는

[0219] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0220] $R^3$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; $C_{1-6}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬; $-OC_{1-6}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $-OC_{1-6}$ 알킬; 그리고 $-NR^{3a}R^{3b}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0221] $R^{3a}$ 및 $R^{3b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되고;

[0222] $R^4$는 수소; 할로겐; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0223] $R^5$는 수소; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0224] $R^6$은 수소; 할로겐; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0225] $R^7$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0226] $R^8$는 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0227] (i) 플루오로,

[0228] (ii) $Het^3$,

[0229] (iii) $Ar^1$, 및

[0230] (x) $-OR^{8f}$

[0231] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0232] $R^{8f}$는 $C_{1-6}$ 알킬이며;

[0233] $Ar^1$은 페닐이고;

[0234] $Het^2$는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0235] $Het^3$은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐 및 아제티디닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있는, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물들, 이것들의 호변이성체들, 입체이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들에 관한 것이다.

[0236] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0237] $R^1$이 $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0238] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되며;

[0239] $Het^1$은 티에닐, 티아졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴 및 이소티아졸릴의 군으로부터 선택되는 헤테로아릴로서, 이것들 각각은 할로겐 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있거나; 또는

[0240] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0241] $R^3$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-6}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬; 그리고 $-NR^{3a}R^{3b}$, $-OH$ 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0242] $R^{3a}$ 및 $R^{3b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되고;

[0243] $R^4$는 수소; 할로겐; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0244] $R^5$는 수소; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0245] $R^6$은 수소; 할로겐; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0246] $R^7$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; 및 $-NR^{7a}R^{7b}$의 군으로부터 선택되되;

[0247] $R^{7a}$ 및 $R^{7b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되고;

[0248] $R^8$는 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; OH, $-OC_{1-4}$ 알킬 및 $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0249] (i) 플루오로,

[0250] (ii) $Het^3$,

[0251] (iii) $Ar^1$,

[0252] (x) $-OR^{8f}$

[0253] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0254] $R^{8f}$는 수소; $C_{1-6}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{2-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되되;

[0255] 여기서 $R^{8x}$ 및 $R^{8y}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되며;

[0256] $Ar^1$은 할로겐, 시아노, $C_{1-4}$ 알킬, 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환된 페닐이고;

[0257] $Het^2$는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0258] $Het^3$은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬, 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 선택적으로 치환될 수 있는, 화학식 I의 신규 화합물들, 이것들의 호변이성체들, 입체이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들에 관한 것이다.

[0259] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0260] $R^1$이 $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0261] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되며;

[0262] $Het^1$은 할로겐 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환된 티아졸릴의 군으로부터 선택되는 헤테로아릴이거나; 또는

[0263] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0264] $R^3$은 수소이며;

[0265] $R^4$는 수소이고;

[0266] $R^5$는 수소이며;

[0267] $R^6$은 수소이고;

[0268] $R^7$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; 및 $-NR^{7a}R^{7b}$의 군으로부터 선택되되;

[0269] $R^{7a}$ 및 $R^{7b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되고;

[0270] $R^8$는 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; OH, $-OC_{1-4}$ 알킬 및 $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0271] (i) 플루오로,

[0272] (ii) $Het^3$,

[0273] (iii) $Ar^1$,

[0274] (x) $-OR^{8f}$

[0275] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0276] $R^{8f}$는 수소; $C_{1-6}$ 알킬; 및 $-NR^{8x}R^{8y}$, -OH 및 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 치환된 $C_{2-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되되;

[0277] 여기서 $R^{8x}$ 및 $R^{8y}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되며;

[0278] $Ar^1$은 페닐이고;

[0279] $Het^2$는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0280] $Het^3$은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬, 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 선택적으로 치환될 수 있는, 화학식 I의 신규 화합물들, 이것들의 호변이성체들, 입체이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들에 관한 것이다.

[0281] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0282] $R^1$이 수소; 및 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0283] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되며;

[0284] $Het^1$은 티아졸릴 및 이속사졸릴의 군으로부터 선택되는 헤테로아릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있거나; 또는

[0285] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0286] $R^3$은 수소 및 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0287] $R^4$는 수소이고;

[0288] $R^5$는 수소 및 시아노의 군으로부터 선택되며;

[0289] $R^6$은 수소이고;

[0290] $R^7$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 $-NR^{7a}R^{7b}$의 군으로부터 선택되되;

[0291] $R^{7a}$ 및 $R^{7b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되고;

[0292] $R^8$는 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0293] (i) 플루오로,

[0294] (ii) $Het^3$,

[0295] (iii) $Ar^1$,

[0296] (x) $-OR^{8f}$

[0297] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0298] $R^{8f}$는 수소 및 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0299] $Ar^1$은 페닐이고;

[0300] $Het^2$는 피페리디닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0301] $Het^3$은 테트라하이드로푸라닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴인, 화학식 I의 신규 화합물들, 이것들의 호변이성체들, 입체이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들에 관한 것이다.

[0302] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0303] $R^1$이 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0304] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되며;

[0305] $Het^1$은 티아졸릴이거나; 또는

[0306] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0307] $R^3$은 수소이며;

[0308] $R^4$는 수소이고;

[0309] $R^5$는 수소이며;

[0310] $R^6$은 수소이고;

[0311] $R^7$은 수소; 시아노; 아미노; 및 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0312] $R^8$는 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0313] (i) 플루오로,

[0314] (ii) $Het^3$,

[0315] (iii) $Ar^1$, 및

[0316] (x) $-OR^{8f}$

[0317] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0318] $R^{8f}$는 수소 및 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0319] $Ar^1$은 페닐이고;

[0320] $Het^2$는 아제티디닐 및 피페리디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬 1 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0321] $Het^3$은 테트라하이드로푸라닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴인, 화학식 I의 신규 화합물들,

이것들의 호변이성체들, 입체이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들에 관한 것이다.

[0322] 본 발명의 다른 구현예는 다음과 같은 제한들 중 1 개 이상, 바람직하게는 전부가 적용되는 화학식 I의 화합물들 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다:

[0323] (a) $R^1$은 수소; 및 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0324] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되거나; 또는

[0325] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0326] (b) $Het^1$은 티아졸릴 및 이속사졸릴의 군으로부터 선택되는 헤테로아릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0327] (c) $R^3$은 수소 및 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0328] (d) $R^4$는 수소이며;

[0329] (e) $R^5$는 수소 및 시아노의 군으로부터 선택되고;

[0330] (f) $R^6$은 수소이며;

[0331] (g) $R^7$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 $-NR^{7a}R^{7b}$의 군으로부터 선택되되; 여기서 $R^{7a}$ 및 $R^{7b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되며;

[0332] (h) $R^8$은 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고 플루오로, $Het^3$, $Ar^1$ 및 $-OR^{8f}$의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0333] (i) $R^{8f}$는 수소 및 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0334] (j) $Ar^1$은 페닐이고;

[0335] (k) $Het^2$는 피페리디닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0336] (l) $Het^3$은 테트라하이드로푸라닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴임.

[0337] 본 발명의 다른 구현예는 다음과 같은 제한들 중 1 개 이상, 바람직하게는 전부가 적용되는 화학식 I의 화합물들 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다:

[0338] (a) $R^1$은 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0339] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되거나; 또는

[0340] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0341] (b) $Het^1$은 티아졸릴이며;

[0342] (c) $R^3$은 수소이고;

[0343] (d) $R^4$는 수소이며;

[0344] (e) $R^5$는 수소이고;

[0345] (f) $R^6$은 수소이며;

[0346] (g) $R^7$은 수소; 시아노; 아미노; 및 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0347] (h) $R^8$은 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고 플루오로, $Het^3$, $Ar^1$ 및 $-OR^{8f}$의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0348] (i) $R^{8f}$는 수소 및 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0349] (j) $Ar^1$은 페닐의 군으로부터 선택되며;

[0350] (k) $Het^2$는 아제티디닐 및 피페리디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬 1 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0351] (l) $Het^3$은 테트라하이드로푸라닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴임.

[0352] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0353] $R^1$이 메틸이고;

[0354] $R^2$는 메틸 및 티아졸-2-일의 군으로부터 선택되거나; 또는

[0355] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_5$ 사이클로알킬을 형성하며;

[0356] $R^3$은 수소이고;

[0357] $R^4$는 수소이며;

[0358] $R^5$는 수소이고;

[0359] $R^6$은 수소이며;

[0360] $R^7$은 수소; 시아노; 아미노; 및 메틸의 군으로부터 선택되고;

[0361] $R^8$은 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-4}$ 알킬; $Het^2$; $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0362] (i) 플루오로,

[0363] (ii) $Het^3$,

[0364] (iii) $Ar^1$, 및

[0365] (x) $-OR^{8f}$

[0366] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0367] $R^{8f}$는 수소 및 메틸의 군으로부터 선택되며;

[0368] $Ar^1$은 페닐의 군으로부터 선택되고;

[0369] $Het^2$는 3-아제티디닐 및 4-피페리디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬 1 개로 선택적으로 치환될 수 있으며; 특히 $Het^2$는 3-아제티디닐 및 4-피페리디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환되며;

[0370] $Het^3$은 테트라하이드로푸란-3-일 및 3-옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴인, 화학식 I의 신규 화합물들, 이것들의 호변이성체들, 입체 이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들에 관한 것이다.

[0371] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0372] $R^1$은 $C_{1-4}$ 알킬; 특히 메틸이고;

[0373] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬; 특히 메틸이며;

[0374] $R^3$은 수소이고;

[0375] $R^4$는 수소이며;

[0376] $R^5$는 수소이고;

[0377] $R^6$은 수소이며;

[0378] $R^7$은 수소이고;

[0379] $R^8$은 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0380] (i) 플루오로,

[0381] (iii) $Ar^1$, 및

[0382] (x) $-OR^{8f}$

[0383] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0384] $R^{8f}$는 수소 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되며;

[0385] $Ar^1$은 페닐인, 화학식 I의 신규 화합물들, 이것들의 호변이성체들, 입체 이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들에 관한 것이다.

[0386] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0387] $R^6$은 수소; 할로겐; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0388] $R^7$은 수소이거나; 또는

[0389] $R^6$은 수소이고;

[0390] $R^7$은 수소, 시아노, 아미노 및 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한

것이다.

[0391] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0392] $R^6$은 수소; 할로겐; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0393] $R^7$은 수소이거나; 또는

[0394] $R^6$은 수소이고;

[0395] $R^7$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; 및 $-NR^{7a}R^{7b}$의 군으로부터 선택되되;

[0396] 여기서 $R^{7a}$ 및 $R^{7b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0397] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0398] $R^1$은 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0399] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되되; 여기서

[0400] $Het^1$은 티아졸릴, 피라졸릴 및 이미다졸릴의 군으로부터 선택되는 헤테로아릴; 특히 티아졸릴이거나; 또는

[0401] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬기를 형성하며;

[0402] $R^3$은 수소이고;

[0403] $R^4$는 수소이며;

[0404] $R^5$는 수소이고;

[0405] $R^6$은 수소이며;

[0406] $R^7$은 수소, 시아노, 아미노 및 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0407] $R^8$은 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0408] (i) 플루오로,

[0409] (ii) $Het^3$,

[0410] (iii) $Ar^1$, 및

[0411] (x) $-OR^{8f}$

[0412] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0413] $R^{8f}$는 수소 및 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0414] $Ar^1$은 페닐이고;

[0415] $Het^2$는 아제티디닐 및 피페리디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로

서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬 1 개로 선택적으로 치환 수 있으며;

[0416] $Het^3$은 테트라하이드로푸라닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 선택적으로 치환될 수 있는, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0417] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0418] $R^1$은 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0419] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되되; 여기서

[0420] $Het^1$은 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴 및 이미다졸릴의 군으로부터 선택되는 헤테로아릴로서; 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있거나; 또는

[0421] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬기를 형성하며;

[0422] $R^3$은 수소, $C_{1-6}$ 알킬 또는 $C_{3-6}$ 사이클로알킬이고;

[0423] $R^4$는 수소이며;

[0424] $R^5$는 수소이고;

[0425] $R^6$은 수소이며;

[0426] $R^7$은 수소, 할로겐, 시아노, $C_{1-4}$ 알킬 및 $-NR^{7a}R^{7b}$의 군으로부터 선택되고;

[0427] $R^{7a}$ 및 $R^{7b}$는 각각 독립적으로 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되며;

[0428] $R^8$은 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0429] (i) 플루오로,

[0430] (ii) $Het^3$,

[0431] (iii) $Ar^1$, 및

[0432] (x) $-OR^{8f}$

[0433] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0434] $R^{8f}$는 수소 및 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0435] $Ar^1$은 페닐이고;

[0436] $Het^2$는 아제티디닐 및 피페리디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 그리고 $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환 수 있으며;

[0437] $Het^3$은 테트라하이드로푸라닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 개로 선택적으로 치환될 수 있는, 화학식 I의 신규 화합물들, 이것들의

호변이성체들, 입체이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들에 관한 것이다.

[0438] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0439] $R^1$은 $C_{1-4}$ 알킬; 특히 메틸이고;

[0440] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬; 특히 메틸이며;

[0441] $R^7$은 수소이고;

[0442] $R^8$은 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0443] (i) 플루오로,

[0444] (iii) $Ar^1$, 및

[0445] (x) $-OR^{8f}$

[0446] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0447] 하나의 구현예에서, 본 발명은 $R^2$가 $C_{1-4}$ 알킬 및 티아졸릴, 특히 메틸 및 티아졸릴의 군으로부터 선택되거나; 더욱 특히 티아졸릴인, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0448] 하나의 구현예에서, 본 발명은 $R^2$가 메틸인 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 언급된 이것들의 임의의 하위군에 관한 것이다.

[0449] 하나의 구현예에서, 본 발명은 $R^1$은 수소; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고; $R^2$는 수소; $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 언급된 이것들의 임의의 하위군에 관한 것이다.

[0450] 하나의 구현예에서, 본 발명은 $R^1$이 $C_{1-4}$ 알킬이고; $R^2$가 $C_{1-4}$ 알킬 및 $Het^1$의 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0451] 하나의 구현예에서, 본 발명은 $R^1$이 $C_{1-4}$ 알킬이고; $R^2$가 $C_{1-4}$ 알킬 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되거나; 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬기를 형성하는, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0452] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0453] $R^1$이 $C_{1-4}$ 알킬, 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0454] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬; 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되거나; 또는

[0455] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하는, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0456] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0457] $R^1$이 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0458] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되거나; 또는

[0459] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하는, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0460] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0461] $R^1$이 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0462] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0463] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0464] $R^1$ 및 $R^2$가 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하는, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0465] 하나의 구현예에서, 본 발명은 $R^1$은 $C_{1-4}$ 알킬이고; $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되거나; 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하는 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 언급된 이것들의 임의의 하위군에 관한 것이다.

[0466] 하나의 구현예에서, 본 발명은 $R^3$가 수소이고; $R^4$는 수소이며; $R^5$는 수소이고; $R^6$은 수소인, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0467] 하나의 구현예에서, 본 발명은 $R^3$이 수소이고; $R^4$는 수소이며; $R^5$는 수소이고; $R^6$은 수소이며; $R^7$은 수소인 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 언급된 이것들의 임의의 하위군에 관한 것이다.

[0468] 하나의 구현예에서, 본 발명은 $R^1$이 메틸이고; $R^2$는 메틸이며; $R^3$은 수소이고; $R^4$는 수소이며; $R^5$는 수소이고; $R^6$은 수소이며; $R^7$은 수소인 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0469] 하나의 구현예에서, 본 발명은 $Ar^1$이 페닐인 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0470] 하나의 구현예에서, 본 발명은 $R^7$이 $-NR^{7a}R^{7b}$ 이외의 것인, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0471] 하나의 구현예에서, 본 발명은 $R^7$이 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0472] 하나의 구현예에서, 본 발명은 $R^6$가 수소이고; $R^7$은 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며; 특히 $R^6$가 수소이고; $R^7$은 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0473] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0474] $Het^1$이 할로겐 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환된 티아졸릴이고;

[0475] $Ar^1$은 할로겐, 시아노, $C_{1-4}$ 알킬, 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0476] $Het^2$는 아제티디닐 및 피페리디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬 1 개로 선택적으로 치환될 수 있고; 특히 $Het^2$는 아제티디닐 및 피페리디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환되고;

[0477] $Het^3$ 는 테트라하이드로푸라닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되되, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬로 선택적으로 치환될 수 있는, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0478] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0479] $Het^1$이 티아졸릴이고;

[0480] $Ar^1$은 페닐이며;

[0481] $Het^2$는 아제티디닐 및 피페리디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬 1 개로 선택적으로 치환될 수 있고; 특히 $Het^2$는 아제티디닐 및 피페리디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환되고;

[0482] $Het^3$ 는 테트라하이드로푸라닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0483] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0484] $Het^1$이 할로겐 및 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환된 티아졸릴이고;

[0485] $Ar^1$은 할로겐, 시아노, $C_{1-4}$ 알킬, 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, 및 플루오로

치환기 1 개 이상으로 치환된 $-OC_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환된 페닐이며;

[0486] $Het^2$는 피롤리디닐, 아제티디닐 및 피페리디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및 $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있고; 특히 $Het^2$는 피롤리디닐, 아제티디닐 및 피페리디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및 $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 치환되고;

[0487] $Het^3$은 테트라하이드로푸라닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택되되, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬로 선택적으로 치환될 수 있는, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0488] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0489] $Het^1$이 티아졸릴 또는 이속사졸릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0490] $Ar^1$은 페닐이며;

[0491] $Het^2$는 피롤리디닐, 아제티디닐 및 피페리디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및 $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있고; 특히 $Het^2$는 피롤리디닐, 아제티디닐 및 피페리디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및 $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 치환되고;

[0492] $Het^3$은 테트라하이드로푸라닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0493] 하나의 구현예에서, 본 발명은 $R^7$이 수소, 할로겐, 시아노, 아미노 또는 $C_{1-4}$ 알킬인, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0494] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0495] $R^1$이 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0496] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되며;

[0497] $Het^1$은 $C_{1-4}$ 알킬 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있는 이속사졸릴이고;

[0498] $R^7$은 수소; 할로겐; 및 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며; 바람직하게 $R^7$은 수소이며;

[0499] $R^8$은 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0500] (i) 플루오로,

[0501] (ii) $Het^3$,

[0502] (iii) $Ar^1$,

[0503] (x) $-OR^{8f}$

[0504] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0505] $R^{8f}$는 $C_{1-6}$ 알킬이며;

[0506] $Ar^1$은 페닐이고;

[0507] $Het^2$는 피페리디닐 및 피롤리디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0508] $Het^3$은 테트라하이드로푸라닐인, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0509] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0510] $R^1$은 수소 및 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0511] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되며;

[0512] $Het^1$은 $C_{1-4}$ 알킬 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있는 이속사졸릴이고;

[0513] $R^7$은 수소; 할로겐; 및 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되며; 바람직하게 $R^7$은 수소이며;

[0514] $R^8$은 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0515] (i) 플루오로,

[0516] (iii) $Ar^1$

[0517] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0518] $Ar^1$은 페닐이며;

[0519] $Het^2$는 피페리디닐 및 피롤리디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있는, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0520] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0521] $R^1$이 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0522] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되며;

[0523] $Het^1$은 티아졸릴 및 이속사졸릴의 군으로부터 선택되는 헤테로아릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있거나; 또는

[0524] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0525] $R^3$은 수소이며;

[0526] $R^4$는 수소이고;

[0527] $R^5$는 수소이며;

[0528] $R^6$은 수소이고;

[0529] $R^7$은 수소이며;

[0530] $R^8$는 OH 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬, $Het^2$ 및 수소의 군으로부터 선택되고;

[0531] $Het^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 $C_{3-6}$ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 치환된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 피페리디닐인, 화학식 I의 신규 화합물들, 이것들의 호변이성체들, 입체이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들에 관한 것이다.

[0532] 본 발명의 다른 구현예는 다음과 같은 제한들 중 1 개 이상, 바람직하게는 전부가 적용되는 화학식 I의 화합물들 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다:

[0533] (a) $R^1$은 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0534] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되거나; 또는

[0535] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0536] (b) $Het^1$은 티아졸릴 및 이속사졸릴의 군으로부터 선택되는 헤테로아릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있으며;

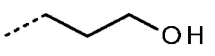
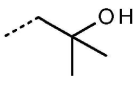
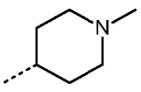
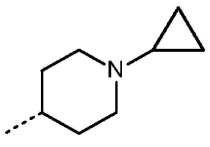
[0537] (c) $R^3$은 수소이고;

[0538] (d) $R^4$는 수소이며;

[0539] (e) $R^5$는 수소이고;

[0540] (f) $R^6$은 수소이며;

[0541] (g) $R^7$은 수소이고;

[0542] (h) $R^8$은 OH 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬, $Het^2$ 및 수소의 군으로부터 선택되며; 특히 $R^8$은 수소, $-CH_2CH_3$, , , , 및 로부터 선택되며;

[0543] (i) $Het^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 $C_{3-6}$ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 치환된, 임의의 가용 탄소 원자를 통해 결합된 피페리디닐임.

[0544] 하나의 구현예에서,

[0545] $R^8$이 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; OH, $-OC_{1-4}$ 알킬 및 $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; (ii) $Het^3$ 및 (iii) $Ar^1$의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로

치환된 $C_{1-6}$ 알킬; 및

[0546] (i) 플루오로,

[0547] (iv) $-NR^{8a}R^{8b}$,

[0548] (v) $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$,

[0549] (vi) $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

[0550] (vii) $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$,

[0551] (viii) $-NR^{8c}S(=O)_2NR^{8a}R^{8b}$,

[0552] (ix) $-NR^{8c}S(=O)_2R^{8d}$,

[0553] (x) $-OR^{8f}$,

[0554] (xi) $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

[0555] (xii) $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

[0556] (xiii) $-S(O)_2R^{8d}$, 및

[0557] (xiv) $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$

[0558] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{2-6}$ 알킬의 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0559] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0560] $R^8$이 수소; 페닐로 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; $Het^3$ 및 $Ar^1$의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬; 그리고 플루오로 및 $-OR^{8f}$의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{2-6}$ 알킬의 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0561] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0562] $R^7$이 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0563] $R^8$은 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; $-C_{1-4}$ 알킬OH로 선택적으로 치환된 $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0564] (i) 플루오로,

[0565] (ii) $Het^3$,

[0566] (iii) $Ar^1$,

[0567] (x) $-OR^{8f}$

[0568] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0569] $R^{8f}$는 $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0570] $Ar^1$은 페닐이며;

[0571] $Het^2$는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통하여 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0572] $Het^3$은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐 및 아제티디닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있는, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0573] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0574] $R^7$이 수소; 할로겐; 시아노; $C_{1-4}$ 알킬; 및 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0575] $R^8$은 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0576] (i) 플루오로,

[0577] (ii) $Het^3$,

[0578] (iii) $Ar^1$,

[0579] (x) $-OR^{8f}$

[0580] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0581] $R^{8f}$는 $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0582] $Ar^1$은 페닐이며;

[0583] $Het^2$는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐 및 옥세타닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통하여 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0584] $Het^3$은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐 및 아제티디닐의 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 플루오로, $C_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬 1 개로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있는, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0585] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0586] $R^7$이 수소; 할로겐; 시아노; 및 $C_{1-4}$ 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0587] $R^8$은 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $Het^2$; $C_{3-6}$ 사이클로알킬; 그리고

[0588] (i) 플루오로,

[0589] (ii) $Het^3$,

[0590] (iii) $Ar^1$,

[0591] (x) $-OR^{8f}$

[0592] 의 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 이상으로 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬의 군으로부터 선택되며;

[0593] $R^{8f}$는 $C_{1-6}$ 알킬이고;

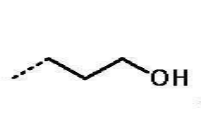
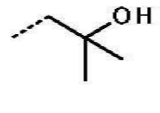
[0594] $Ar^1$은 페닐이며;

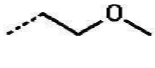
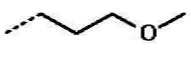
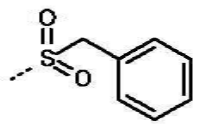
[0595] $Het^2$는 피페리디닐 및 피롤리디닐의 군으로부터 선택된, 임의의 가용 탄소 원자를 통하여 결합된 헤테로사이클릴로서, 이것들 각각은 $C_{1-4}$ 알킬, $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 그리고 플루오로 치환기 1 개 이상으로 치환된 $C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1 개 또는 2 개로 선택적으로 치환될 수 있고;

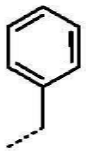
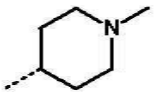
[0596] $Het^3$은 테트라하이드로푸라닐인, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

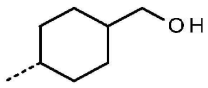
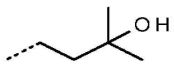
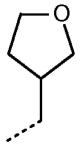
[0597] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0598] $R^8$이 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2-CH(CH_3)_2$,

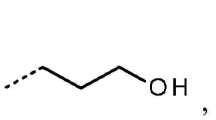
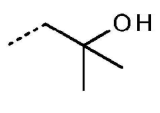
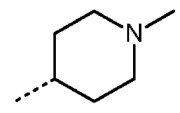



및 로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다. 더욱 특히 $R^8$은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$,

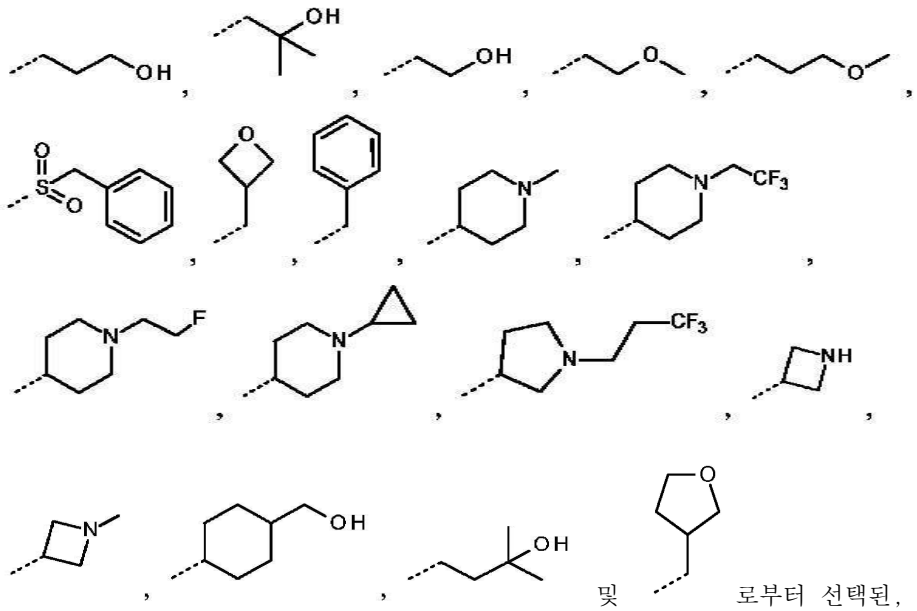




및 로부터 선택된다.

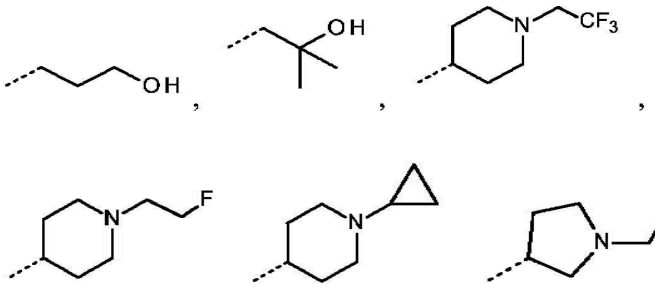
[0599] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0600] $R^8$이 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$,

$-S(=O)_2-CH_2-CH(CH_3)_2$,



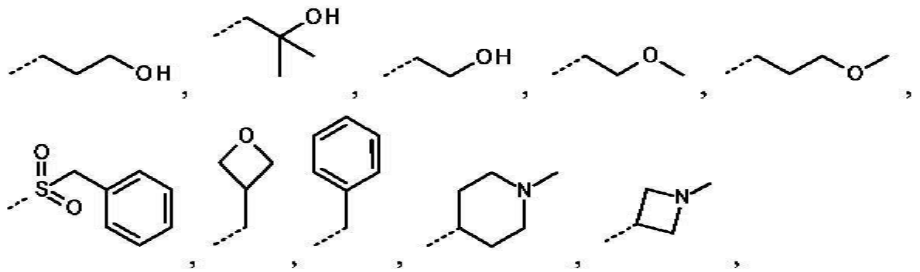
로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다. 더욱 특히 $R^8$은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$,



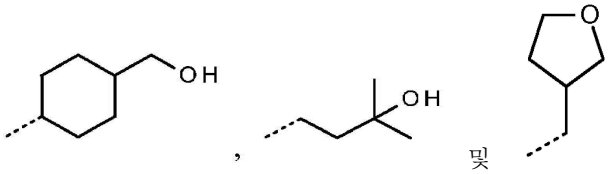
[0601] 로부터 선택된다.

[0602] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0603] $R^8$이 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$,



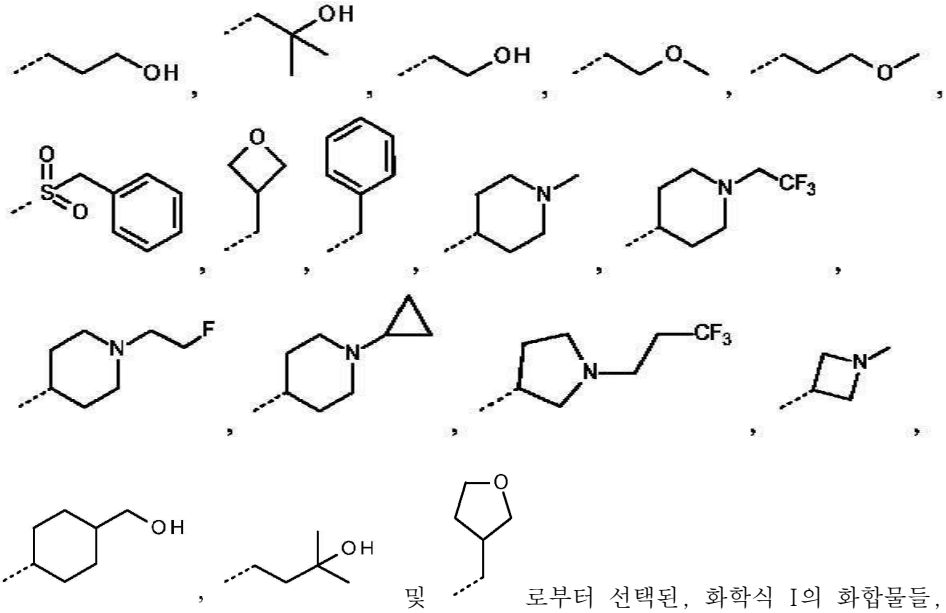
$-S(=O)_2-CH_2-CH(CH_3)_2$,



로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0604] 하나의 구현예에서, 본 발명은

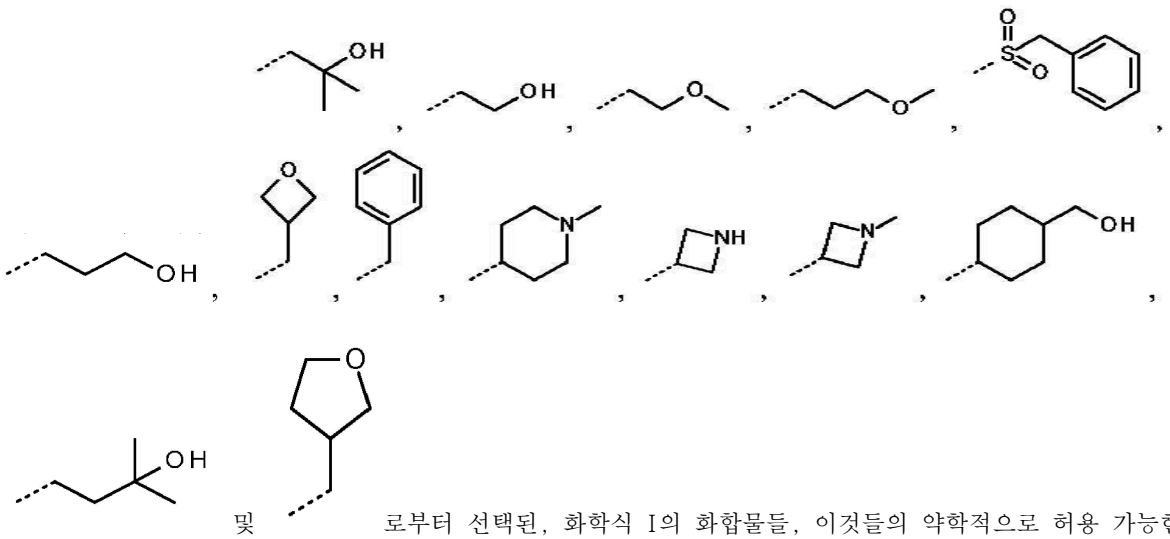
[0605] $R^8$이 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2-CH(CH_3)_2$,



로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0606] 하나의 구현예에서, 본 발명은

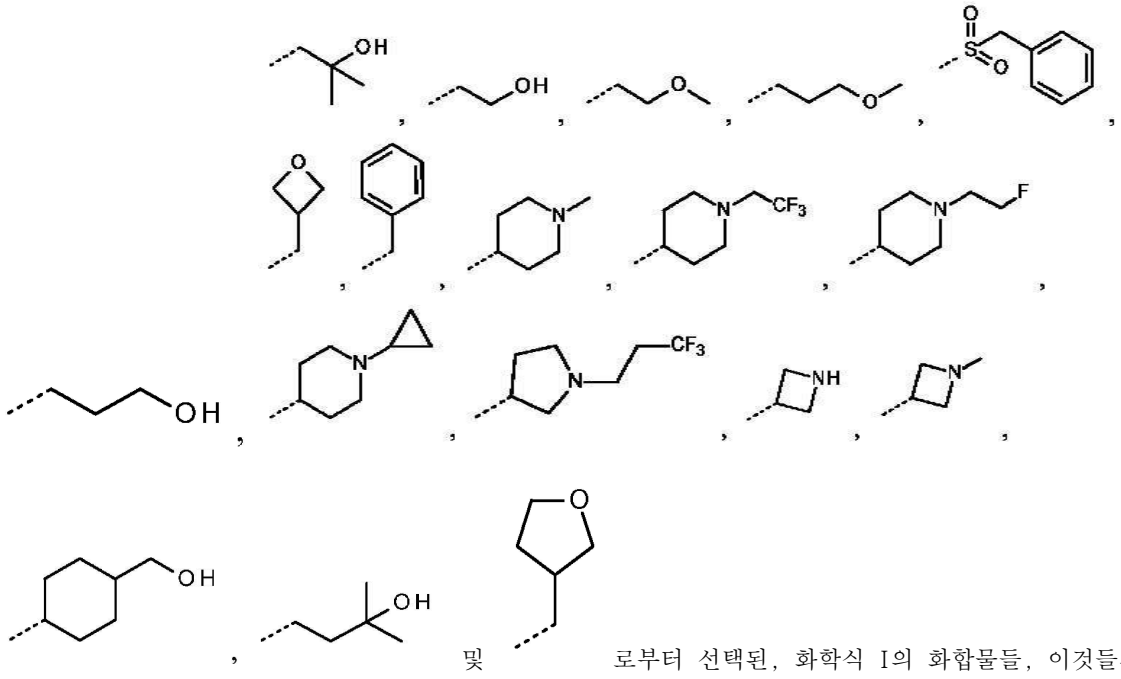
[0607] $R^8$이 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2-CH(CH_3)_2$,



로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0608] 하나의 구현예에서, 본 발명은

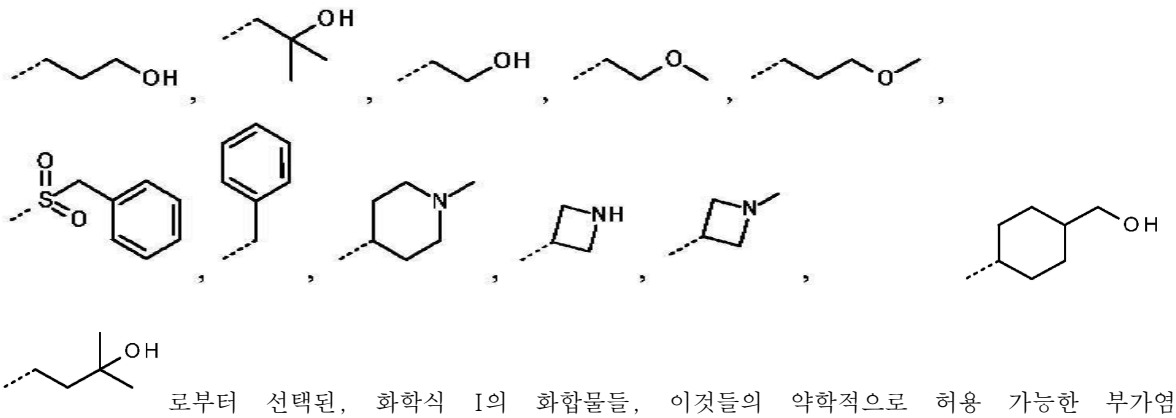
[0609] $R^8$이 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2-CH(CH_3)_2$,



로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0610] 하나의 구현예에서, 본 발명은

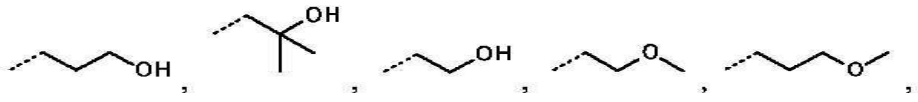
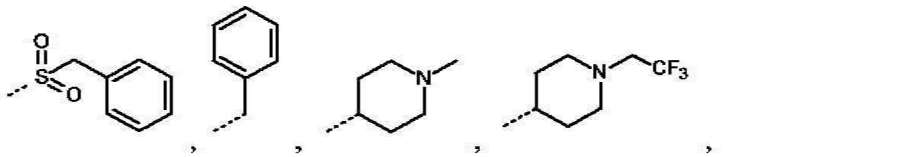
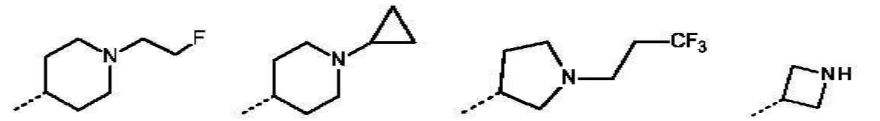
[0611] $R^8$이 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2-CH(CH_3)_2$,



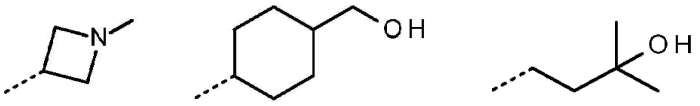
로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0612] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0613] $R^8$이 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$,

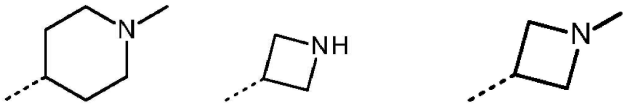




-$S(=O)_2$-$CH_2$-$CH(CH_3)_2$,



, 및 로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0614] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0615] $Het^2$가 
, 및 의 군으로부터 선택되고; 특히 $Het^2$가

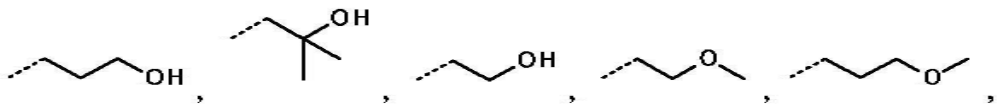
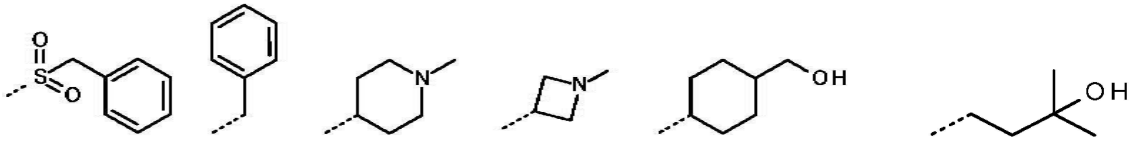

및 의 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0616] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0617] $R^8$이 
이외의 것인, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0618] 하나의 구현예에서, 본 발명은

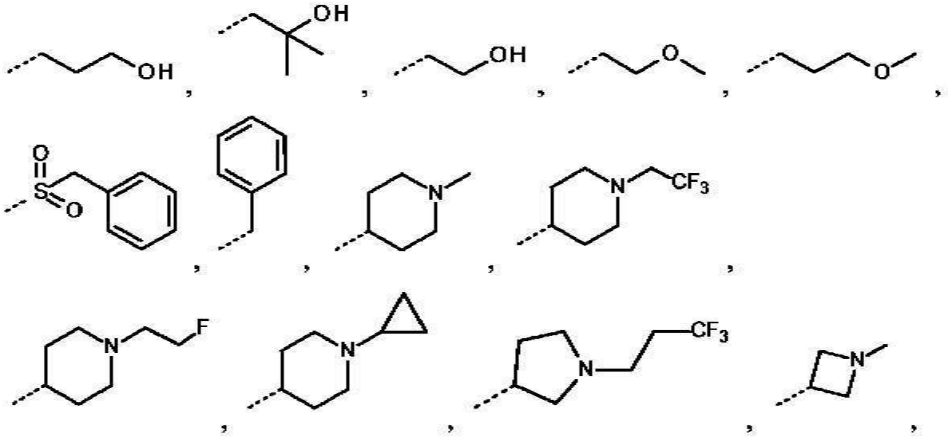
[0619] $R^8$이 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2-CH(CH_3)_2$,

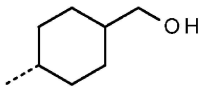
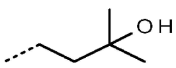



[0620] , , , , 및 로부터 선

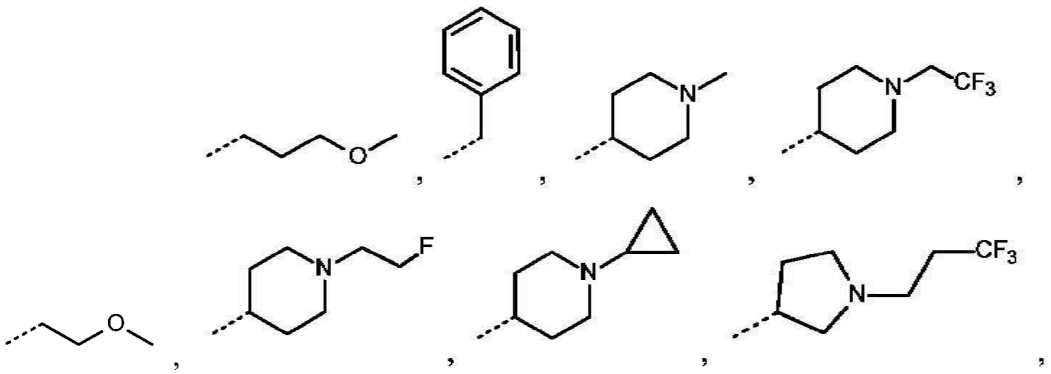
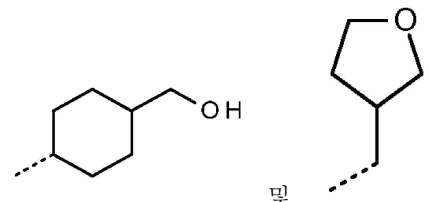
택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0621] 하나의 구현예에서, 본 발명은

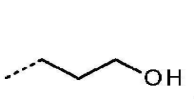
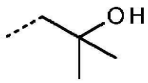
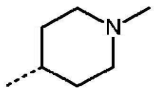
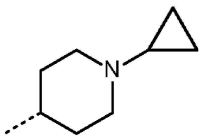
[0622] $R^8$이 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, 
$-S(=O)_2-CH_2-CH(CH_3)_2$,

[0623]  및  로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

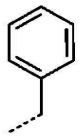
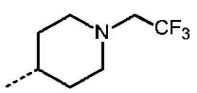
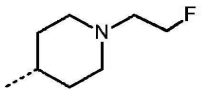
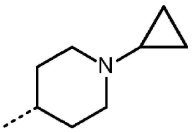
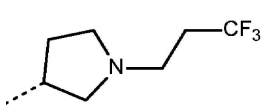
[0624] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0625] $R^8$이 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2-CH(CH_3)_2$, 
 및  로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0626] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0627] $R^8$이 수소, $-CH_2CH_3$, , ,  및  로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0628] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0629] $R^8$이 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, , , ,  및  로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0630] 하나의 구현예에서, 본 발명은 $R^8$이 수소 이외의 것인 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0631] 하나의 구현예에서, 본 발명은 $R^{7a}$ 및 $R^{7b}$가 각각 독립적으로 $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0632] 하나의 구현예에서, 본 발명은

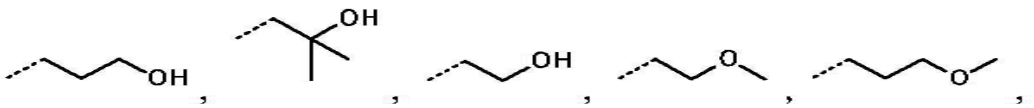
[0633] $R^1$은 $C_{1-4}$ 알킬이고;

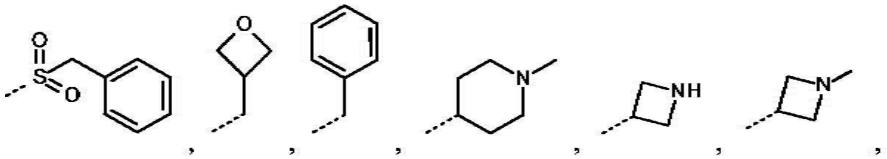
[0634] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되며; 특히 $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 티아졸릴의 군으로부터 선택되거나; 또는

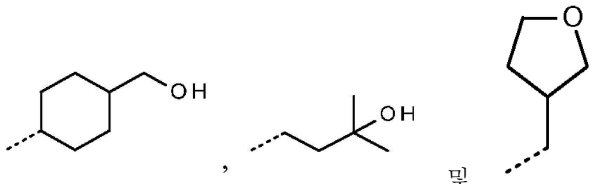
[0635] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하며;

[0636] $R^3$은 수소이고; $R^4$는 수소이며; $R^5$는 수소이고; $R^6$은 수소이며;

[0637] $R^8$는 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2-CH(CH_3)_2$,





 및  로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으

로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0638] 하나의 구현예에서, 본 발명은

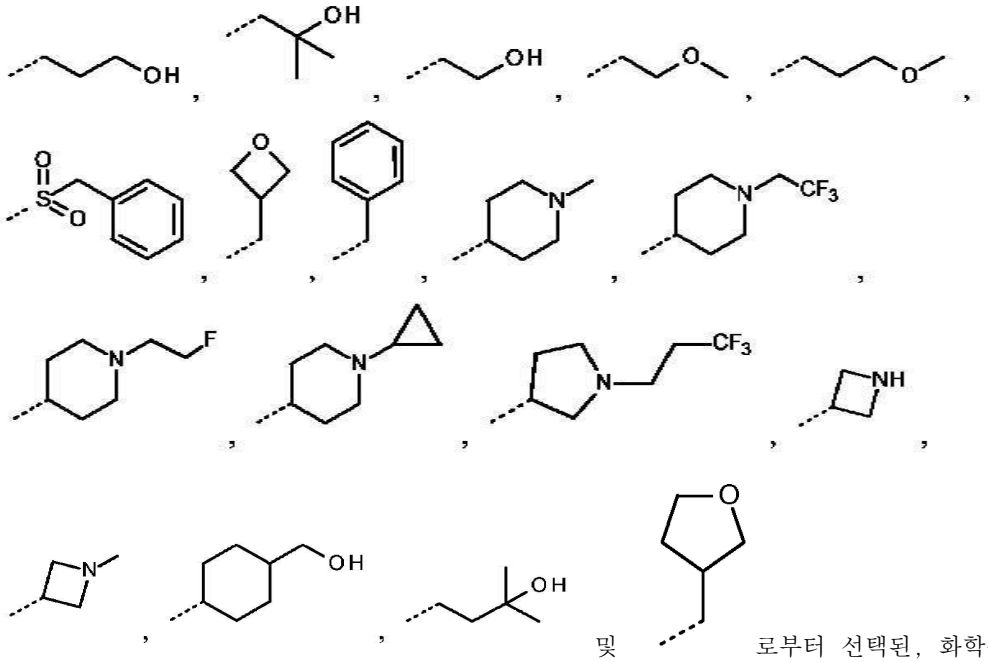
[0639] $R^1$은 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0640] $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 $Het^1$의 군으로부터 선택되며; 특히 $R^2$는 $C_{1-4}$ 알킬 및 티아졸릴의 군으로부터 선택되거나; 또는

[0641] $R^1$ 및 $R^2$는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$ 사이클로알킬을 형성하며;

[0642] $R^3$은 수소이고; $R^4$는 수소이며; $R^5$는 수소이고; $R^6$은 수소이며;

[0643] $R^8$는 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2-CH(CH_3)_2$,



로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

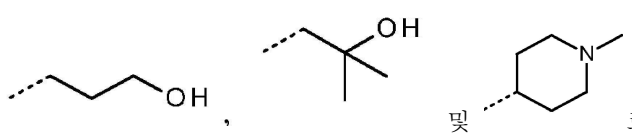
[0644] 하나의 구현예에서, 본 발명은

[0645] $R^1$은 메틸이고;

[0646] $R^2$는 메틸이며;

[0647] $R^3$은 수소이고; $R^4$는 수소이며; $R^5$는 수소이고; $R^6$은 수소이며; $R^7$은 수소이고;

[0648] $R^8$는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$,



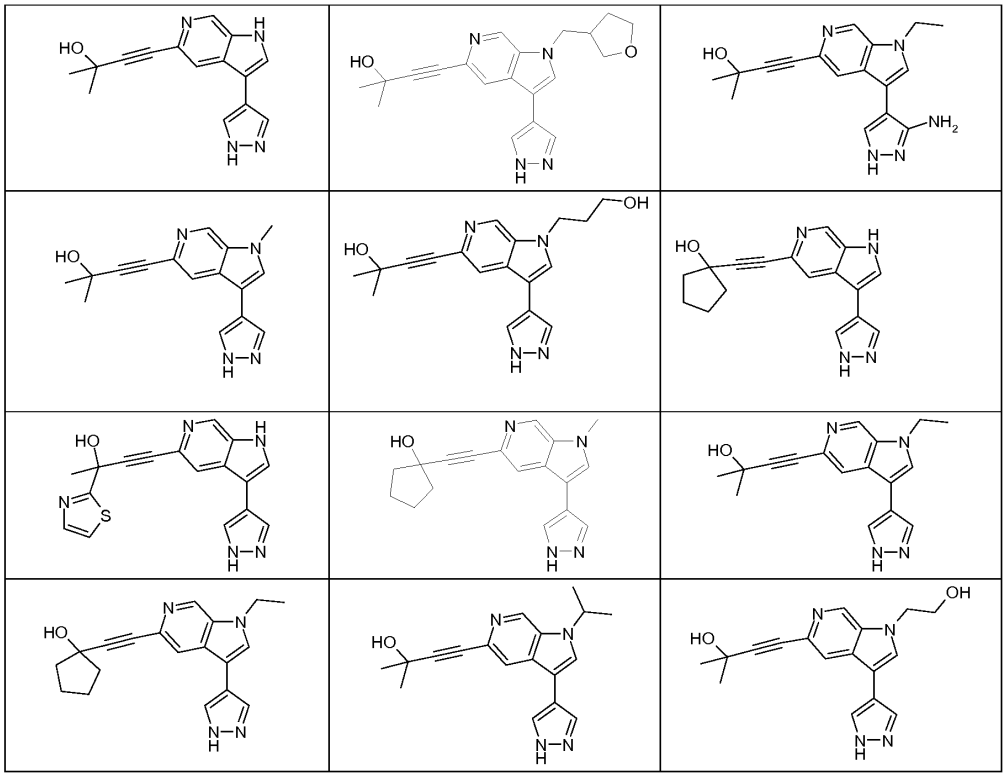
로부터 선택된, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들 및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0649] 하나의 구현예에서, 본 발명은 $R^7$이 수소인, 화학식 I의 화합물들, 이것들의 약학적으로 허용 가능한 부가염들

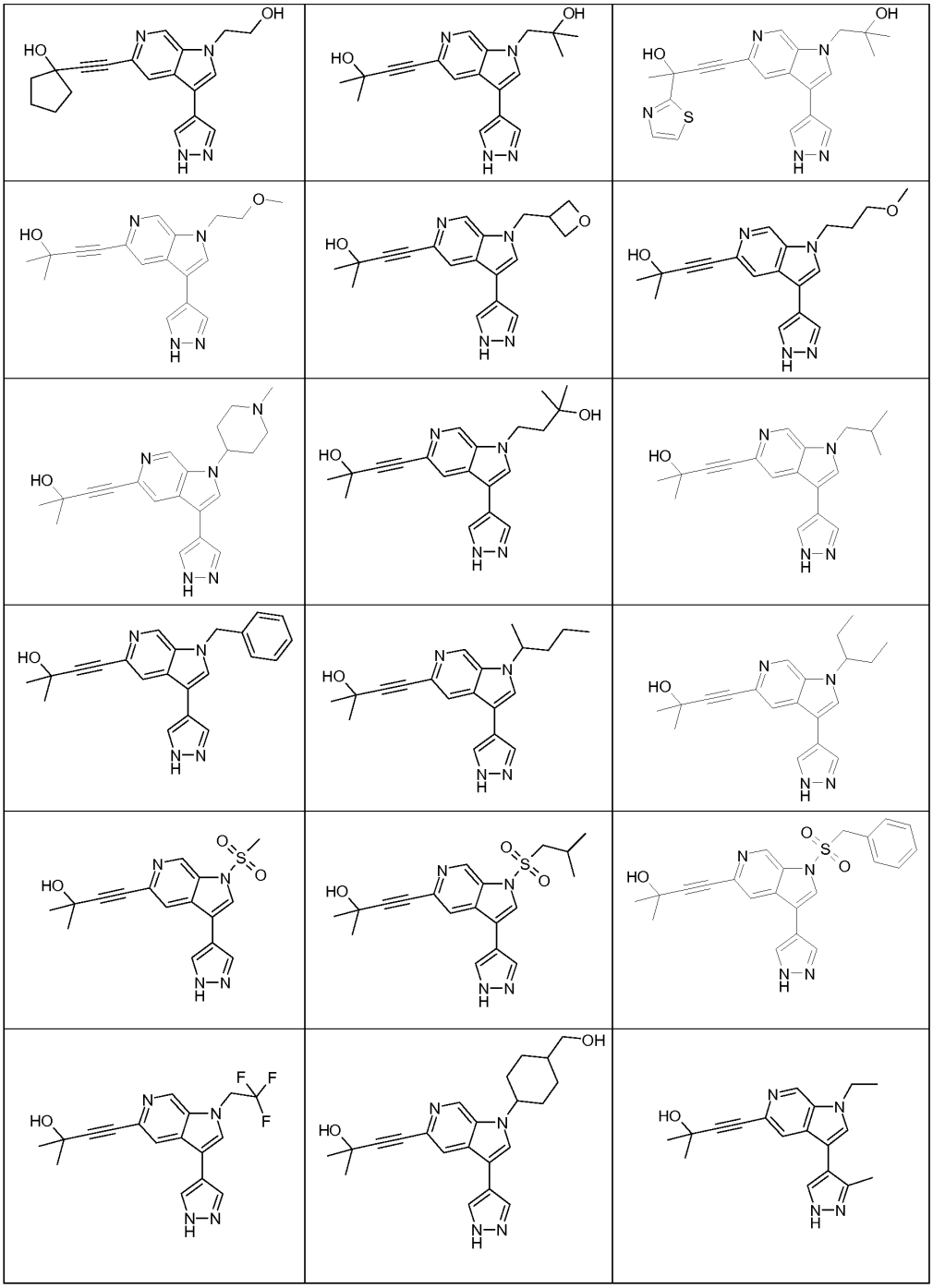
및 용매화물들, 또는 다른 구현예들 중 임의의 것에 예시된 이것들의 임의의 하위 군에 관한 것이다.

[0650] 본 발명에 의한 구체적인 화합물들은 다음과 같은 화합물들, 이러한 화합물들의 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들의 형태들을 포함한다:

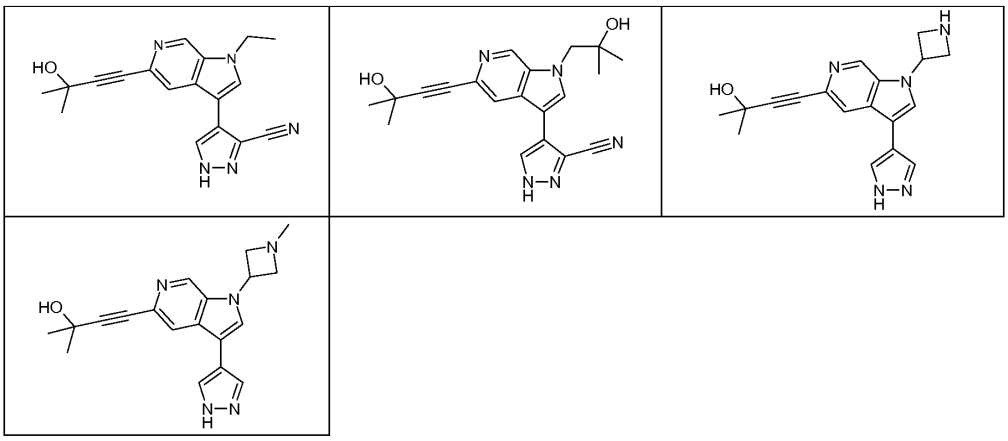
[0651]



[0652]

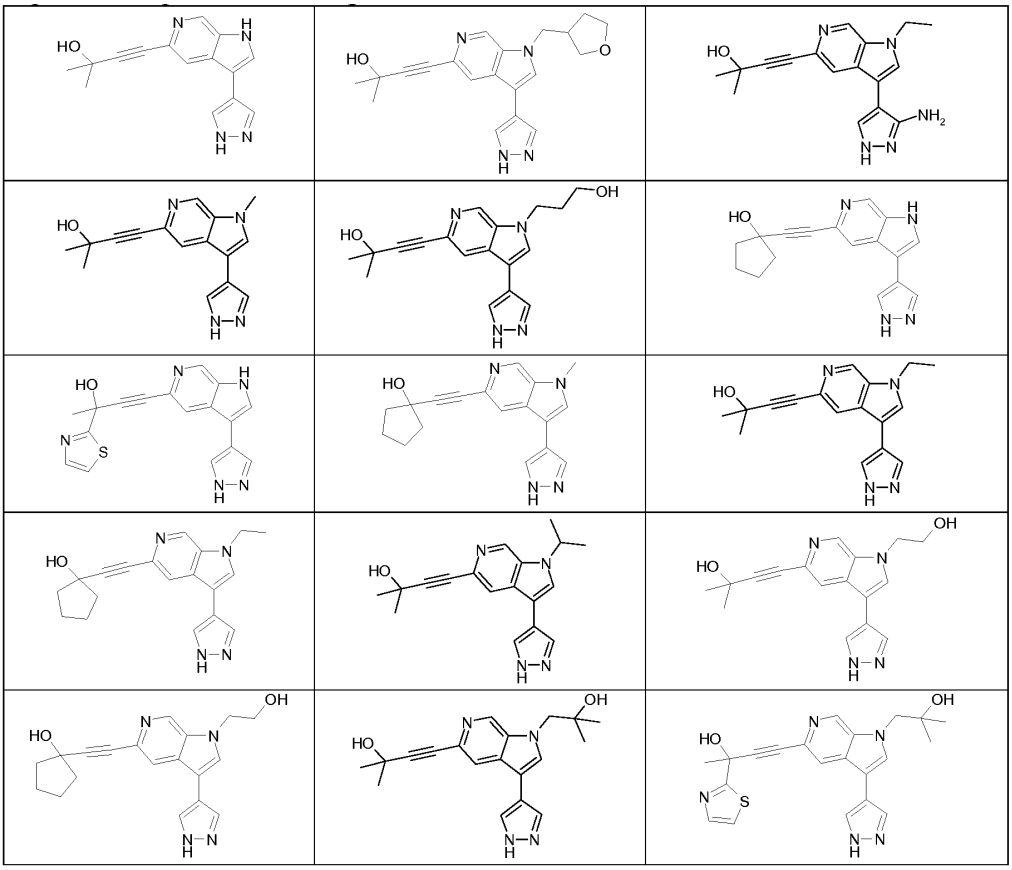


[0653]

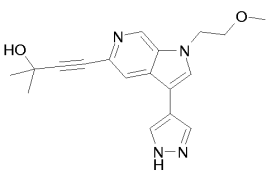
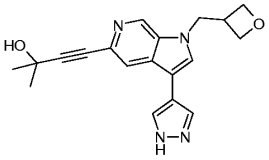
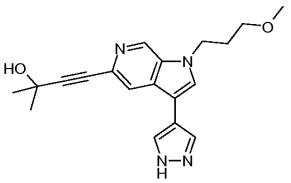
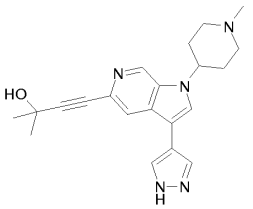
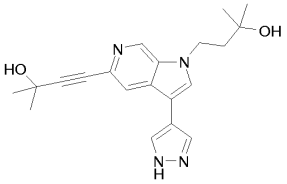
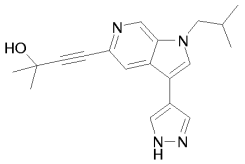
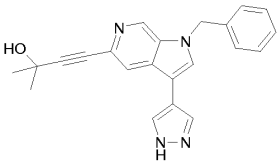
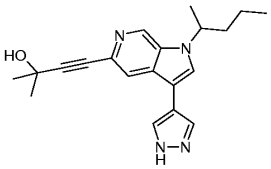
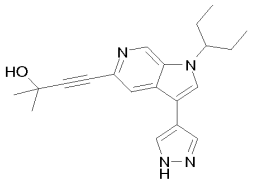
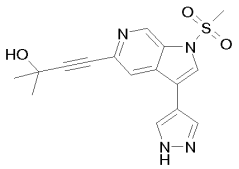
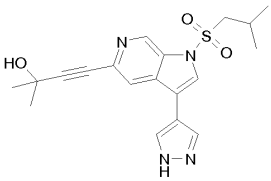
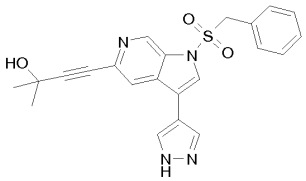
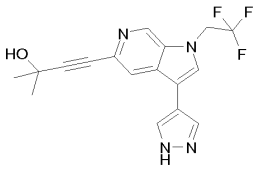
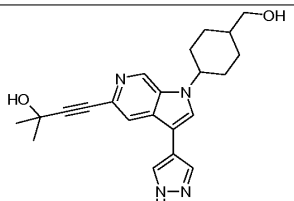
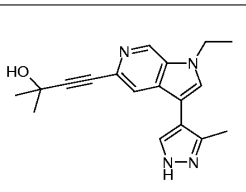
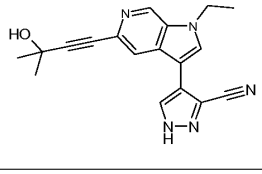
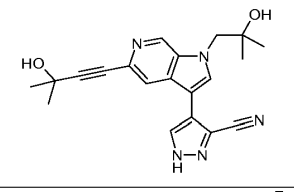
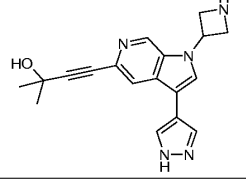
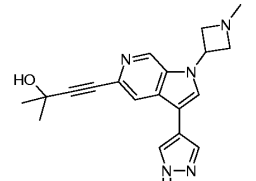
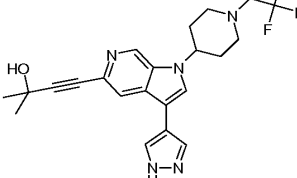
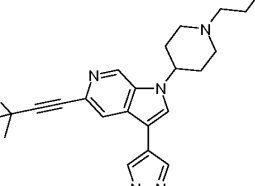
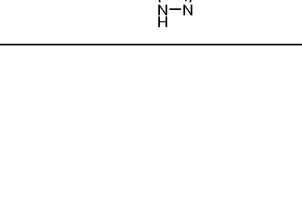


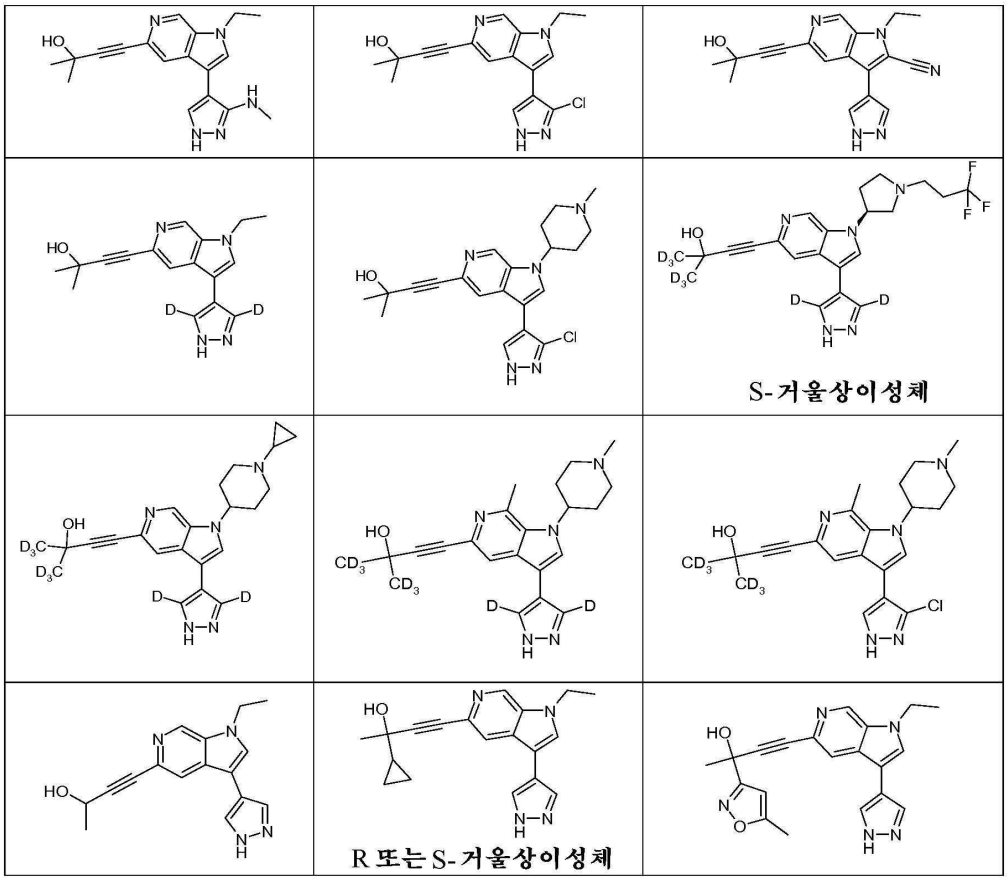
[0654] 본 발명에 따른 구체적인 화합물들은 다음과 같은 것들, 이것들의 호변이성체들, 입체이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들을 포함한다:

[0655]



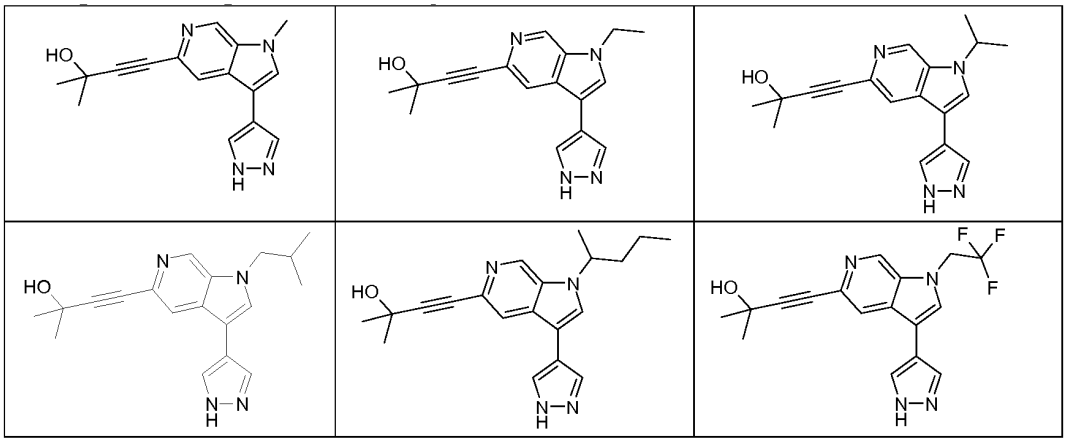
[0656]

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

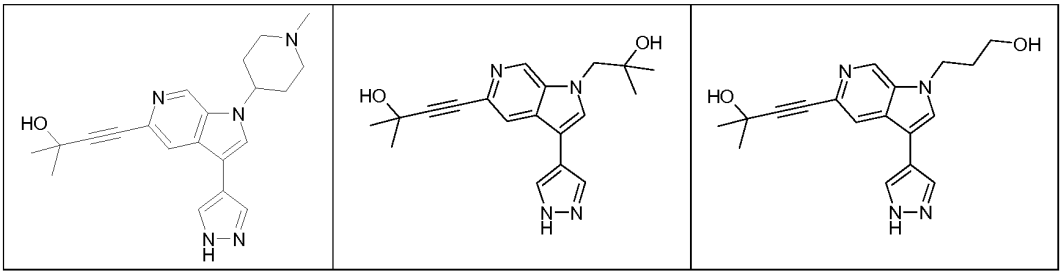



[0657]

[0658] 본 발명에 따른 더욱 구체적인 화합물들은 다음과 같은 화합물들, 이러한 화합물들의 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들의 형태들을 포함한다:

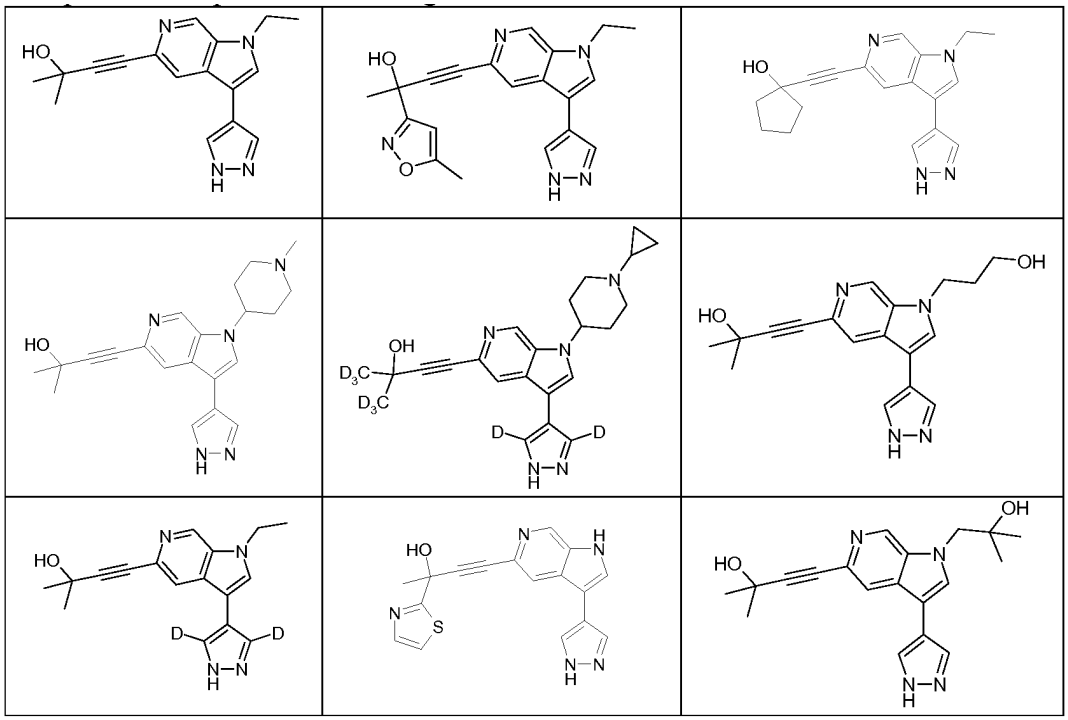


[0659]



[0660]

[0661] 본 발명에 의한 더욱 구체적인 화합물들은 다음과 같은 것들, 이것들의 호변이성체들, 입체이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들을 포함한다:



[0662]

[0663] 약물에 사용될, 본 발명의 화합물들의 염들이란, 무독성의 "약학적으로 허용 가능한 염들"을 말한다. 그러나 다른 염들도 본 발명에 의한 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들의 제조에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물들의 약학적으로 허용 가능한 염들로서 적당한 것으로서는, 예를 들어 본 발명의 화합물의 용액과 약학적으로 허용 가능한 산, 예를 들어 염화수소산, 황산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 탄산 또는 인산의 용액을 혼합함으로써 제조될 수 있는 산 부가염들을 포함한다.

[0664] 역으로 상기 염 형태들은 적당한 염기가 사용되는 처리에 의해 유리 염기 형태로 전환될 수 있다.

[0665] 더욱이 본 발명의 화합물들이 산부를 보유하는 경우, 이 화합물들의 약학적으로 허용 가능한 염들로서 적당한 염들은 알카리 금속 염들, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 염들; 알칼리토 금속 염들, 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염들; 그리고 적당한 유기 리간드로 생성된 염들, 예를 들어 4 차 암모늄 염들을 포함할 수 있다.

[0666] 약학적으로 허용 가능한 염들의 제조에 사용될 수 있는 대표적인 산들로서는 다음과 같은 것들을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다: 아세트산, 2,2-이염화 아세트산, 아크릴화 아미노산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세타미도벤조산, (+)-캄포산, 캄포설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시-에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루코론산, L-글루탐산, 베타-옥소-글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염화수소산, (+)-L-젖산, (±)-DL-젖산, 락토비온산, 말레산, (+)-L-말산, 말론산, (±)-DL-만델산, 메탄설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 1-하이드록시-2-나프톤산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 팜산, 인산, L-피로글루탐산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바신산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설폰산, 트리플루오로메틸설폰산 및 운데실렌산.

[0667] 약학적으로 허용 가능한 염들의 제조에 사용될 수 있는 대표적인 염기들로서는 다음과 같은 것들을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다: 암모니아, L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 수산화칼슘, 콜린, 디메틸에탄올아민, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)-에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, L-리신, 수산화마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)-모르폴린, 피페라진, 수산화칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)-피롤리딘, 2차 아민, 수산화나트륨, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 수산화아연.

[0668] 역으로 상기 염 형태들은 적당한 산이 이용되는 처리에 의해 유리 산 형태들로 전환될 수 있다.

[0669] "용매화물"이란 용어는, 화학식 I의 화합물들이 형성할 수 있는 용매 부가 형태들과 이것들의 염들을 포함한다. 이러한 용매 부가 형태들의 예들로서는, 예를 들어 수화물 및 알코올레이트등이 있다.

[0670] 본원의 틀 내에서 어떠한 요소가 화학식 I에 의한 화합물과 관련하여 예시될 때, 이는 해당 요소의 천연 생성되

었거나 합성에 의해 생성된 모든 동위 원소들(천연 존재비로 존재하거나 또는 동위 원소 농축형으로서 존재하는 동위 원소들)과 동위 원소 혼합물들을 포함한다. 화학식 I의 방사능 표지화 화합물들은 $^{2}$H(D), $^{3}$H, $^{11}$C, $^{18}$F, $^{122}$I, $^{123}$I, $^{125}$I, $^{131}$I, $^{75}$Br, $^{76}$Br, $^{77}$Br 및 $^{82}$Br의 군으로부터 선택되는 방사성 동위 원소를 포함할 수 있다. 바람직하게 방사성 동위 원소는 $^{2}$H, $^{3}$H, $^{11}$C 및 $^{18}$F의 군으로부터 선택된다. 더 바람직하게 방사성 동위 원소는 $^{2}$H이다. 특히 중수소 화합물들은 본 발명의 범위 내에 포함되도록 의도된다.

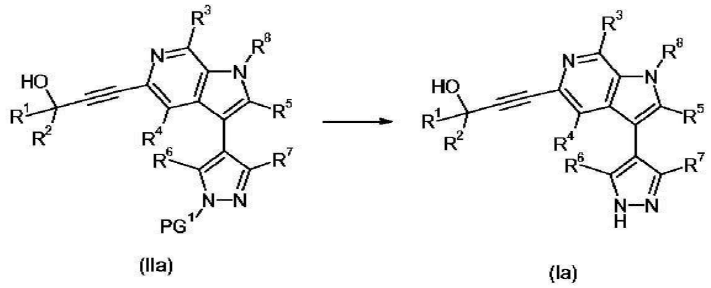
[0671] **합성 방법들**

[0672] 화학식 I의 화합물들은 당업자들에게 알려진 방법들에 의해 제조될 수 있다. 다음 반응식들은 오로지 본 발명의 예들을 나타내는 의미일 뿐, 결코 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0673] 명확함을 위하여, 중간체들의 단 하나의 구체적 구조이성체만이 일반 반응식에 보인다. 그러나, 당업자는 몇몇 중간체들은 구체적인 실험 파트에 있어서의 예들로부터도 또한 명백한 바와 같은 구조이성체들의 혼합물들로서 보일 수 있음을 인지할 것이다.

[0674] 본원에 있어서, 'Me'는 메틸을 의미하고, 'DMF'는 *N*,*N*-디메틸포름아미드를 의미하며, '$Pd(PPh_3)_4$'는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐을 의미하고, 'Boc'는 t-부톡시카르보닐을 의미하며, '$[Ir(OMe)cod]_2$'는 (1,5-사이클로옥타디엔)(메톡시)이리듐(I) 이량체(또한 비스**(1,5-사이클로옥타디엔)디-μ-메톡시디이리듐(I))을 의미하고**, 'Ts'는 토실을 의미하며, 'THF'는 테트라하이드로푸란을 의미하고, 'TFA'는 삼불화아세트산을 의미하며, 'SEM'은 2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸을 의미하고, 'TBAF'는 불화테트라부틸암모늄을 의미하며, '$PdCl_2(dppf)$'는 [1,1'-비스(디페닐포스피노-kP)페로센]디클로로팔라듐을 의미하고, 'KOAc'는 아세트산칼륨을 의미한다.

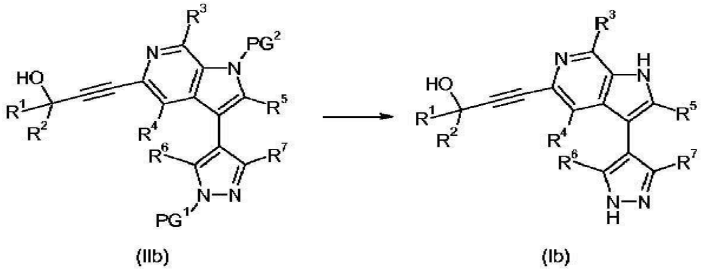
[0675] [반응식 1]




[0676]

[0677] 반응식 1은, $R^8$이 수소라는 점을 제외하고 $R^1$-$R^8$이 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 Ia의 화합물을 제조하는 방법을 나타낸다. $PG^1$이 적당한 보호기, 예를 들어 t-부톡시카르보닐(Boc) 또는 [2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸(SEM)인 중간체(IIa)는 가열되면서 시약, 예를 들어 테트라하이드로푸란(THF) 중 불화테트라부틸암모늄(TBAF)으로 처리될 수 있거나, 또는 디클로로메탄(DCM) 중 TFA로 처리될 수 있으며, 그 결과 화학식 Ia의 화합물이 제공된다.

[0678] [반응식 2]



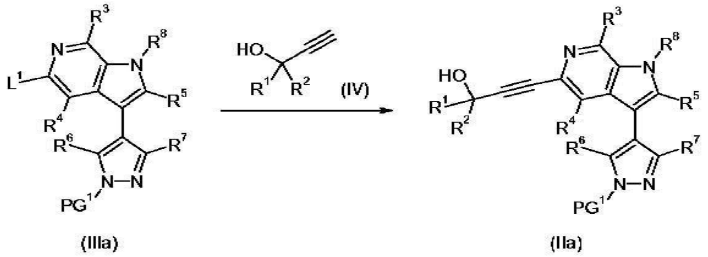

[0679]

[0680] 반응식 2는, $R^1$-$R^7$이 화학식 I에 정의된 바와 같고, $R^8$이 수소인 화학식 Ib의 화합물을 제조하는 방법을 나타낸다. $PG^1$이 적당한 보호기, 예를 들어 SEM이고, $PG^2$가 적당한 보호기, 예를 들어 토실(Ts)인 중간체(IIb)는 적당

한 시약, 예를 들어 THF 중 TBAF로 처리될 수 있으며, 그 결과 화학식 Ib의 화합물이 제공된다.

[0681] 화학식 I의 추가 화합물들은, 존재하는 작용기들의 가공에 의해 화학식 Ia 및 Ib의 화합물들로부터 제조될 수 있다. 이와 같은 가공으로는 가수분해, 환원, 산화, 알킬화, 아미드화 및 탈수를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 전환들은 몇몇 경우에 있어서 보호기들의 사용을 필요로 할 수 있다.

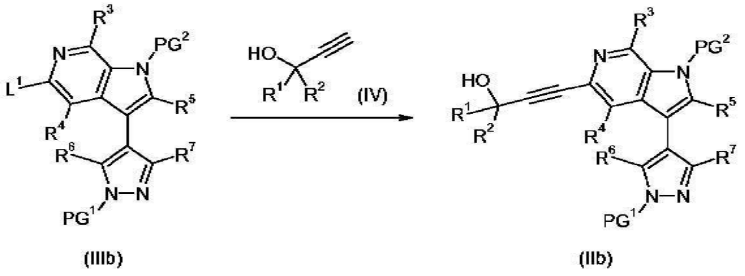
[0682] [반응식 3]




[0683]

[0684] $R^1$-$R^8$이 화학식 I에 정의된 바와 같고, $PG^1$이 적당한 보호기인 화학식 IIa의 중간체는, 팔라듐 촉매화 소노가시라(Sonogashira) 커플링 조건하에, 예를 들어 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐($Pd(PPh_3)_4$), CuI 및 염기, 예를 들어 아세토니트릴 중 트리에틸아민이 사용되어 가열되면서, $L^1$이 적당한 이탈기, 예를 들어 클로로 또는 브로모인 화학식 IIIa의 중간체 및 화학식 IV의 알킨의 반응에 의해 제조될 수 있다(반응식 3).

[0685] [반응식 4]

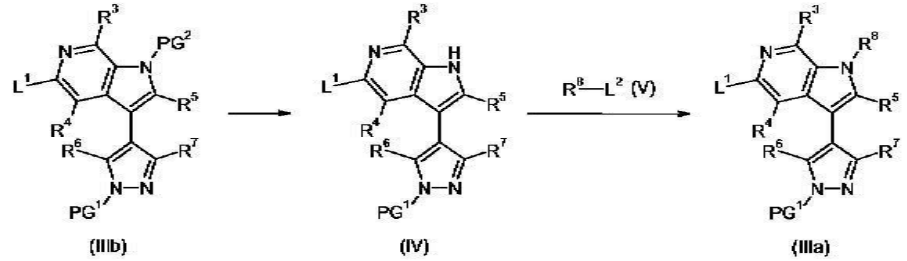



[0686]

[0687] $R^1$-$R^7$이 화학식 I에 정의된 바와 같고, $PG^1$ 및 $PG^2$가 적당한 보호기인 화학식 IIb의 중간체는, 적당한 팔라듐 촉매, 구리 촉매, 염기 및 용매(예를 들어 각각 $Pd(PPh_3)_4$, CuI, 트리에틸아민 및 아세토니트릴)가 사용되어 화학식 IV의 알킨과 함께, $L^1$이 적당한 이탈기, 예를 들어 클로로 또는 브로모인 화학식 IIIa의 중간체의 소노가시라 팔라듐 촉매화 커플링에 의해 제조될 수 있다(반응식 4).

[0688] 화학식 IV의 알킨은 시판되고 있거나, 공지된 방법들에 의해 제조될 수 있다.

[0689] [반응식 5]

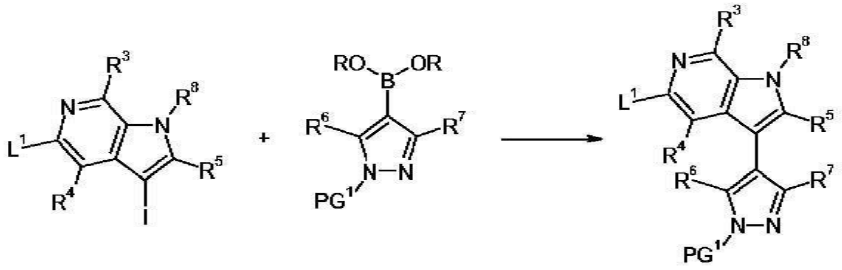



[0690]

[0691] 반응식 5는, 화학식 IIIb의 중간체로부터 화학식 IIIa의 중간체를 제조하는 방법을 나타낸다. $R^3$-$R^7$이 상기 정의된 바와 같고, $PG^1$은 Boc이며, $PG^2$는 Ts이고, $L^1$은 적당한 이탈기인 화학식 IIIb의 중간체는, 적당한 시약, 예를 들어 THF중 TBAF의 존재하에 선택적으로 탈보호될 수 있으며, 그 결과 화학식 IV의 중간체가 제공된다. 화학식

IV의 중간체는 다양한 방식으로 반응할 수 있으며, 그 결과 화학식 IIIa의 중간체가 제조된다. 예를 들어 적당한 염기, 예를 들어 NaH 또는 $K_2CO_3$의 존재하에 적당한 용매, 예를 들어 *N*,*N*-디메틸포름아미드(DMF) 중에서, $L^2$가 적당한 이탈기, 예를 들어 설폰산염 에스테르(예를 들어 메실산염, 토실산염 또는 트리플산염) 또는 알킬 할로겐화물(예를 들어 브로모 또는 요오도)인 화학식 V의 적당한 알킬화제가 사용되는 처리에 의한 화학식 IV의 화합물의 N-알킬화를 통해서는 화학식 IIIa의 중간체가 제조된다. 화학식 IV의 중간체는 또한, 적당한 용매, 예를 들어 DMF 중 적당한 염기, 예를 들어 NaH가 사용되는, 에폭시화물, 예를 들어 1,2-에폭시-2-메틸프로판과의 반응에 의해 알킬화될 수도 있다. 대안적으로 중간체(IV)는, 표준 미츠노부(Mitsunobu) 반응 조건들 하에서, $R^8$이 화학식 I의 $R^8$에서와 같이 선택적으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 또는 $C_{2-6}$ 알킬인 알코올과 반응할 수 있으며, 그 결과 화학식 IIIa의 중간체가 제조된다. 더욱이 화학식 IV의 중간체는 적당한 염기, 예를 들어 NaH의 존재하에 적당한 용매, 예를 들어 DMF 중에서 설포닐 염화물과 반응할 수 있으며, 그 결과 $R^8$이 화학식 I의 $R^8$에서와 같이 선택적으로 치환된 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬인 화학식 IIIa의 중간체가 제조된다.

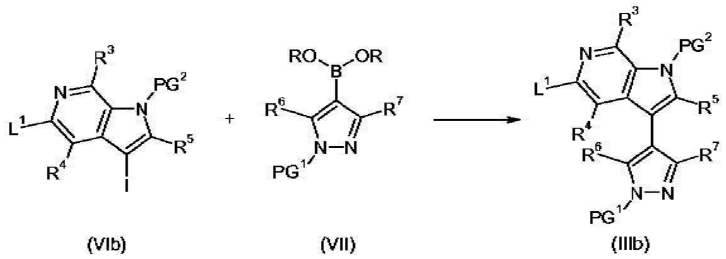
[0692] [반응식 6]




[0693]

[0694] $R^3$-$R^8$ 이 화학식 I에 정의된 바와 같고, $PG^1$은 적당한 보호기이며, $L^1$ 은 적당한 이탈기인 화학식 IIIa의 중간체는 또한 반응식 6에 따라서 제조될 수도 있다. 팔라듐 촉매화 스즈키(Suzuki) 커플링 조건하에, 예를 들어 용매인 물 및 DMF 중 $K_2CO_3$, [1,1'-비스(디페닐포스피노-κP)페로센]디클로로팔라듐($PdCl_2$(dppf))이 사용될 때, 화학식 VIa의 중간체와, 적당한 보호기, 예를 들어 SEM으로 보호된 화학식 VII의 적당한 피라졸 보론산염이 가열되면 화학식 IIIa의 중간체가 제조된다.

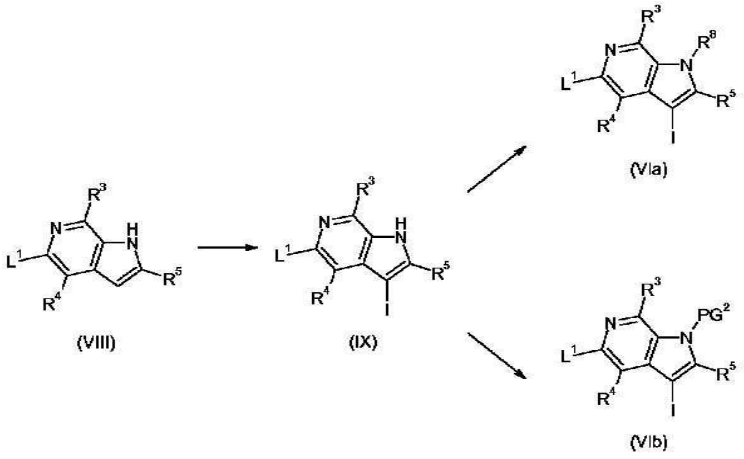
[0695] [반응식 7]




[0696]

[0697] $R^3$-$R^7$이 화학식 I에 정의된 바와 같고, $PG^1$ 및 $PG^2$는 적당한 보호기이며, $L^1$은 적당한 이탈기인 화학식 IIIb의 중간체는, 화학식 VIa 및 VII의 중간체들로부터 화학식 IIIa의 중간체를 제조하는 것에 대해 전술된 방법들이 사용되어, 화학식 VIb 및 VII의 중간체로부터 제조될 수 있다(반응식 7).

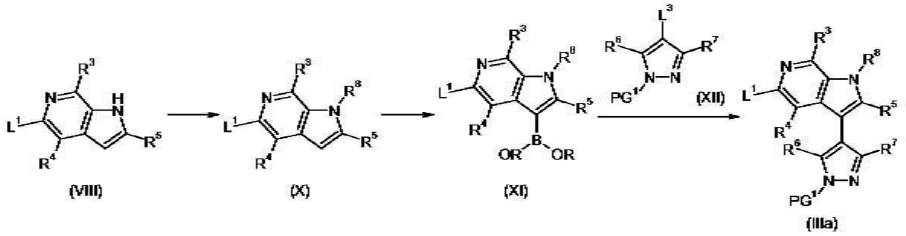
[0698] [반응식 8]




[0699]

[0700] 반응식 8은, $R^3$-$R^5$ 및 $R^8$이 화학식 I에 정의된 바와 같고, $PG^2$는 적당한 보호기이며, $L^1$ 은 적당한 이탈기인 화학식 VIa 및 VIb의 중간체를 제조하는 방법을 나타낸다. 적당한 용매, 예를 들어 DMF 중 화학식 VIII의 중간체의 요오드 및 칼륨 수산화물의 혼합물로의 처리를 통해서는 화학식 IX의 중간체가 제조된다. 화학식 VIa의 중간체는, 화학식 IIIb 및 IV의 중간체로부터 화학식 IIIa의 중간체를 제조하는 것에 대해 전술된 방법들이 사용되어, 화학식 IX의 중간체로부터 제조될 수 있다. 화학식 IX의 중간체는, 적당한 용매, 예를 들어 DMF 중 적당한 염기, 예를 들어 NaH의 존재하에 토실염화물과의 반응에 의해 $R^3$-$R^5$ 및 $L^1$ 이 상기 정의된 바와 같고, $PG^2$는 Ts인 화학식 VIb의 중간체로 전환될 수 있다.

[0701] [반응식 9]

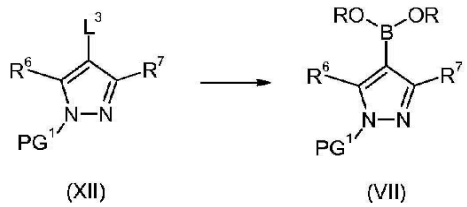



[0702]

[0703] 반응식 9는, $R^3$-$R^8$이 화학식 I에 정의된 바와 같고, $PG^1$은 적당한 보호기이며, $L^1$은 적당한 이탈기인 화학식 IIIa의 중간체를 제조하기 위한 추가의 방법을 나타낸다. 화학식 X의 중간체는, 화학식 IIIb 및 IV의 중간체들로부터 화학식 IIIa의 중간체를 제조하는 것에 대하여 전술된 방법들이 사용되어 화학식 VIII의 중간체로부터 제조될 수 있다. 이리듐 촉매화 조건하에, 예를 들어 용매인 사이클로헥산과 함께 적당한 리간드를 가지는 비스(1,5-사이클로옥타디엔)디-**μ-메톡시디이리듐(I)**($[Ir(OMe)cod]_2$)이 사용되어 화학식 X의 중간체가 적당한 보란종, 예를 들어 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란과 함께 가열되면, 화학식 XI의 보론산염이 제조된다. 그 다음, 팔라듐 촉매화 스즈키 커플링 조건 하에, 예를 들어 용매인 물 및 DMF 중 $K_2CO_3$, $PdCl_2(dppf)$가 사용될 때, 화학식 XI의 보론산염이, $L^3$가 적당한 이탈기, 예를 들어 클로로 또는 브로모이고, $PG^1$은 적당한 보호기, 예를 들어 SEM인 화학식 XII의 피라졸과 함께 가열되면, 화학식 IIIa의 중간체가 제공된다.

[0704] 화학식 VIII의 아자인돌은 시판중에 있거나, 또는 공지된 방법들에 의해 제조될 수 있다[예를 들어 문헌(Merour *et al. Tetrahedron* **2013**, *69* 4767-4834) 참조].

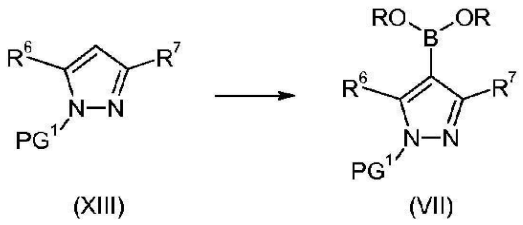
[0705] [반응식 10]




[0706]

[0707] 반응식 10은, $R^6$ 및 $R^7$ 이 화학식 I에 정의된 바와 같고, $PG^1$ 은 적당한 보호기인 화학식 VII의 중간체를 제조하는 방법을 나타낸다. 팔라듐 촉매화 조건하에 용매인 DMF 중에서 $PdCl_2$(dppf) 및 아세트산칼륨(KOAc) 염기가 사용될 때, $L^3$ 가 적당한 이탈기, 예를 들어 클로로 또는 브로모인 화학식 XII의 피라졸이 적당한 보란 종, 예를 들어 비스(피나콜라토)디보란과 함께 가열되면, 화학식 VII의 피라졸 보론산염이 제공된다.

[0708] [반응식 11]




[0709]

[0710] 반응식 11은, 화학식 VII의 피라졸 보론산염을 제조하기 위한 추가의 방법을 나타낸다. 이리듐 촉매화 조건하에, 예를 들어 적당한 리간드를 가지는 $[Ir(OMe)cod]_2$ 와, 용매인 사이클로헥산이 사용될 때, $R^6$ 및 $R^7$ 이 화학식 I에 정의된 바와 같고, $PG^1$은 적당한 보호기인 화학식 XIII의 중간체가 적당한 보란종, 예를 들어 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란과 함께 가열되면 화학식 VII의 피라졸 보론산염이 제조된다.

[0711] 당업자는, 화학식 VII의 화합물 제조를 위한 대안적 방법들, 예를 들어 할로겐-금속 교환, 그리고 붕소 친전자체, 예를 들어 트리이소프로필 붕산염이 사용되는 후속 급랭이 적용될 수 있음을 알게될 것이다. 화학식 XII 및 XIII의 피라졸은 상업적 공급처로부터 구할 수 있거나, 아니면 문헌[J. Elguero, 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry II', Pergamon Press: Oxford, 1996, Vol. 3, Editors: A. R. Katritzky, C. W. Rees and E. F. V. Scriven; Fustero *et al. Chem. Rev.*, **2011**, 111, 6984-7034]에 기술된 바와 같은 방법들이 사용되어 당업자에 의해 합성될 수 있다.

[0712] 적당한 작용기들이 존재할 경우, 화합물들의 제조에 사용된 임의의 중간체들 또는 다양한 화학식의 화합물들은 축합, 치환, 산화, 환원 또는 분해 반응들이 사용되는 표준 합성 방법 1 개 이상에 의해 추가로 유도체화될 수 있음이 이해될 것이다. 특정 치환 접근법들로서는 통상의 알킬화, 아릴화, 헤테로아릴화, 아실화, 설포닐화, 할로겐화, 질산화, 포르밀화 및 커플링 방법들을 포함한다.

[0713] 화학식 I의 화합물들은 다음과 같은 업계 공지된 분할 방법들에 따라서 서로 분리될 수 있는 거울상이성체들의 라세미 혼합물의 형태로 합성될 수 있다. 화학식 I의 라세미 화합물들은 적당한 키랄 산과의 반응에 의해 상응하는 부분입체이성질 염 형태들로 전환될 수 있다. 상기 부분입체이성질 염 형태들은 추후, 예를 들어 선택적 결정화 또는 분별 결정화에 의해 혼합물로부터 분리되고, 거울상이성체들은 알칼리에 의해 혼합물로부터 유리된다. 화학식 I의 화합물들의 거울상이성체 형태들을 분리하는 대안적 방법은 키랄 고정상이 사용되는 액체 크로마토그래피를 포함한다. 상기 입체화학적 순수 이성체 형태들은 또한 적당한 출발 물질들의 상응하는 입체화학적 순수 이성체 형태들로부터 유도될 수 있되, 다만 반응은 입체 특이적으로 일어난다.

[0714] 본 발명의 화합물들이 제조됨에 있어서, 중간체들의 원위 작용기(예를 들어, 1 차 또는 2 차 아민)의 보호는 필요할 수 있다. 이러한 보호의 필요성은 원위 작용기의 성질과 제조 방법의 조건들에 따라서 달라질 것이다. 적당한 아미노 보호기들(NH-Pg)로서는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카르보닐(Boc), 벤질옥시카르보닐(CBz) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐(Fmoc)를 포함한다. 이러한 보호의 필요 여부는 당업자에 의해 용이하

게 결정된다. 보호기들과 이것들의 용도에 관한 일반적인 설명에 대해서는 문헌[T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., Wiley, Hoboken, New Jersey, 2007]을 참조한다.

[0715] 본 발명의 화합물들은 본원에 예시된 일반적 방법들이 사용되어 시판중인 출발 물질로부터 제조될 수 있다.

[0716] **약리학**

[0717] 본 발명의 화합물들은 NF-κB-유도성 키나제(NIK - MAP3K14로도 알려져 있음)를 억제하는 것으로 밝혀졌다. 본 발명에 의한 화합물들과, 이 화합물들을 포함하는 약학 조성물들은 질병, 예를 들어 암, 염증성 질환, 대사 질환, 예를 들어 비만 및 당뇨병, 그리고 자가 면역 질환을 치료 또는 예방하는 데 유용할 수 있다. 특히 본 발명에 의한 화합물들과, 이 화합물들을 포함하는 약학 조성물들은 혈액암 또는 고형 종양의 치료에 유용할 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 혈액암은 다발성 골수종, 호지킨 림프종, T 세포 백혈병, 점막 연관 림프 조직 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종 및 외투세포 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 다른 특정 구현예에 있어서, 고형 종양은 췌장암, 유방암, 흑색종 및 비소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0718] 치료(또는 억제)될 수 있는 암의 예들로서는 암종, 예를 들어 방광 암종, 유방 암종, 결장 암종(예를 들어, 대장 암종, 예를 들어 결장 선암종 및 결장 선종), 신장 암종, 요로상피 암종, 자궁 암종, 표피 암종, 간 암종, 폐 암종(예를 들어, 선암종, 소세포 폐암 및 비소세포 폐 암종, 편평상피 폐암), 식도 암종, 두경부 암종, 쓸개 암종, 난소 암종, 췌장 암종(예를 들어, 외분비 췌장 암종), 위장 암종, 위장관(위라고도 알려짐) 암(예를 들어, 위장관 기질 종양), 자궁경부암, 자궁내막암, 갑상선암, 전립선암 또는 피부암(예를 들어, 편평상피세포 암종 또는 융기성 피부섬유육종); 뇌하수체암, 림프 계열 조혈모세포 종양, 예를 들어 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, B 세포 림프종(예를 들어, 미만성 대 B 세포 림프종, 외투세포 림프종), T 세포 백혈병/림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 모발세포 림프종 또는 버킷 림프종; 골수 계열 조혈모세포 종양, 예를 들어 백혈병, 급성 및 만성 골수성 백혈병, 만성 골수단핵구 백혈병(CMML), 골수증식성 질환, 골수증식성 증후군, 골수이형성 증후군 또는 급성전골수성 백혈병; 다발성 골수종; 갑상선여포암; 간세포암, 간엽기원 종양(예를 들어, 유잉 육종(Ewing's sarcoma)), 예를 들어 섬유육종 또는 횡문근육종; 중추 또는 말초 신경계 종양, 예를 들어 성상세포종, 신경아세포종, 교모세포종(예를 들어, 다형성 신경교아종) 또는 슈반종; 흑색종; 정상피종; 기형암종; 골육종; 건피성색소증; 각질가시세포종; 갑상선여포암; 또는 카포시 육종을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0719] 그러므로 본 발명은 약물로서 사용되기 위한 화학식 I의 화합물들, 이것들의 호변이성체들, 입체 이성체 형태들, 약학적으로 허용 가능한 염들 및 용매화물들에 관한 것이다.

[0720] 본 발명은 또한 약물을 제조함에 있어서 화학식 I의 화합물, 이의 호변이성체, 입체 이성체 형태, 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물의 용도에 관한 것이다.

[0721] 본 발명은 인간을 포함하는 포유동물에서 NF-κB-유도성 키나제 기능장애와 연관된 질환을 치료, 예방, 완화 또는 억제하거나, 이러한 질환의 발병 위험을 감소시키고, NF-κB-유도성 키나제의 억제에 의해 발병 또는 촉진되는 질환을 치료 또는 예방하는데에 사용되기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 호변이성체, 입체 이성체 형태, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본 발명에 의한 약학 조성물에 관한 것이다. 뿐만 아니라 본 발명은 인간을 포함하는 포유동물에서 NF-κB-유도성 키나제 기능장애와 연관된 질환을 치료, 예방, 완화 또는 억제하거나, 이러한 질환의 발병 위험을 감소시키고, NF-κB-유도성 키나제의 억제에 의해 발병 또는 촉진되는 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약물을 제조함에 있어서, 화학식 I의 화합물, 이의 호변이성체, 입체 이성체 형태, 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물의 용도에 관한 것이기도 하다.

[0722] 본 발명은 또한 상기 예시된 바와 같은 질병들 중 임의의 하나의 치료 또는 예방에 사용되기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 호변이성체, 입체 이성체 형태, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이기도 하다.

[0723] 본 발명은 또한 상기 예시된 바와 같은 질병들 중 임의의 하나의 치료 또는 예방에 사용되기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 호변이성체, 입체 이성체 형태, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이기도 하다.

[0724] 본 발명은 또한 상기 예시된 바와 같은 병태들 중 임의의 하나의 치료 또는 예방을 위한 약물을 제조함에 있어서 화학식 I의 화합물, 이의 호변이성체, 입체 이성체 형태, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이기도 하다.

[0725] 본 발명의 화합물들은 상기 예시된 질병들 중 임의의 하나를 치료 또는 예방하기 위해서 포유동물, 바람직하게는 인간에 투여될 수 있다.

[0726] 화학식 I의 화합물들, 이것들의 호변이성체, 입체이성체 형태, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유용성의 관점에서, 상기 예시된 질병들 중 임의의 하나를 앓고 있는 온혈 동물, 예를 들어 인간을 치료하는 방법이 제공된다.

[0727] 상기 방법은 화학식 I의 화합물, 이의 호변이성체, 입체이성체 형태, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 치료학적 유효량으로 온혈 동물, 예를 들어 인간에 투여, 즉 전신 투여 또는 국소 투여, 바람직하게는 경구 투여하는 단계를 포함한다.

[0728] 그러므로 본 발명은, 본 발명에 의한 화합물의 투여를 필요로 하는 환자에게 이를 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 상기 예시된 질병들 중 임의의 하나를 치료하는 방법에 관한 것이기도 하다.

[0729] 당업자는, 본 발명의 화합물들의 치료학적 유효량이, 치료 활성을 발휘하기에 충분한 양으로서, 무엇보다도 질병의 유형, 치료 제형 중 화합물의 농도, 그리고 환자의 상태에 따라서 달라지는 양임을 인식할 것이다. 일반적으로 본원에 예시된 질환들을 치료하기 위한 치료제로서 투여될 본 발명의 화합물의 양은 치료에 참여하는 전문의에 의해 사례별로 결정될 것이다.

[0730] 이러한 질병들의 치료에 있어서 당업자들은, 이하에 제시된 시험 결과들로부터 1 일 유효 치료량을 결정할 수 있었다. 1 일 유효 치료량은 체중 1 ㎏당 약 0.005 ㎎ 내지 50 ㎎, 특히 체중 1 ㎏당 0.01 ㎎ 내지 50 ㎎, 더욱 특히 체중 1 ㎏당 0.01 ㎎ 내지 25 ㎎, 바람직하게는 체중 1 ㎏당 약 0.01 ㎎ 내지 약 15 ㎎, 더욱 바람직하게 체중 1 ㎏당 약 0.01 ㎎ 내지 약 10 ㎎, 더더욱 바람직하게 체중 1 ㎏당 약 0.01 ㎎ 내지 약 1 ㎎, 가장 바람직하게 체중 1 ㎏당 약 0.05 ㎎ 내지 약 1 ㎎일 것이다. 본원에서 활성 성분이라고도 칭하여지고, 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 본 발명에 의한 화합물의 양은 경우에 따라서 달라질 수 있는데, 예를 들어 특정 화합물, 투여 경로, 수용체의 나이와 상태, 그리고 치료중인 특정 질환 또는 질병에 따라서 달라질 수 있다. 치료 방법은 또한 활성 성분이 매일 1 회 내지 4 회 섭취되는 치료 계획으로 이 활성 성분을 투여하는 것을 포함할 수도 있다. 이러한 치료 방법들에서, 본 발명에 의한 화합물들은 투여전에 제제화되는 것이 바람직하다. 이하 본원에 기술된 바와 같이, 적당한 약학 제제들은 널리 공지되어 있고 용이하게 입수 가능한 성분들을 사용하여 공지의 방법들에 의해 제조된다.

[0731] 본 발명은 또한 본원에 예시된 질환들을 예방 또는 치료하기 위한 조성물들을 제공한다. 상기 조성물은 화학식 I의 화합물, 이의 호변이성체, 입체이성체 형태, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물과, 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 치료학적 유효량으로 포함한다.

[0732] 활성 성분이 단독으로 투여될 수 있을 때, 이 활성 성분은 약학 조성물로서 제공되는 것이 바람직하다. 그러므로 본 발명은, 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 함께 본 발명에 의한 화합물을 포함하는 약학 조성물을 추가로 제공한다. 담체 또는 희석제는 조성물의 다른 성분들과 혼화 가능하고 이 조성물의 투여를 받는 피투여 개체에게 무해하다는 의미에서 “허용 가능한”것임이 분명하다.

[0733] 본 발명의 약학 조성물들은 제약업계에 널리 알려진 임의의 방법들, 예를 들어 문헌[Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, see especially Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture)]에 기술된 방법들에 의해 제조될 수 있다. 염기 형태 또는 부가염 형태를 가지는, 활성 성분인 특정 화합물의 치료학적 유효량은 투여에 요망되는 제제의 형태에 따라서 여러 가지 형태를 취하게 만들 수 있는, 약학적으로 허용 가능한 담체와의 친밀한 혼합물 중에 혼합된다. 이러한 약학 조성물은, 바람직하게 전신 투여, 예를 들어 경구, 경피 또는 비경구 투여에 적당한 단위 투여형; 또는 국소 투여, 예를 들어 흡입, 비강 스프레이, 점안액을 통한 투여, 크림, 겔 또는 샴푸 등을 통한 투여에 적당한 단위 투여형을 취하는 것이 요망될 수 있다. 예를 들어 본 발명의 조성물을 경구 투여형으로서 제조함에 있어서, 통상의 약학 매질들 중 임의의 것, 예를 들어 물, 글리콜, 오일 및 알코올 등(경구 투여용 액체 제제, 예를 들어 현탁액, 시럽, 엘릭시르 및 용액의 경우); 또는 고체 담체, 예를 들어 전분, 당, 카올린, 윤활제, 결합제 및 붕해제 등(분말, 알약, 캡슐 및 정제의 경우)이 사용될 수 있다. 정제 및 캡슐은 이것들의 투여의 용이함으로 인해 가장 유리한 경구 투여용 단위 투여형(unitary dosage form)이 되고 있는데, 이 경우 약학적 고체 담체가 분명히 사용된다. 비경구 투여용 조성물의 경우, 담체는 보통(적어도 대부분) 멸균수를 포함할 것이지만, 다른 성분들, 예를 들어 용해를 돕는 성분들이 포함될 수도 있다. 예를 들어 담체가 염 용액, 글루코스 용액, 또는 염 용액과 글루코스 용액의 혼합물을 포함하는 주사 용액이 제조될 수 있다. 주사 현탁액도 또한 제조될 수 있는데, 이 경우에는 적당한 액체 담체 및 현탁제 등이 사용될 수 있다. 경피 투여에 적당한 조성물에 있어서, 담체는 선택적으로 경피 흡수 촉진제 및/또는 적당한 습윤제를, 선택적으로 피부에 어떠한 유의적

악영향을 주지 않으며 임의의 성질을 가지는 적당한 첨가제 소량과 혼합하여 포함한다. 상기 첨가제들은 피부에의 투여를 촉진할 수 있고/있거나 원하는 조성물들을 제조하는 것을 도울 수 있다. 이와 같은 조성물들은 다양한 방법, 예를 들어 경피 패치, 스팟-온(spot-on) 또는 연고로서 투여될 수 있다.

[0734] 상기 언급된 약학 조성물을 투여의 편이와 투여량의 균일성이 도모되는 투여량 단위형(dosage unit form)으로서 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원의 명세서와 특허청구의 범위의 청구항들에서 사용된 바와 같은 투여량 단위형이란, 각각의 단위들이, 요구되는 약학적 담체와 연합하여 원하는 치료 효과를 발휘하도록 산정된 소정량의 활성 성분을 담고 있는 단위 투여형으로서 적당한, 물리적으로 분리된 단위들을 말한다. 이와 같은 투여량 단위형의 예로서는 정제(분할선이 있는 정제 또는 코팅된 정재), 캡슐, 알약, 분말 포대, 웨이퍼, 주사 용액 또는 주사 현탁액, 티스푼 양의 것(teaspoonful) 및 테이블스푼 양의 것(tablespoonful) 등과, 이것들의 분리된 다수의 단위형들이 있다.

[0735] 본 발명의 화합물들은 전신 투여, 예를 들어 경구, 경피 또는 비경구 투여용으로서 사용될 수 있거나; 또는 국소 투여, 예를 들어 흡입, 비강 스프레이, 점안액을 통한 투여, 크림, 겔 또는 샴푸 등을 통한 투여용으로서 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물들은 경구 투여되는 것이 바람직하다. 정확한 투여량과 투여 횟수는, 당업자들에게 널리 알려져 있는 바와 같이, 사용된 화학식 I의 특정 화합물, 치료중인 특정 병태, 치료중인 병태의 심각성, 특정 환자의 연령, 체중, 성별, 질환의 정도 및 전체적인 몸 상태, 그리고 해당 개체가 섭취할 수 있는 다른 약물에 따라서 달라진다. 뿐만 아니라, 상기 1 일 유효 투여량은 치료된 피험체의 반응 및/또는 본 발명의 화합물들을 처방한 전문의의 평가에 따라서 감량 또는 증량될 수 있다.

[0736] 본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있거나, 아니면 추가 치료제 1 개 이상과 함께 투여될 수 있다. 병행요법으로서는, 본 발명에 의한 화합물과, 추가 치료제 1 개 이상을 포함하는 약학적 투여량 제형(pharmaceutical dosage formulation) 1 개를 투여하는 것뿐만 아니라, 본 발명에 의한 화합물과, 별도의 약학적 투여량 제형 자체에 포함된 각각의 추가 치료제들을 따로따로 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어 본 발명에 의한 화합물과 치료제는 단일 경구 투여량 조성물, 예를 들어 정제 또는 캡슐로서 함께 투여될 수 있거나, 또는 각각의 제제는 별도의 경구 투여량 제형으로서 따로따로 투여될 수 있다.

[0737] 상기 병태들을 치료하기 위해 본 발명의 화합물들은 유리하게는 기타 다른 의료용 제제, 더 구체적으로는 암 치료에 사용되는 다른 항암제 또는 보조제 1 개 이상과 함께 사용될 수 있다.

[0738] 항암제 또는 보조제(암 치료에 사용되는 보강제(supporting agent))의 예들로서는 다음과 같은 것들을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다:

[0739] - 백금 배위 화합물, 예를 들어 아미포스틴과 선택적으로 합체된 시스플라틴, 카르보플라틴 또는 옥살리플라틴;

[0740] - 탁산 화합물, 예를 들어 파클리탁셀, 파클리탁셀 단백질 결합 입자들(아브락산TM(AbraxaneTM)) 또는 도세탁셀;

[0741] - 토포이소머라제 I 억제제, 예를 들어 캠프토테신 화합물, 예를 들어 이리노테칸, SN-38, 토포테칸, 토포테칸 hcl;

[0742] - 토포이소머라제 II 억제제, 예를 항종양 에피포도필로톡신 또는 포도필로톡신 유도체, 예를 들어 에토포시드, 에토포시드 인산염 또는 테니포시드;

[0743] - 항종양 빈카 알칼로이드, 예를 들어 빈블라스틴, 빈크리스틴 또는 비노렐빈;

[0744] - 항종양 뉴클레오시드 유도체, 예를 들어 5-플루오로우라실, 루코보린, 겜시타빈, 겜시타빈 hcl, 카페시타빈, 클라드리빈, 플루다라빈, 넬라라빈;

[0745] - 알킬화제, 예를 들어 질소 머스터드 또는 니트로소우레아, 예를 들어 사이클로포스파미드, 클로람부실, 카머스틴, 티오테파, 메파란(멜파란), 로머스틴, 알트레타민, 부설판, 다카르바진, 에스트라머스틴, 메스나와 선택적으로 합체된 이포스파미드, 피포브로만, 프로카르바진, 스트렙토조신, 테모졸로미드, 우라실;

[0746] - 항종양 안트라사이클린 유도체, 예를 들어 도노루비신, 덱스라족산과 선택적으로 합체된 독소루비신, 독실, 이다루비신, 미토잔트론, 에피루비신, 에피루비신 hcl, 발루비신;

[0747] - IGF-1 수용체를 표적화하는 분자, 예를 들어 피크로포도필린;

[0748] - 테트라카르신 유도체, 예를 들어 테트로카르신 A;

[0749] - 글루코코르티코이덴, 예를 들어 프레드니손;

[0750] - 항체, 예를 들어 트라스투주맙(HER2 항체), 리툭시맙(CD20 항체), 겜투주맙, 겜투주맙 오조가마이신, 세툭시맙, 퍼투주맙, 베바시주맙, 알렘투주맙, 에쿨리주맙, 이브리투모맙, 티욱세탄, 노페투모맙, 파니투무맙, 토시투모맙, CNTO 328;

[0751] - 에스트로겐 합성에 있어서 에스트로겐 수용체 길항제 또는 선택적 에스트로겐 수용체 조정제 또는 억제제, 예를 들어 타목시펜, 풀베스트란트, 토레미펜, 드롤록시펜, 파슬로덱스, 랄록시펜 또는 레트로졸;

[0752] - 아로마타제 억제제, 예를 들어 엑세메스탄, 아나스트로졸, 레트라졸, 테스토락톤 및 보로졸;

[0753] - 분화제, 예를 들어 레티노이드, 비타민 D, 또는 레티노산 및 레티노산 대사 차단제(RAMBA), 예를 들어 아큐탄;

[0754] - DNA 메틸기전달효소 억제제, 예를 들어 아자시티딘 또는 데시타빈;

[0755] - 항엽산, 예를 들어 프레메트렉시드 이나트륨;

[0756] - 항생제, 예를 들어 안티노마이신 D, 블레오마이신, 미토마이신 C, 닥티노마이신, 카르미노마이신, 도노마이신, 레바미솔, 플리카마이신, 미트라마이신;

[0757] - 대사길항물질, 예를 들어 클로파라빈, 아미노프테린, 시토신 아라비노사이드 또는 메토트렉세이트, 아자시티딘, 시타라빈, 플록수리딘, 펜토스타틴, 티오구아닌;

[0758] - 세포자살 유도제 및 항신생혈관제, 예를 들어 Bcl-2 억제제, 예를 들어 YC 137, BH 312, ABT 737, 가시폴, HA 14-1, TW 37 또는 데칸산;

[0759] - 튜불린 결합제, 예를 들어 콤브레스타틴, 콜히친 또는 노코다졸;

[0760] - 키나제 억제제(예를 들어, EGFR(상피성장인자 수용체) 억제제, MTKI(다중표적키나제억제제), mTOR 억제제), 예를 들어 플라보페리돌, 이마티닙 메실산염, 얼로티닙, 게피티닙, 다사티닙, 라파티닙, 라파티닙 디토실산염, 소라페닙, 수니티닙, 수니티닙 말레산염, 템시롤리무스;

[0761] - 파르네실전달효소 억제제, 예를 들어 티피파르닙;

[0762] - 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제, 예를 들어 부티르산나트륨, 수베로일아닐리드 하이드록삼산(SAHA), 뎁시펩티드(FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, 퀴시노스타트, 트리코스타틴 A, 보리노스타트;

[0763] - 유비퀴틴-프로테아좀 경로 억제제, 예를 들어 PS-341, MLN.41 또는 보르테조밉;

[0764] - 욘델리스;

[0765] - 텔로머라제 억제제, 예를 들어 텔로메스타틴;

[0766] - 기질 금속단백분해효소 억제제, 예를 들어 바티마스타트, 마리마스타트, 프리노스타트 또는 메타스타트;

[0767] - 재조합 인터루킨, 예를 들어 알데스루킨, 데니루틴 디프티톡스, 인터페론 알파 2a, 인터페론 알파 2b, 페그인터페론 알파 2b;

[0768] - MAPK 억제제;

[0769] - 레티노이드, 예를 들어 알리트레티노인, 벡사로텐, 트레티노인;

[0770] - 삼산화비소;

[0771] - 아스파라기나제;

[0772] - 스테로이드, 예를 들어 프로피온산드로모스타놀론, 아세트산메게스트롤, 난드롤론(데칸산염, 펜프로피온산염), 덱사메타손;

[0773] - 성선자극호르몬 방출 호르몬 작동제 또는 길항제, 예를 들어 아바렐릭스, 아세트산고세렐린, 아세트산히스트렐린, 아세트산루프롤리드;

[0774] - 탈리도미드, 레날리도미드;

[0775] - 머캅토퓨린, 미토탄, 파미드로네이트, 페가데마제, 페가스파라가제, 라스부리카제;

[0776] - BH3 모의체, 예를 들어 ABT-737;

[0777] - MEK 억제제, 예를 들어 PD98059, AZD6244, CI-1040;

[0778] - 콜로니자극인자 유사체, 예를 들어 필그라스팀, 페그필그라스팀, 사르그라모스팀; 에리스로포이에틴 또는 이의 유사체(예를 들어, 다베포에틴 알파); 인터루킨 11; 오프렐베킨; 졸레드로네이트, 졸레드론산; 펜타닐; 비스포스포네이트; 팔리퍼민;

[0779] - 스테로이드성 시토크롬 P450 17알파-하이드록실라제-17,20-라이아제 억제제(CYP17), 예를 들어 아비라테론, 아세트산아비라테론.

[0780] 그러므로 본 발명의 하나의 구현예는 암을 앓고 있는 환자를 치료함에 있어서 동시, 별도 또는 연속 사용되기 위한 복합 제제로서, 제1 활성 성분으로 본 발명에 의한 화합물을 포함하고, 추가의 활성 성분으로서는 항암제 1 개 이상을 포함하는 물건에 관한 것이다.

[0781] 기타 다른 의료용 제제 1 개 이상과, 본 발명에 의한 화합물은 동시에(예를 들어, 별개의 조성물 또는 단위 조성물로서) 투여될 수 있거나, 또는 순서에 상관 없이 연속으로 투여될 수 있다. 연속 투여의 경우, 2 개 이상의 화합물들은 유리한 효과 또는 상승 효과가 달성되는 것을 보장하는데 충분한 방식으로 특정 양만큼 특정 기간 이내에 투여될 것이다. 상기 조합의 각 성분에 바람직한 투여 방법과 투여 순서, 그리고 각 성분의 투여량과 투여 계획은, 투여되는 기타 다른 특정 의료 제제와 본 발명의 화합물, 이것들의 투여 경로, 치료중인 특정 종양, 그리고 치료중인 특정 숙주에 따라서 달라질 것임이 이해될 것이다. 최적의 투여 방법, 투여 순서, 투여량 및 투여 계획은 본원에 제시된 정보가 고려되어 종래의 방법들이 이용됨으로써 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0782] 본 발명에 의한 화합물 및 1 개 이상의 기타 다른 항암제(들)가 조합되어 투여될 때 이것들의 중량비는 당업자에 의해 결정될 수 있다. 당업자들에게 널리 알려진 바와 같이, 상기 비율, 정확한 투여량 및 투여 횟수는, 본 발명에 의한 특정 화합물, 사용된 다른 항암제(들), 치료중인 특정 병태, 치료중인 병태의 심각성, 특정 환자의 연령, 체중, 성별, 식습관, 투여시간 및 전체적인 몸상태, 투여 방식뿐만 아니라, 해당 개체가 섭취할 수 있는 다른 약물에 따라서 다르다. 뿐만 아니라, 상기 1 일 유효 투여량은 치료된 피험체의 반응 및/또는 본 발명의 화합물들을 처방한 전문의의 평가에 따라서 감량 또는 증량될 수 있다. 화학식 I의 본 발명의 화합물과 다른 항암제에 대한 구체적인 중량비는 1/10 내지 10/1, 더 구체적으로 1/5 내지 5/1, 훨씬 더 구체적으로 1/3 내지 3/1의 범위일 수 있다.

[0783] 백금 배위 화합물은 하나의 치료 경로에 대해 체 표면적 1 제곱미터당 1 ㎎ 내지 500 ㎎(㎎/㎡), 예를 들어 50 ㎎/㎡ 내지 400 ㎎/㎡, 특히, 시스플라틴의 경우에는 약 75 ㎎/㎡, 카르보플라틴의 경우에는 약 300 ㎎/㎡의 투여량으로 투여되는 것이 유리하다.

[0784] 탁산 화합물은 하나의 치료 경로에 대해 체 표면적 1 제곱미터당 50 ㎎ 내지 400 ㎎(㎎/㎡), 예를 들어 75 ㎎/㎡ 내지 250 ㎎/㎡, 특히, 파클리탁셀의 경우에는 약 175 ㎎/㎡ 내지 250 ㎎/㎡, 도세탁셀의 경우에는 약 75 ㎎/㎡ 내지 150 ㎎/㎡의 투여량으로 투여되는 것이 유리하다.

[0785] 캠프토테신 화합물은 하나의 치료 경로에 대해 체 표면적 1 제곱미터당 0.1 ㎎ 내지 400 ㎎(㎎/㎡), 예를 들어 1 ㎎/㎡ 내지 300 ㎎/㎡, 특히, 이리노테칸의 경우에는 약 100 ㎎/㎡ 내지 350 ㎎/㎡, 토포테칸의 경우에는 약 1 ㎎/㎡ 내지 2 ㎎/㎡의 투여량으로 투여되는 것이 유리하다.

[0786] 항종양 포도필로톡신 유도체는 하나의 치료 경로에 대해 체 표면적 1 제곱미터당 30 ㎎ 내지 300 ㎎(㎎/㎡), 예를 들어 50 ㎎/㎡ 내지 250 ㎎/㎡, 특히, 에토포시드의 경우에는 약 35 ㎎/㎡ 내지 100 ㎎/㎡, 테니포시드의 경우에는 약 50 ㎎/㎡ 내지 250 ㎎/㎡의 투여량으로 투여되는 것이 유리하다.

[0787] 항종양 빈카 알칼로이드는 하나의 치료 경로에 대해 체 표면적 1 제곱미터당 2 ㎎ 내지 30 ㎎(㎎/㎡), 특히, 빈블라스틴의 경우에는 약 3 ㎎/㎡ 내지 12 ㎎/㎡, 빈크리스틴의 경우에는 약 1 ㎎/㎡ 내지 2 ㎎/㎡, 그리고 비노렐빈의 경우에는 약 10 ㎎/㎡ 내지 30 ㎎/㎡의 투여량으로 투여되는 것이 유리하다.

[0788] 항종양 뉴클레오시드 유도체는 하나의 치료 경로에 대해 체 표면적 1 제곱미터당 200 ㎎ 내지 2500 ㎎(㎎/㎡), 예를 들어 700 ㎎/㎡ 내지 1500 ㎎/㎡, 특히, 5-FU의 경우에는 200 ㎎/㎡ 내지 500 ㎎/㎡, 겜시타빈의 경우에는

약 800 mg/㎡ 내지 1200 mg/㎡, 카페시타빈의 경우에는 약 1000 mg/㎡ 내지 2500 mg/㎡의 투여량으로 투여되는 것이 유리하다.

[0789] 알킬화제, 예를 들어 질소 머스터드 또는 니트로소우레아는 하나의 치료 경로에 대해 체 표면적 1 제곱미터당 100 내지 500mg(mg/㎡), 예를 들어 120 mg/㎡ 내지 200 mg/㎡, 특히, 사이클로포스파미드의 경우에는 약 100 mg/㎡ 내지 500 mg/㎡, 클로람부실의 경우에는 약 0.1 mg/㎡ 내지 0.2 mg/㎡, 카머스틴의 경우에는 약 150 mg/㎡ 내지 200 mg/㎡, 로머스틴의 경우에는 약 100 mg/㎡ 내지 150 mg/㎡의 투여량으로 투여되는 것이 유리하다.

[0790] 항종양 안트라사이클린 유도체는 하나의 치료 경로에 대해 체 표면적 1 제곱미터당 10 mg 내지 75 mg(mg/㎡), 예를 들어 15 mg/㎡ 내지 60 mg/㎡, 특히, 독소루비신의 경우에는 약 40 mg/㎡ 내지 75 mg/㎡, 도노루비신의 경우에는 약 25 mg/㎡ 내지 45 mg/㎡, 이다루비신의 경우에는 약 10 mg/㎡ 내지 15 mg/㎡의 투여량으로 투여되는 것이 유리하다.

[0791] 항에스트로겐 제제는 특정 제제와 치료중인 병태에 따라서 1 일 약 1 mg 내지 100 mg의 투여량으로 투여되는 것이 유리하다. 타목시펜은, 치료 효과가 달성 및 유지되는데 충분한 시간 동안 치료법이 진행될 때, 1 일 2 회 5 mg 내지 50 mg, 바람직하게는 10 mg 내지 20 mg의 투여량으로 경구 투여되는 것이 유리하다. 토레미펜은, 치료 효과가 달성 및 유지되는데 충분한 시간 동안 치료법이 진행될 때, 1 일 1 회 약 60 mg의 투여량으로 경구 투여되는 것이 유리하다. 아나스트로졸은 1 일 1 회 약 1 mg의 투여량으로 경구 투여되는 것이 유리하다. 드롤록시펜은 1 일 1 회 약 20 mg 내지 100 mg의 투여량으로 경구 투여되는 것이 유리하다. 랄록시펜은 1 일 1 회 약 60 mg의 투여량으로 경구 투여되는 것이 유리하다. 엑세메스탄은 1 일 1 회 약 25 mg의 투여량으로 경구 투여되는 것이 유리하다.

[0792] 항체는 체 표면적 1 제곱미터당 약 1 mg 내지 5 mg(mg/㎡)의 투여량으로 투여되거나, 또는 상이하다면 당업계에 알려진 바대로 투여되는 것이 유리하다. 트라스투주맙은 하나의 치료 경로에 대해 체 표면적 1 제곱미터당 1 mg 내지 5 mg(mg/㎡), 특히 2 mg 내지 4 mg/㎡의 투여량으로 투여되는 것이 유리하다. 이와 같은 투여량들은, 예를 들어 7 일, 14 일, 21 일 또는 28 일마다 반복될 수 있는 하나의 치료 경로에 대해 1 회, 2 회 또는 그 이상 투여될 수 있다.

[0793] 이하 실시예들은 본 발명을 추가로 설명한다.

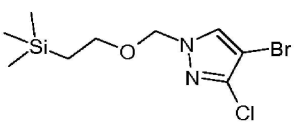
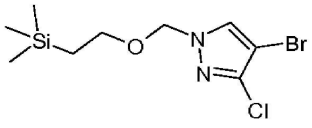
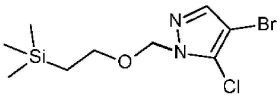
[0794] **실시예**

[0795] 본 발명의 화합물들을 제조하기 위한 방법들 몇가지가 이하 실시예들에 예시되어 있다. 달리 주의가 요망되지 않는 한, 모든 출발 물질들은 상업적 제공처로부터 입수되어 추가의 정제를 거치지 않고 사용되었다.

[0796] 본원에서, 용어'Boc'는 *tert*-부톡시카르보닐을 의미하고, 'DCE'는 1,2-디클로로에탄을 의미하며, '$Cs_2CO_3$'는 탄산세슘을 의미하고, 'DCM'은 디클로로메탄을 의미하며, 'BEH'는 가교 에틸실록산/실라카 하이브리드를 의미하고,'DIAD'는 디이소프로필아조디카르복실산염을 의미하며,'DIPEA'는 디이소프로필에틸아민을 의미하고,'DMAP'는 *N*,*N*-디메틸피리딘-4-아민을 의미하며, 'DMF'는 *N*,*N*-디메틸포름아미드를 의미하고, 'DMSO'는 설폭시화디메틸을 의미하고, UPLC'는 초고성능 액체 크로마토그래피를 의미하며, 'LC'는 액체 크로마토그래피를 의미하고,'EtOAc'는 아세트산에틸을 의미하며,'플래시-$NH_2$'는 이솔루트(ISOLUTE)® 실리카 폴리프로필아미노 약 음이온 교환 컬럼을 의미하고,'HPLC'는 고성능 액체 크로마토그래피를 의미하며, 'LCMS'는 액체 크로마토그래피/질량 분광분석법을 의미하고, 'MeCN'은 아세토니트릴을 의미하며, 'MeOH'는 메탄올을 의미하고, '$R_t$'는 체류 시간을 의미하며, '이솔루트® SCX-2 SPE'는 이솔루트® 실리카 프로필설폰산 강 양이온 교환 컬럼을 의미하고, 'SEM'은 2-(트리메틸실릴)에톡시-메틸을 의미하며, 'TBAF'는 불화테트라부틸암모늄을 의미하고, 'TFA'는 삼불화아세트산을 의미하며, '$Na_2SO_4$'는 황산나트륨을 의미하고, 'HATU'는 육불화인산 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-이움 3-산화물을 의미하며, 'THF'는 테트라하이드로푸란을 의미한다.

[0797] 본 발명의 중간체들과 화합물들의 화학식들에 있어서, 중수소($^2H$)는 화학 기호 D로서 표시된다.

[0798] 몇몇 중간체들은 실험 파트에서 구조이성체들(위치 이성체들)의 혼합물로서 보이도록 표시된다. 이는, 중간체내에 치환기가 부착될 수 있는 위치가 2 개 이상 존재하고, 지칭된 중간체는 실제로 합성중에 생성된 상이한 잠재적 생성물들의 혼합물임을 의미한다. 예를 들어 구조이성체들의 혼합물로서 표시된 중간체 76


은

와

의 혼합물이다.

[0799] 몇몇 중간체들은 실험 파트에서 '확인되지 않은 Boc기의 위치화학'이라는 설명과 함께 표시된다. 이는, 하나의 구체적 구조이성체가 형성 또는 분리되었지만, Boc기의 정확한 위치는 확인되지 않았음을 의미한다.

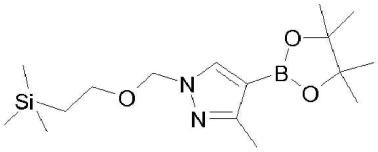
[0800] 중간체들은 구조이성체들의 혼합물들 또는 단일 구조이성체들로서 제조되었다. 당업자는, 구조이성체들의 혼합물들은 원한다면 당업자에게 널리 공지되어 있거나 이하 섹션에 몇몇 중간체들에 대해 기술된 바와 같은 방법들에 의해 단일 구조이성체들로 용이하게 분리될 수 있음을 알게될 것이다.

[0801] 이하 실시예들에 있어서 중간체들 또는 화합물들이 어떤 실시예에 자세히 기술된 반응 프로토콜에 따라서 제조되었다 함은, 해당 중간체 또는 화합물이 언급된 실시예에 기술된 반응 프로토콜과 (반드시 동일할 필요는 없고) 유사한 반응 프로토콜에 의해서 제조되었음을 의미하는 것이다.

[0802] **중간체들의 제조**

[0803] 실시예 A1

[0804] a) 중간체 1의 제조

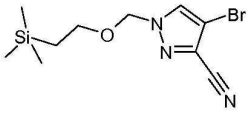
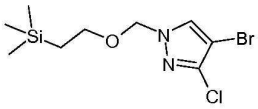
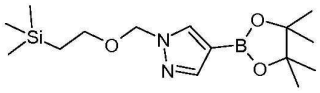
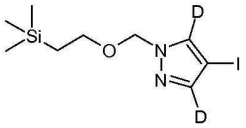
[0805] 

[0806] DCM(10 ㎖) 중 3-메틸피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르(0.50 g, 2.40 mmol), 염화2-(트리메틸실릴)에톡시메틸(0.53 ㎖, 3.00 mmol) 및 DIPEA(1.3㎖, 7.21 mmol)의 혼합물을 상온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 DCM과 물 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세정하고 나서, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축한 결과, 원하는 생성물(0.81 g, 100%, 2 개 구조이성체들의 혼합물)이 연갈색 오일로서 제조되었다.

[0807] LCMS (방법 D): $R_t$ = 4.21 및 4.32 min, m/z $[M+H]^+$ = 339.

[0808] 적당한 출발 물질들(표 1)을 사용하여 중간체 1의 반응 프로토콜에 따라서 중간체 2과 중간체 76 내지 78을 제조하였다.

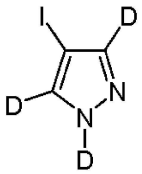
표 1

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 2 |  | 4-브로모-1*H*-피라졸-3-카르보니트릴 | 구조이성체들의 혼합물: $R_t$ = 4.03 and 4.11 min, m/z $[M+H]^+$ = 302/304 ( 방법 D) |
| 76 |  | 4-브로모-5-클로로-1*H*-피라졸 | 구조이성체들의 혼합물: $R_t$ = 4.44 min, m/z $[M+H]^+$ = 311/313 ( 방법 C) |
| 77 |  | 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 | |
| 78 |  | 중간체 79 | |

[0809]

[0810] 실시예 A10

[0811] a) 중간체 79의 제조



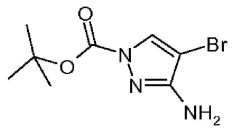
[0812]

[0813] 상온에서 요오드(1.06 g, 8.32 mmol), 피라졸-$d_4$(1.0 g, 13.8 mmol) 및 MeCN(12 mℓ)의 교반된 혼합물을 질산세륨암모늄(1.06 g, 8.32 mmol)으로 처리한 다음, 이로부터 생성된 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축하고 나서, 잔류물을 5% 중아황산나트륨 수용액과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세정하고 나서, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 컬럼 크로마토그래피(EtOAc와 펜탄의 혼합물(0:1에서 7:3, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(1.3 g, 47%)이 회백색 고체로서 제조되었다.

[0814] LCMS (방법 C): $R_t$ = 2.13 min, m/z $[M+H]^+$ = 197

[0815] 실시예 A2

[0816] a) 중간체 3의 제조



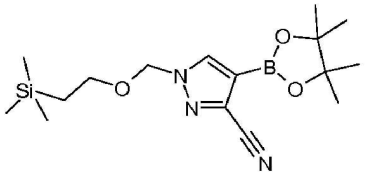
[0817]

[0818] 상온에서 THF(17 ㎖) 중 3-아미노-4-브로모-1H-피라졸(1.00 g, 6.17 mmol) 및 DMAP(0.15 g, 1.23 mmol)의 교반된 용액을 중탄산 디-tert-부틸(1.48 g, 6.79 mmol)로 처리한 다음, 이로부터 생성된 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 DCM과 물 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세정한 후, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피(사이클로헥산 및 EtOAc의 혼합물(4:1에서 2:3, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(1.56 g, 96%, 2 개의 구조이성체들의 혼합물)이 제조되었다.

[0819] LCMS (방법 D): $R_t$ = 2.74 및 2.76 min, m/z [M+H-*tert*-부틸]$^+$ = 206/208.

[0820] 실시예 A3

[0821] a) 중간체 4의 제조



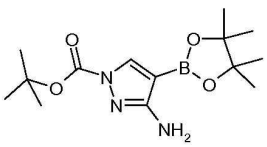
[0822]

[0823] DMF(57 ㎖) 중 중간체 2(1.84 g, 5.78 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(1.84 g, 7.23 mmol), 아세트산칼륨(1.70 g, 17.4 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(0.47 g, 0.58 mmol)의 탈기된 현탁액을 70℃에서 3.5 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온까지 냉각하고 나서, DCM과 물 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세정한 후, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축한 결과, 2 개의 구조이성체들의 혼합물인 원하는 생성물(2.02 g, 100%)이 갈색 오일로서 제조되었다.

[0824] 적당한 출발 물질(표 2)을 사용하여 중간체 4의 반응 프로토콜에 따라서 중간체 5를 제조하였다.

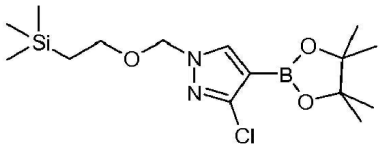
표 2

[0825]

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 5 |  | 중간체 3 (중간체 3은 중간체 5에 대한 출발물질로서의 단일 구조이성체로 사용되기 전에 단일 구조이성체들로 분리됨) | Boc기의 추정 위치화학; $R_t$ = 2.84 min, m/z $[M+H]^+$ = 309 ( 방법 D) |

[0826] 실시예 A11

[0827] a) 중간체 80의 제조

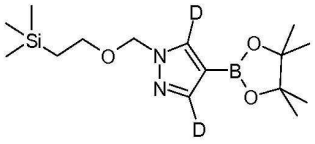
[0828] 

[0829] 상온 및 아르곤 대기 하에 무수 THF(1.6 ㎖)중 중간체 76(0.03 g, 0.10 mmol)의 탈기된 용액을, THF(0.16 ㎖, 0.318 mmol) 중 염화이소프로필마그네슘 2.0 M 용액으로 적가 처리하였다. 이를 1 시간 동안 교반한 다음, 여기에 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란(0.07 ㎖, 0.424 mmol)을 적가한 후, 이로부터 생성된 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액으로 희석하고 나서, 물과 DCM 사이에 분배하였다. 유기상을 $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 및 펜탄의 혼합물(0:1에서 1:1, 부피부) 용리)에 의해 정제한 결과, 원하는 생성물(0.04 g, 100%, 2개의 구조이성체들의 혼합물)이 무색의 오일로서 제조되었다.

[0830] 적당한 출발물질(표 3)을 사용하여 중간체 80의 반응 프로토콜에 따라서 중간체 81을 제조하였다.

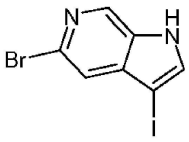
표 3

[0831]

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 |
|---|---|---|
| 81 |  | 중간체 78 |

[0832] 실시예 A4

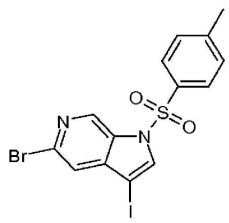
[0833] a) 중간체 6의 제조

[0834] 

[0835] 상온에서 DMF(150 ㎖) 중 5-브로모-1H-피롤로[2,3-c]피리딘(4.00 g, 20.3 mmol)의 교반된 용액을 수산화칼륨(4.32 g, 77.2 mmol)으로 처리하였다. 이로부터 10 분 경과후, 여기에 요오드(5.67 g, 22.3 mmol)를 첨가하고 나서, 이로부터 생성된 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석한 다음, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물들을 염수로 세정한 후, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 물로 분쇄하여 여과하고, 진공 하에 건조한 결과, 원하는 생성물(5.71 g, 87%)이 오렌지색 고체로서 제조되었다.

[0836] LCMS (방법 C): $R_t$ = 3.23 min, m/z $[M+H]^+$ = 323/325.

[0837] b) 중간체 7의 제조

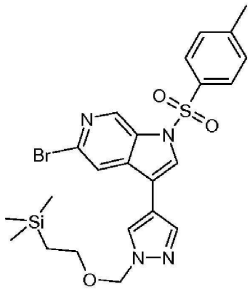
[0838] 

[0839] 상온에서 DCM(20 ㎖) 중 DIPEA(3.6 ㎖, 20.4 mmol), 염화p-톨루엔설포닐(2.13 g, 11.2 mmol) 및 중간체 6(3.00

g, 9.29 mmol)의 교반된 용액을 DMAP(0.023 g, 0.19 mmol)로 처리하고 나서, 이로부터 생성된 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 희석하고 나서, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물들을 $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피(사이클로헥산 및 EtOAc의 혼합물(1:9에서 1:1, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(3.20 g, 72%)이 백색 고체로서 제조되었다.

[0840] LCMS (방법 C): $R_t$ = 4.43 min, m/z $[M+H]^+$ = 477/479.

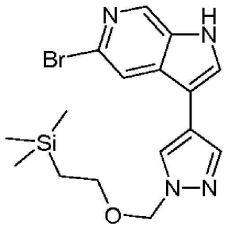
[0841] c) 중간체 8의 제조

[0842] 

[0843] DMF(28 ㎖) 및 물(7.0 ㎖) 중 중간체 7(3.13 g, 6.56 mmol), 4-(4,4,5,5- 테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(2-트리메틸실라닐에톡시메틸)-1H-피라졸(3.19 g, 9.84 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(0.54 g, 0.66 mmol) 및 탄산칼륨(1.81 g, 13.1 mmol)의 탈기된 현탁액을 50℃에서 5.5 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 상온까지 냉각하고 나서, 물로 희석한 다음, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물들을 염수로 세정한 후, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피(DCM 및 EtOAc의 혼합물(1:0에서 1:1, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(2.70 g, 75%)이 연갈색 오일로서 제조되었다.

[0844] LCMS (방법 B): $R_t$ = 2.95 min, m/z $[M+H]^+$ = 547/549.

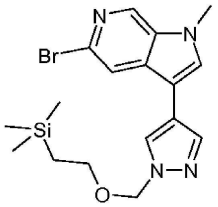
[0845] d) 중간체 9의 제조

[0846] 

[0847] 상온에서 THF(30 ㎖) 중 중간체 8(3.53 g, 6.45 mmol)의 교반된 혼합물을 THF(16.0 ㎖, 16.0 mmol) 중 1.0 M TBAF 용액으로 처리한 다음, 이로부터 생성된 혼합물을 20 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc와 염수 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피(DCM 및 EtOAc의 혼합물(1:0에서 1:1, 부피부) 용리)로 정제하고, DCM으로 분쇄한 결과, 원하는 생성물(1.91 g, 75%)이 엷은 황갈색 고체로서 제조되었다.

[0848] LCMS (방법 D): $R_t$ = 3.50 min, m/z $[M+H]^+$ = 393/395.

[0849] e) 중간체 10의 제조

[0850] 

[0851] DMF(5.0 ㎖) 중 중간체 9(0.33 g, 0.84 mmol), 탄산칼륨(0.23 g, 1.68 mmol) 및 요오드화메탄(0.062 ㎖, 1.00 mmol)의 교반된 혼합물을 110℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 여기에 요오드화메탄(0.010 ㎖, 0.16 mmol)의 제2 분량을 첨가하고 나서, 30 분 더 계속 가열하였다. 상기 혼합물을 상온까지 냉각한 후, EtOAc와 염수 사이에 분배하였다. 유기상을 $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피(DCM 및 EtOAc의 혼합물(1:0에서 4:1, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(0.24 g, 70%)이 연갈색 고체로서 제조되었다.

[0852] LCMS (방법 D): $R_t$ = 3.73 min, m/z $[M+H]^+$ = 407/409.

[0853] 적당한 출발물질(표 4)을 사용하여 중간체 6의 반응 프로토콜에 따라서 중간체 122를 제조하였다.

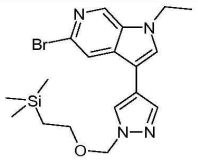
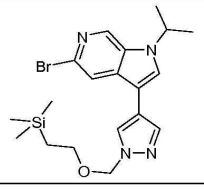
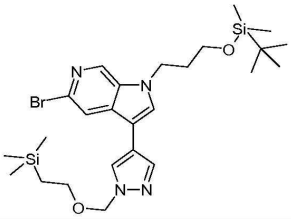
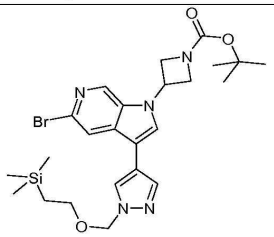
표 4

[0854]

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 122 |  | 중간체 130 | $R_t$ = 3.03 min, m/z $[M+H]^+$ = 337/339 ( 방법 D) |

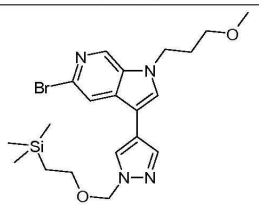
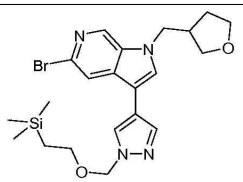
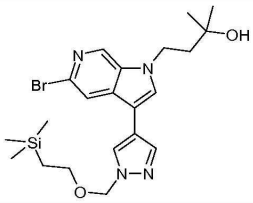
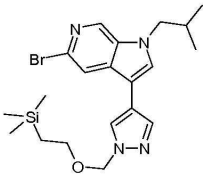
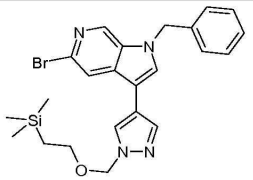
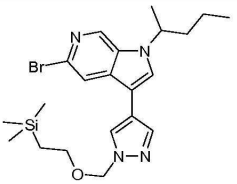
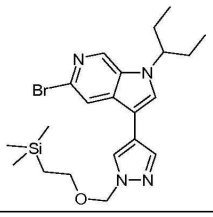
[0855] 적당한 출발물질들(표 5)을 사용하여 중간체 10의 반응 프로토콜에 따라서 중간체 11 내지 25를 제조하였다.

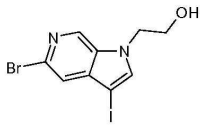
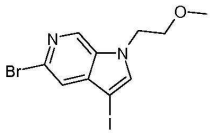
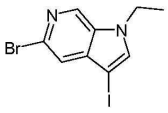
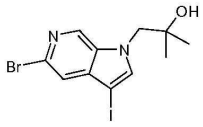
표 5

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 11 |  | a) 중간체 9<br>b) 요오드화에탄 | $R_t$ = 4.07 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>421/423<br>( 방법 A) |
| 12 |  | a) 중간체 9<br>b) 2-요오드화<br>프로판 | $R_t$ = 4.04 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>435/437<br>( 방법 D) |
| 13 |  | a) 중간체 9<br>b) (3-브로모<br>프로폭시)-*tert*-<br>부틸디메틸실란 | $R_t$ = 5.04 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>565/567<br>( 방법 D) |
| 14 |  | a) 중간체 9<br>b) 3-요오도<br>아제티딘-1-<br>카르복실산*tert*-<br>부틸 에스테르 | $R_t$ = 4.36 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>548/550<br>( 방법 A) |

[0856]

[0857]

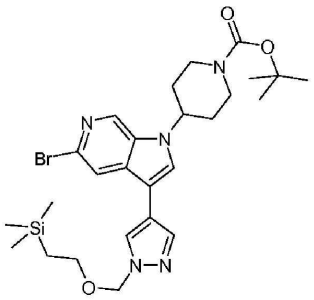
| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 15 |  | a) 중간체 9<br>b) 1-브로모-3-메톡시프로판 | $R_t$ = 3.88 min, m/z $[M+H]^+$ = 465/467<br>( 방법 D) |
| 16 |  | a) 중간체 9<br>b) 3-브로모메틸 테트라하이드로푸란 | $R_t$ = 3.75 min, m/z $[M+H]^+$ = 477/479<br>( 방법 D) |
| 17 |  | a) 중간체 9<br>b) 4-브로모-2-메틸 부탄올 | $R_t$ = 3.84 min, m/z $[M+H]^+$ = 479/481<br>( 방법 C) |
| 18 |  | a) 중간체 9<br>b) 1-브로모-2-메틸 프로판 | $R_t$ = 4.41 min, m/z $[M+H]^+$ = 449/451<br>( 방법 A) |
| 19 |  | a) 중간체 9<br>b) 브롬화벤질 | $R_t$ = 4.34 min, m/z $[M+H]^+$ = 483/485<br>( 방법 A) |
| 20 |  | a) 중간체 9<br>b) 2-브롬화펜탄 | $R_t$ = 4.52 min, m/z $[M+H]^+$ = 463/465<br>( 방법 A) |
| 21 |  | a) 중간체 9<br>b) 3-브롬화펜탄 | $R_t$ = 4.52 min, m/z $[M+H]^+$ = 463/465<br>( 방법 A) |

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 22 |  | a) 중간체 6<br>b) 2-브롬화에탄올 | $R_t$ = 2.97 min, m/z $[M+H]^+$ = 367/369<br>( 방법 B) |
| 23 |  | a) 중간체 6<br>b) 2-브로모-1-메톡시에탄 | $R_t$ = 3.55 min, m/z $[M+H]^+$ = 381/383<br>( 방법 B) |
| 24 |  | a) 중간체 6<br>b) 요오드화에탄 | $R_t$ = 3.56 min, m/z $[M+H]^+$ = 351/353<br>( 방법 D) |
| 25 |  | a) 중간체 6<br>b) 1,2-에폭시-2-메틸프로판 | $R_t$ = 3.31 min, m/z $[M+H]^+$ = 395/397<br>( 방법 C) |

[0858]

[0859] 실시예 A5

[0860] a) 중간체 26의 제조

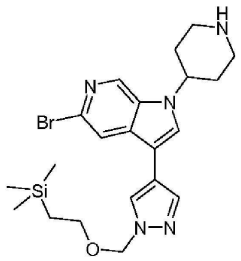


[0861]

[0862] 0℃에서 DMF(4.8 ㎖) 중 중간체 9(0.19 g, 0.48 mmol)의 교반된 용액을 수소화나트륨(0.039 g, 0.97 mmol, 무기 오일 중 60%)으로 처리하였다. 이로부터 30 분 경과후, 여기에 4-메탄설포닐옥시피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.24 g, 0.85 mmol)를 첨가하고 나서, 이로부터 생성된 혼합물을 상온까지 승온시켜, 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 20 시간 동안 가열한 다음, 상온까지 냉각하였다. 여기에 수소화나트륨의 제2 분량(0.020 g, 0.50 mmol, 무기 오일 중 60%)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 상온에서 10 분 동안 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음, 여기에 4-메탄설포닐옥시피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.24 g, 0.85 mmol)를 첨가하고 나서, 이로부터 생성된 혼합물을 100℃에서 5.5 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온까지 냉각한 후, EtOAc와 염수 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피(DCM 및 EtOAc의 혼합물(1:0에서 1:1, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(0.14 g, 50%)이 연황색 오일로서 제조되었다.

[0863] LCMS (방법 A): $R_t$ = 4.53 min, m/z $[M+H]^+$ = 576/578.

[0864] b) 중간체 27의 제조

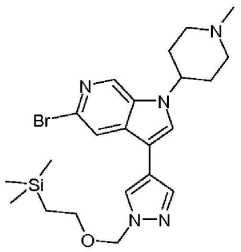


[0865]

[0866] 상온에서 DCM(3.2 ㎖) 중 중간체 26(0.14 g, 0.24 mmol)의 교반된 용액을 TFA(0.28 ㎖, 3.65 mmol)로 처리하였다. 이를 45 분 동안 교반한 다음, 여기에 TFA의 제2 분량(0.093 ㎖, 1.22 mmol)을 첨가한 후, 이로부터 생성된 혼합물을 2 시간 더 교반하였다. 상기 혼합물을 DCM으로 희석한 다음, 플래시-$NH_2$ 카트리지상 컬럼 크로마토그래피(DCM 및 MeOH의 혼합물(9:1, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(0.088 g, 76%)이 황색 검으로서 제조되었다.

[0867] LCMS (방법 D): $R_t$ = 2.46 min, m/z $[M+H]^+$ = 476/478.

[0868] c) 중간체 28의 제조



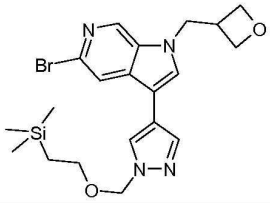
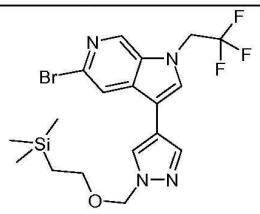
[0869]

[0870] 0℃에서 MeOH(2.6 ㎖) 및 DCE(1.6 ㎖) 중 중간체 27(0.088 g, 0.19 mmol), 37% 수성 포름알데히드(0.055 ㎖, 0.74 mmol) 및 아세트산나트륨(0.015 g, 0.19 mmol)의 교반된 용액을 트리아세톡시수소화붕소나트륨(0.16 g, 0.74 mmol)으로 처리하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 0℃에서 5 분 동안 교반한 다음, 상온까지 승온시키고 나서, 22 시간 더 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc와 탄산수소나트륨의 포화 수용액 사이에 분배하였다. 유기상을 $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축한 결과, 원하는 생성물(0.086 g, 96%)이 연황색 검으로서 제조되었다.

[0871] LCMS (방법 D): $R_t$ = 2.55 min, m/z $[M+H]^+$ = 490/492.

[0872] 적당한 출발물질들(표 6)을 사용하여 중간체 26의 반응 프로포콜에 따라서 중간체 29 및 30을 제조하였다.

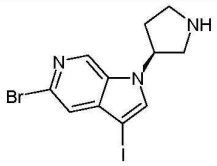
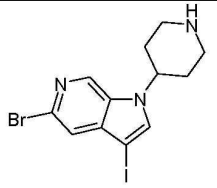
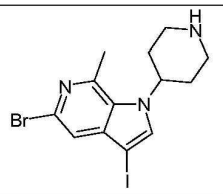
표 6

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 29 |  | a) 중간체 9<br>b) 톨루엔-4-설폰산 옥세탄-3-일메틸 에스테르 | $R_t$ = 3.59 min, m/z $[M+H]^+$ = 463/465 ( 방법 D) |
| 30 |  | a) 중간체 9<br>b) 삼불화메탄설폰산 2,2,2-삼불화에틸 에스테르 | $R_t$ = 4.14 min, m/z $[M+H]^+$ = 475/477 ( 방법 A) |

[0873]

[0874] 적당한 출발물질(표 7)을 사용하여 중간체 27의 반응 프로토콜에 따라서 중간체 82, 83 및 123을 제조하였다.

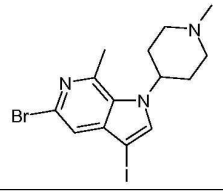
표 7

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 82 | <br>S-거울상이성체 | 중간체 107 | $R_t$ = 2.12 min, m/z $[M+H]^+$ = 392/394 ( 방법 C) |
| 83 |  | 중간체 108 | $R_t$ = 2.28 min, m/z $[M+H]^+$ = 406/408 ( 방법 B) |
| 123 |  | 중간체 125 | $R_t$ = 2.11 min, m/z $[M+H]^+$ = 420/422 ( 방법 B) |

[0875]

[0876] 적당한 출발물질(표 8)을 사용하여 중간체 28의 반응 프로토콜에 따라서 중간체 124를 제조하였다.

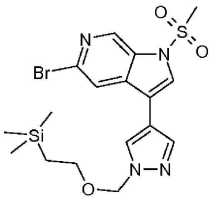
표 8

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 124 |  | 중간체 123 | $R_t$ = 2.16 min, m/z $[M+H]^+$ = 434/436 ( 방법 B) |

[0877]

[0878] 실시예 A6

[0879] a) 중간체 31의 제조

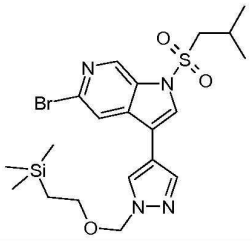
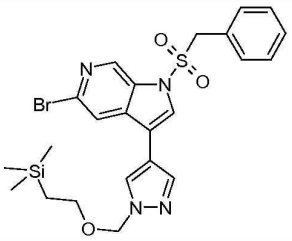
[0880] 

[0881] 0℃에서 DMF(1.4 ㎖) 중 중간체 9(0.060 g, 0.15 mmol)의 교반된 용액을 수소화나트륨(0.013 g, 0.34 mmol, 무기 오일 중 60%)으로 처리하였다. 30 분 경과후, 이 혼합물을 염화메탄설포닐(0.026 ㎖, 0.34 mmol)로 처리하고 나서, 이로부터 생성된 혼합물을 70℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 EtOAc 및 염수 사이에 분배하였다. 유기상을 $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피(사이클로헥산 및 EtOAc의 혼합물(1:0에서 1:4, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(0.057 g, 95%)이 회백색 고체로서 제조되었다.

[0882] LCMS (방법 D): $R_t$ = 3.94 min, m/z $[M+H]^+$ = 471/473.

[0883] 적당한 출발물질들(표 9)을 사용하여 중간체 31의 반응 프로토콜에 따라서 중간체 32 및 33을 제조하였다.

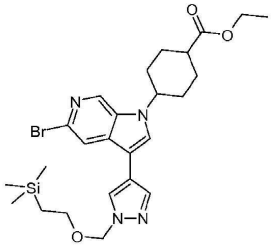
표 9

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 32 |  | a) 중간체 9<br>b) 염화이소부틸설포닐 | $R_t$ = 4.37 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>513/515<br>( 방법 D) |
| 33 |  | a) 중간체 9<br>b) 염화벤질설포닐 | $R_t$ = 4.28 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>547/549<br>( 방법 D) |

[0884]

[0885] 실시예 A7

[0886] a) 중간체 34의 제조

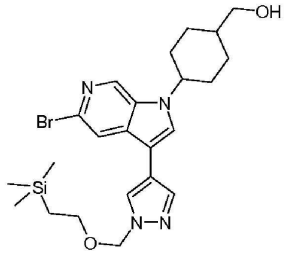
[0887] 

[0888] 부분입체이성체들의 혼합물

[0889] 상온에서 THF 중 중간체 9(0.25 g, 0.63 mmol), 4-하이드록시사이클로헥산카르복실산에틸(0.26 ㎖, 1.59 mmol) 및 트리페닐포스핀(0.42 g, 1.59 mmol)의 교반된 용액을 DIAD(0.31 ㎖, 1.59 mmol)로 적가 처리하였다. 이 혼합물을 18 시간 동안 교반한 후, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피(사이클로헥산 및 EtOAc의 혼합물(1:0에서 0:1, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(0.078 g, 21%)(부분입체이성체들의 혼합물)이 백색 고체로서 제조되었다.

[0890] LCMS (방법 A): $R_t$ = 4.44 min, m/z $[M+H]^+$ = 547/549.

[0891] b) 중간체 35의 제조

[0892] 

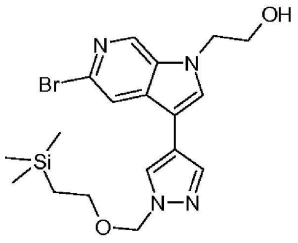

[0893] 부분입체이성체들의 혼합물

[0894] THF(2.6 ㎖) 중 중간체 34(0.078 g, 0.14 mmol) 및 THF(0.21 ㎖, 0.43 mmol) 중 2.0 M 수소화붕소리튬 용액의 용액을 50℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온까지 냉각한 다음, 진공 하에 농축하고 나서, EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세정한 후, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피(DCM 및 EtOAc의 혼합물(1:0에서 1:9, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(0.058 g, 69%)(부분입체이성체들의 혼합물)이 회백색 고체로서 제조되었다.

[0895] LCMS (방법 B): $R_t$ = 3.84 min, m/z $[M+H]^+$ = 505/507.

[0896] 실시예 A8

[0897] a) 중간체 36의 제조

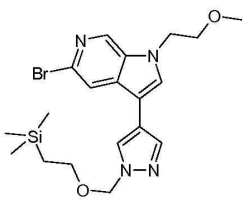
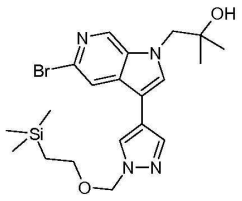
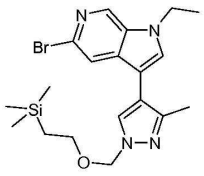
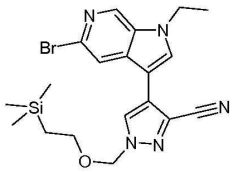
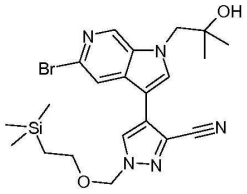
[0898] 


[0899] DMF(7.0 ㎖) 및 물(1.8 ㎖) 중 중간체 22(0.62 g, 1.70 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(2-트리메틸실라닐에톡시메틸)-1H-피라졸(0.83 g, 2.55 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(0.14 g, 0.17 mmol) 및 탄산칼륨(0.47 g, 3.40 mmol)의 탈기된 현탁액을 50℃에서 5.5 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온까지 냉각하고 나서, 물로 희석한 다음, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물들을 염수로 세정한 후, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피(사이클로헥산 및 EtOAc의 혼합물(1:1에서 0:1, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(0.48 g, 64%)이 제조되었다.

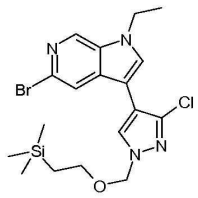
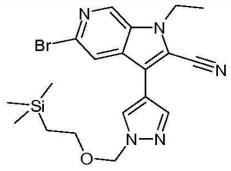
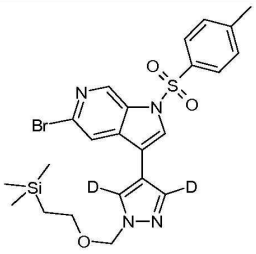
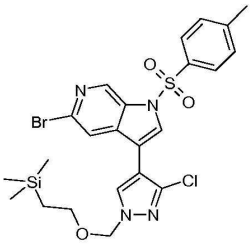
[0900] LCMS (방법 C): $R_t$ = 3.53 min, m/z $[M+H]^+$ = 437/439.

[0901] 적당한 출발물질들(표 10)을 사용하여 중간체 36의 반응 프로토콜에 따라서 중간체 37 내지 42 및 중간체 84 내지 88을 제조하였다.

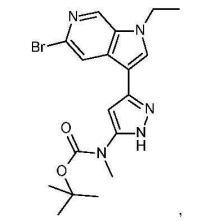
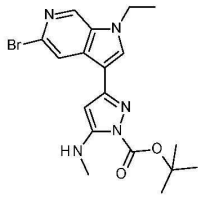
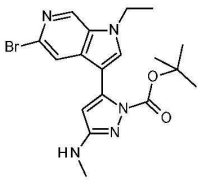
표 10

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 37 |  | a) 중간체 23<br>b) 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(2-트리메틸실라닐에톡시메틸)-1*H*-피라졸 | $R_t$ = 3.97 min, m/z $[M+H]^+$ = 451/453<br>( 방법 C) |
| 38 |  | a) 중간체 25<br>b) 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(2-트리메틸실라닐에톡시메틸)-1*H*-피라졸 | $R_t$ = 3.80 min, m/z $[M+H]^+$ = 465/467<br>( 방법 C) |
| 39 |  | a) 중간체 24<br>b) 중간체 1 | 2 개의 구조이성체들의 혼합물:<br>$R_t$ = 4.53 및 4.61 min, m/z $[M-SiMe_3+OH+H]^+$ = 376/378<br>( 방법 D) |
| 40 |  | a) 중간체 24<br>b) 중간체 4 | 2 개의 구조이성체들의 혼합물:<br>$R_t$ = 4.26 min, m/z $[M+H]^+$ = 446/448<br>( 방법 D) |
| 41 |  | a) 중간체 25<br>b) 중간체 4 | 2 개의 구조이성체들의 혼합물:<br>$R_t$ = 4.13 min, m/z $[M+H]^+$ = 490/492<br>( 방법 C) |

[0902]

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 42 |  | a) 중간체 24<br>b) 중간체 5 | 확인되지 않은 Boc-기의 위치 화학:<br>$R_t$ = 3.11 min,<br>m/z $[M+H]^+$ = 406/408<br>( 방법 D) |
| 84 |  | a) 중간체 24<br>b) 중간체 80 | 구조이성체들의 혼합물:<br>$R_t$ = 4.53 min,<br>m/z $[M+H]^+$ = 455/457<br>( 방법 C) |
| 85 |  | a) 중간체 93<br>b) 중간체 77 | $R_t$ =4.35 min,<br>m/z $[M+H]^+$ = 446/448<br>( 방법 D) |
| 86 |  | a) 중간체 7<br>b) 중간체 81 | $R_t$ = 4.64 min,<br>m/z $[M+H]^+$ = 549/551<br>( 방법 D) |
| 87 |  | a) 중간체 7<br>b) 중간체 80<br>(중간체 80은 중간체 87에 대한 출발물질로서 단일 구조이성체가 사용되기 전에 단일 구조이성체들로 분리됨) | SEM기의 추정 위치화학;<br>$R_t$ = 4.96 min,<br>m/z $[M+H]^+$ = 581/583<br>( 방법 C) |

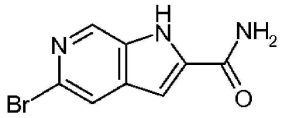
[0903]

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 88 |   및  (이 혼합물의 정확한 조성은 확인되지 않음) | a) 중간체 24<br>b) 중간체 97 | $R_t$ = 2.95 min, m/z $[M+H]^+$ = 420/422<br>( 방법 C) |

[0904]

[0905] 실시예 A12

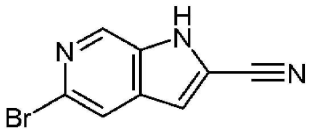
[0906] a) 중간체 89의 제조

[0907] 

[0908] 상온 및 질소 대기 하에 5-브로모-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-카르복실산(0.66 g, 2.73 mmol), HATU(1.14 g, 3.00 mmol) 및 DMF(30 mℓ)의 교반된 혼합물을 4-메틸모르폴린(0.48 mℓ, 4.37 mmol)으로 처리하였다. 이를 1 시간 동안 교반한 다음, 여기에 MeOH(11 mℓ, 21.8 mmol) 중 2.0 M 암모니아 용액을 첨가한 후, 이로부터 생성된 혼합물을 18 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축하고 나서, 잔류물을 MeOH로 분쇄한 결과, 원하는 생성물(0.07 g, 11%)이 황갈색 고체로서 제조되었다. 여과물을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 MeOH 및 MeOH 중 2.0 M 암모니아 용액의 혼합물(1:0에서 0:1, 부피부)이 용리되는 이솔루트® SCX-2 SPE 컬럼으로 정제하였다. DCM으로 분쇄함으로써 추가 정제를 실시한 결과, 원하는 생성물(0.39 g, 60%)이 황갈색 고체로서 제조되었다.

[0909] LCMS (방법 C): $R_t$ = 2.11 min, m/z $[M+H]^+$ = 240/242

[0910] b) 중간체 90의 제조

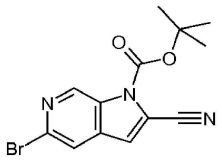


[0911]

[0912] 질소 대기 하에 중간체 89(0.36 g, 1.50 mmol) 및 산염화인(4.1 ㎖, 43.6 mmol)의 교반된 혼합물을 106℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온까지 냉각한 다음, 30% 수산화암모늄 수용액 및 얼음의 혼합물에 부었다. 이 혼합물을 15 분 동안 교반한 다음, 염수와 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기상을 $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축한 결과, 원하는 생성물(0.19 g, 57%)이 연황색 고체로서 제조되었다.

[0913] LCMS (방법 C): $R_t$ = 2.83 min, m/z $[M+H]^+$ = 222/224.

[0914] c) 중간체 91의 제조

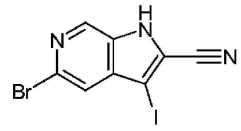


[0915]

[0916] 0℃에서 DCM(4.0 ㎖) 중 중간체 90(0.19 g, 0.86 mmol)의 교반된 현탁액을 DMAP(0.0063 g, 0.05 mmol), 트리에틸아민(0.24 ㎖, 1.7 mmol) 및 디-tert-부틸중탄산염(0.22 g, 1.03 mmol)으로 연속 처리하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 상온까지 승온시키고 나서, 1 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 DCM과 물 사이에 분배하였다. 유기상을 $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 컬럼 크로마토그래피(EtOAc와 펜탄의 혼합물(0:1에서 1:1, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(0.21 g, 76%)이 백색 고체로서 제조되었다.

[0917] LCMS (방법 C): $R_t$ = 3.90 min, m/z $[M+H-(tert\text{-부틸})]^+$ = 266/268.

[0918] c) 중간체 92의 제조

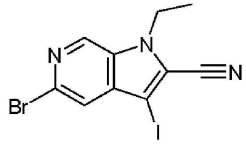


[0919]

[0920] 상온에서 DMF(2.2 ㎖) 중 중간체 91(0.13 g, 0.41 mmol)의 교반된 용액을 분말형 수산화칼륨(0.09 g, 1.46 mmol)으로 처리하였다. 이를 5 분 동안 교반한 후, 여기에 DMF(1.2 ㎖) 중 요오드(0.18 g, 0.57 mmol) 용액을 첨가한 다음, 이로부터 생성된 혼합물을 24 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축한 결과, 원하는 생성물(0.15 g, 98%)이 백색의 고체로서 제조되었다.

[0921] LCMS (방법 C): $R_t$ = 3.37 min, m/z $[M+H]^+$ = 348/350.

[0922] e) 중간체 93의 제조



[0923]

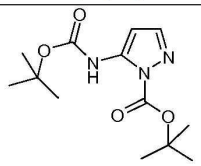
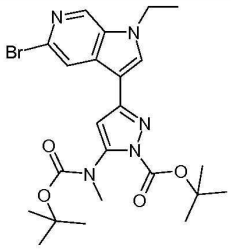
[0924] 상온 및 질소 대기 하에 무수 DMF(3.3 ㎖) 중 중간체 92(0.15 g, 0.42 mmol)의 교반된 용액을 수소화나트륨(0.04 g, 0.9 mmol, 무기 오일 중 60%)으로 일부씩 처리하였다. 이를 30 분 동안 교반한 다음, 여기에 요오드화에탄(0.07 ㎖, 0.87 mmol)을 적가한 후, 이로부터 생성된 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 상온까지 냉각한 다음, 물로 급랭시키고 나서, 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 및 사이클로헥산의 혼합물(0:1에서 1:4, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(0.12 g, 74%)이 백색 고체로서 제조되었다.

[0925] LCMS (방법 C): $R_t$ = 3.83 min, m/z $[M+H]^+$ = 376/378.

[0926] 적당한 출발물질(표 11)을 사용하여 중간체 91의 반응 프로토콜에 따라서 중간체 94 및 95를 제조하였다.

표 11

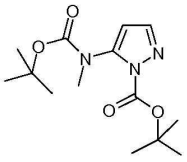
[0927]

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 94 |  | 1*H*-피라졸-3-일아민 | 구조이성체들의 혼합물 |
| 95 |  | 중간체 88 | 구조이성체들의 혼합물<br>$R_t$ = 4.06 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>520/522 ( 방법 C) |

[0928] 적당한 출발물질들(표 12)을 사용하여 중간체 93의 반응 프로토콜에 따라서 중간체 96을 제조하였다.

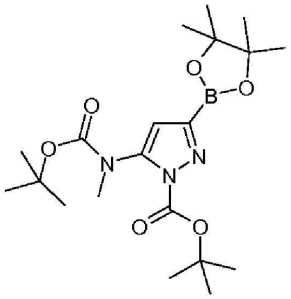
표 12

[0929]

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 |
|---|---|---|
| 96 | <br>Boc기의 추정 위치화학; | a) 중간체 94 (중간체 94는 중간체 96에 대한 출발물질로서의 단일 구조이성체로 사용되기 전에 단일 구조이성체들로 분리됨)<br>b) 요오드화메탄 |

[0930] 실시예 A13

[0931] a) 중간체 97의 제조

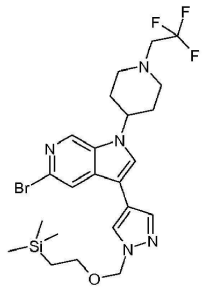


[0932]

[0933] 상온 및 아르곤 대기 하에 중간체 96(0.48 g, 1.63 mmol), 4,4-디-tert-부틸-2,2-디피리딜(0.044 g, 3.26 mmol) 및 사이클로헥산(4.8 ㎖)의 탈기된 혼합물을 디-μ-메톡소비스(1,5-사이클로옥타디엔)디이리듐(0.054 g, 0.08 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(0.47 ㎖, 3.26 mmol)으로 연속 처리하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 60℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 상온까지 냉각한 후, 진공 하에 농축한 결과, 원하는 생성물(0.69 g, 100%, 2 개의 구조이성체들의 혼합물)이 연갈색 고체로서 제조되었다.

[0934] 실시예 A14

[0935] a) 중간체 98의 제조



[0936]

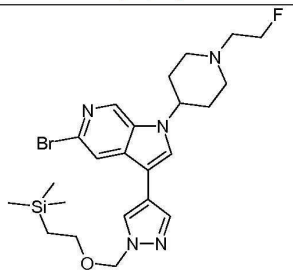
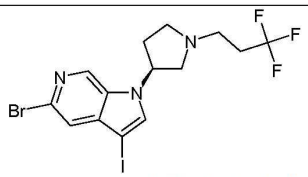
[0937] 상온 및 질소 대기 하에 중간체 27(0.09 g, 0.180 mmol), DIPEA(0.06 ㎖, 0.36 mmol) 및 DMF(1.9 ㎖)의 교반된 혼합물을 삼불화메탄설폰산 2,2,2-삼불화에틸 에스테르(0.08 g, 0.36 mmol)로 처리하였다. 이를 3 시간 동안 교반한 다음, 이로부터 생성된 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기상을 $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 및 DCM의 혼합물(0:1에서 4:1, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물이 무색의 오일로서 제조되었다.

[0938] LCMS (방법 D): $R_t$ = 4.27 min, m/z $[M+H]^+$ = 558/560.

[0939] 적당한 출발물질들(표 13)을 사용하여 중간체 98의 반응 프로토콜에 따라서 중간체 99 및 100을 제조하였다.

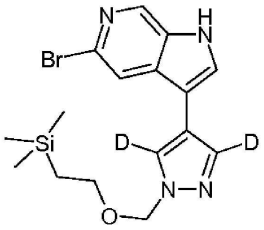
표 13

[0940]

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 99 |  | a) 중간체 27<br>b) 1-플루오로-2-요오도-에탄 | $R_t$ = 2.65 min, m/z $[M+H]^+$ = 522 ( 방법 D) |
| 100 | <br>S-거울상이성체 | a) 중간체 82<br>b) 1,1,1-트리플루오로-3-요오도프로판 | $R_t$ = 2.69 min, m/z $[M+H]^+$ = 488/490 ( 방법 B) |

[0941] 실시예 A15

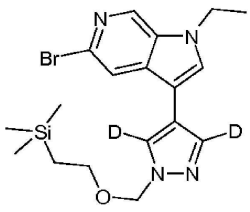
[0942] a) 중간체 101의 제조

[0943] 

[0944] MeOH(6.0 mℓ) 및 THF(12 mℓ)의 혼합물 중 중간체 86(0.41 g, 0.75 mmol) 및 $Cs_2CO_3$(0.73 g, 2.22 mmol)의 현탁액을 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공 하에 농축하고 나서, 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세정한 후, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM으로 분쇄한 결과, 원하는 생성물(0.10 g, 34%)이 회백색 고체로서 제조되었다. 여과물을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 및 펜탄의 혼합물(0:1에서 1:0, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(0.12 g, 39%)이 회백색 고체로서 제조되었다.

[0945] LCMS (방법 B): $R_t$ = 3.48 min, m/z $[M+H]^+$ = 395/397.

[0946] b) 중간체 102의 제조

[0947] 

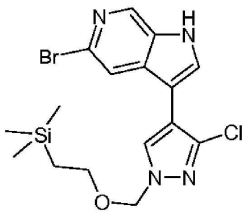
[0948] 중간체 101(0.12 g, 0.29 mmol), 요오드화에탄(0.025 mℓ, 0.32 mmol), $Cs_2CO_3$(0.19 g, 0.58 mmol) 및 DMF(2.0 mℓ)의 교반된 혼합물을 극초단파 조사로써 110℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온까지 냉각한 다음, 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세정하고 나서, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 및 DCM의 혼합물(0:1에서 1:1, 부피부) 용리)로 정제

한 결과, 원하는 생성물(0.15 g, 66%)이 연황색 오일로서 제조되었다.

[0949] LCMS (방법 B): $R_t$ = 4.04 min, m/z $[M+H]^+$ = 423/425.

[0950] 실시예 A16

[0951] a) 중간체 103의 제조



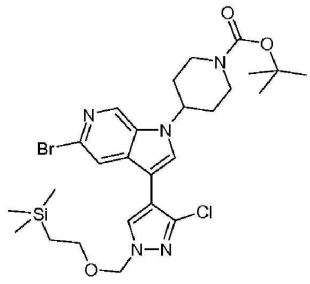
[0952]

[0953] SEM기의 추정 위치화학

[0954] 상온에서 MeOH(12 mℓ) 및 THF(12 mℓ) 중 중간체 87(1.4 g, 2.41 mmol)의 교반된 용액을 메톡시화나트륨(25%wt., MeOH 중, 5.5 mℓ, 24.0 mmol)으로 처리하고 나서, 이로부터 생성된 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세정하고 나서, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축한 결과, 원하는 생성물(0.89 g, 86%; SEM기의 추정 위치화학)이 연황색 고체로서 제조되었다.

[0955] LCMS (방법 A): $R_t$ = 3.95 min, m/z $[M+H]^+$ = 427/429.

[0956] b) 중간체 104의 제조



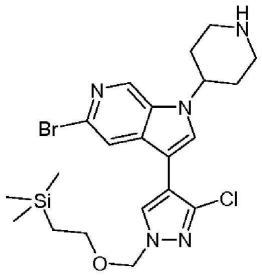
[0957]

[0958] SEM기의 추정 위치화학

[0959] 중간체 103(0.40 g, 0.94 mmol), $Cs_2CO_3$(1.37 g, 4.21 mmol), 4-메탄설포닐옥시피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르(0.78 g, 2.81 mmol) 및 DMF(16.5 mℓ)의 교반된 혼합물을 90℃에서 21 시간 동안 가열하였다. 여기에 $Cs_2CO_3$(0.46 g, 1.40 mmol) 및 4-메탄설포닐옥시피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르(0.26 g, 94 mmol)의 제2 분취액을 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 90℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 상온까지 냉각한 다음, EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세정한 후, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피(DCM 및 EtOAc의 혼합물(1:0에서 4:1, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(0.20 g, 35%; SEM기의 추정 위치화학)이 연황색 오일로서 제조되었다.

[0960] LCMS (방법 A): $R_t$ = 4.80 min, m/z $[M+H]^+$ = 610/612.

[0961] c) 중간체 105의 제조



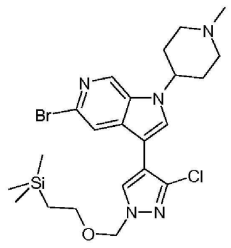
[0962]

[0963] SEM기의 추정 위치화학

[0964] 상온에서 DCM(7.4 ㎖) 중 중간체 104(0.20 g, 0.33 mmol)의 교반된 용액을 TFA(0.25 ㎖, 3.32 mmol)로 처리한 다음, 이로부터 생성된 혼합물을 27시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 DCM과 탄산수소나트륨의 포화 수용액 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세정하고 나서, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축한 결과, 원하는 생성물(0.14 g, 81%; SEM기의 추정 위치화학)이 크림색의 고체로서 제조되었다.

[0965] LCMS (방법 D): $R_t$ = 2.79 min, m/z $[M+H]^+$ = 510/512.

[0966] d) 중간체 106의 제조



[0967]

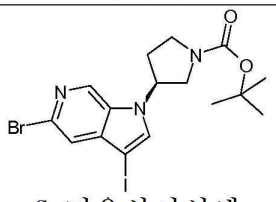
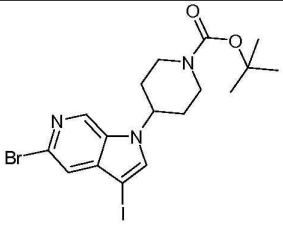
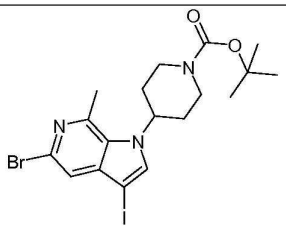
[0968] SEM기의 추정 위치화학

[0969] 0℃에서 중간체 105(0.14 g, 0.27 mmol), 37% 수성 포름알데히드(0.08 ㎖, 1.08 mmol), 아세트산나트륨(0.02 g, 0.27 mmol), MeOH(6.2 ㎖) 및 DCE(3.6 ㎖)의 교반된 혼합물을 트리아세톡시수소화붕소나트륨(0.23 g, 1.08 mmol)으로 처리하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 상온까지 승온시키고 나서, 18 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc와 탄산수소나트륨의 포화 수용액 사이에 분배하였다. 유기상을 $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피(DCM 및 MeOH의 혼합물(1:0에서 9:1, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(0.07 g, 53%; SEM기의 추정 위치화학)이 크림색 고체로서 제조되었다.

[0970] LCMS (방법 A): $R_t$ = 2.73 min, m/z $[M+H]^+$ = 524/526.

[0971] 적당한 출발 물질들(표 14)을 사용하여 중간체 104의 반응 프로토콜에 따라서 중간체 107, 108 및 125를 제조하였다.

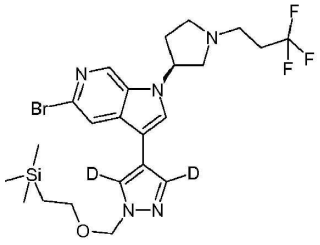
표 14

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 107 |  S-거울상이성체 | a) 중간체 6<br>b) (*R*)-3-메탄설포닐옥시-피롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 | $R_t$ = 4.08 min, m/z $[M+H]^+$ = 492/494 ( 방법 B) |
| 108 |  | a) 중간체 6<br>b) 4-메탄설포닐옥시-피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 | $R_t$ = 4.26 min, m/z $[M+H]^+$ = 506/508 ( 방법 B) |
| 125 |  | a) 중간체 122<br>b) 4-메탄설포닐옥시-피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 | $R_t$ = 4.34 min, m/z $[M+H]^+$ = 520/522 ( 방법 B) |

[0972]

[0973] 실시예 A17

[0974] a) 중간체 109의 제조



[0975]

[0976] S-거울상이성체

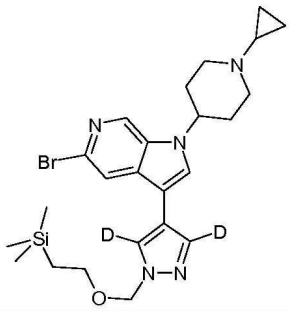
[0977] 1,4-디옥산(4.0 mℓ) 및 물(1.0 mℓ) 중 중간체 100(0.23 g, 0.48 mmol), 중간체 81(0.16 g, 0.48 mmol), [1,1′-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(0.04 g, 0.05 mmol) 및 $Cs_2CO_3$(0.47 g, 1.43 mmol)의 탈기된 현탁액을 80℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온까지 냉각한 다음, 탄산수소나트륨 포화 수용액과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세정하고 나서, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(DCM 및 MeOH 중 2.0 M 암모니아 용액의 혼합물(1:0에서 9:1, 부피부) 용리)로 정제하였다. 컬럼 크로마토그래피(DCM 및 MeOH의 혼합물(1:0에서 19:1, 부피부) 용리)로 추가 정제한 결과, 원하는 생성물(0.14 g, 51%)이 황색 검으로서 제조되었다.

[0978] LCMS (방법 C): $R_t$ = 3.08 min, m/z $[M+H]^+$ = 560/562.

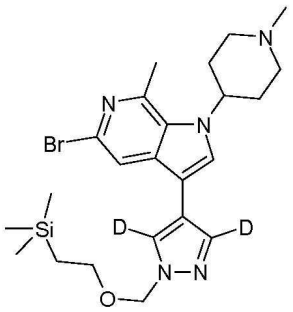
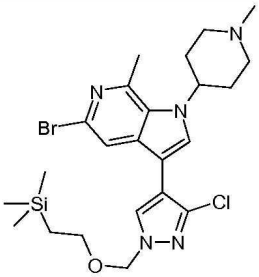
[0979] 적당한 출발물질들(표 15)을 사용하여 중간체 109의 반응 프로토콜에 따라서 중간체 110, 126 및 127을 제조하였다.

표 15

[0980]

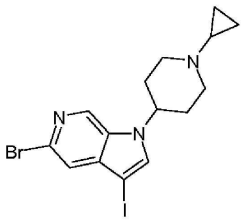
| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 110 |  | a) 중간체 111<br>b) 중간체 81 | $R_t$ = 2.54 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>518/520<br>( 방법 B) |

[0981]

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 126 |  | a) 중간체 124<br>b) 중간체 81 | $R_t$ = 2.51 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>506/508<br>( 방법 B) |
| 127 |  | a) 중간체 124<br>b) 중간체 80 | $R_t$ = 2.65 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>538/540/542<br>( 방법 B) |

[0982] 실시예 A18

[0983] a) 중간체 111의 제조

[0984] 

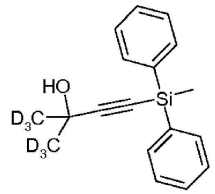
[0985] 상온 및 질소 대기 하에 MeOH(7.2 mℓ) 및 아세트산(3.6 mℓ)의 혼합물 중 중간체 83(0.32 g, 0.79 mmol)의 교반된 용액을 (1-에톡시사이클로프로폭시)트리메틸실란(0.48 mℓ, 2.75 mmol)으로 처리하였다. 이로부터 10 분 경과 후, 상기 혼합물을 시아노수소화붕소나트륨(0.30 g, 4.77 mmol)으로 처리한 다음, 이로부터 생성된 혼합물을 50 ℃에서 7.0 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 상온까지 냉각하고 나서, 진공 하에 농축한 다음, 탄산나트륨의 포화 수용액과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기상을 $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(MeOH 중 2.0 M 암모니아 용액 및 DCM의 혼합물(0:1에서 1:9, 부피부) 용리)로

정제한 결과, 원하는 생성물(0.29 g, 83%)이 연황색 오일로서 제조되었다.

[0986] LCMS (방법 B): $R_t$ = 2.44 min, m/z $[M+H]^+$ = 446/448

[0987] 실시예 A19

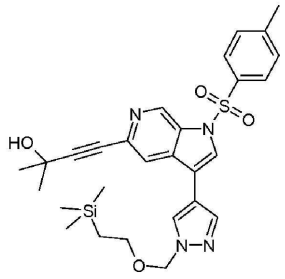
[0988] a) 중간체 112의 제조

[0989] 

[0990] -78℃ 및 아르곤 대기하에 무수 THF(40 mℓ) 중 (메틸디페닐실릴)아세틸렌(2.0 mℓ, 9.08 mmol)의 교반된 용액을, 헥산(6.25 mℓ, 10.0 mmol) 중 1.6 M n-부틸리튬 용액으로 처리하였으며, 이때 온도는 -70℃ 이하로 유지시켰다. 이 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 아세톤-$d_6$(0.79 mℓ, 10.91 mmol)로 처리하고 나서, 이로부터 생성된 혼합물을 0℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 물을 첨가하여 급랭시킨 다음, 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세정한 후, 황산나트륨에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 컬럼 크로마토그래피(EtOAc와 사이클로헥산의 혼합물(0:1에서 3:7, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(2.51 g, 96%)이 무색의 오일로서 제조되었다.

[0991] 실시예 A9

[0992] a) 중간체 43의 제조

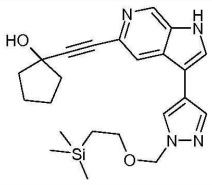
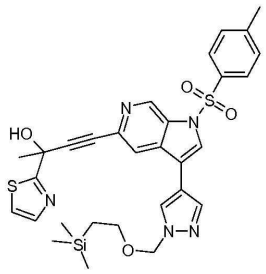
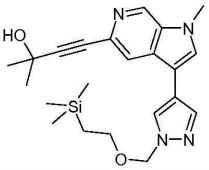
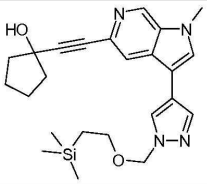
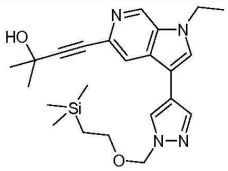
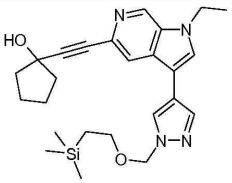
[0993] 

[0994] MeCN(12 mℓ) 중 중간체 8(0.33 g, 0.60 mmol), 2-메틸-3-부틴-2-올(0.07 mℓ, 0.72 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.14 g, 0.12 mmol), 요오드화구리(I)(0.011 g, 0.06 mmol) 및 트리에틸아민(0.60 mℓ, 4.22 mmol)의 탈기된 현탁액을 극초단파 조사로써 100℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 상온까지 냉각한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피(사이클로헥산 및 EtOAc의 혼합물(1:0에서 1:1, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(0.17 g, 52%)이 제조되었다.

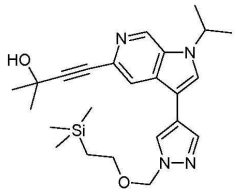
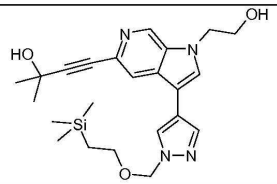
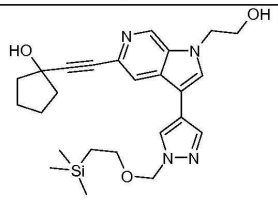
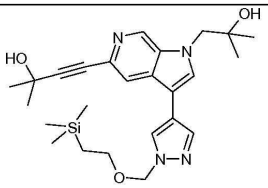
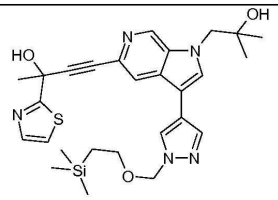
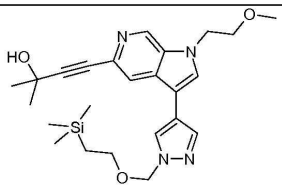
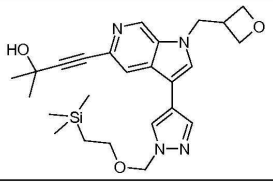
[0995] LCMS (방법 C): $R_t$ = 4.22 min, m/z $[M+H]^+$ = 551.

[0996] 적당한 출발물질들(표 16)을 사용하여 중간체 43의 반응 프로토콜에 따라서 중간체 44 내지 75 및 중간체 113 내지 119를 제조하였다.

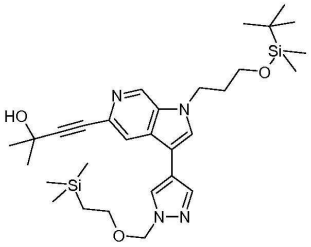
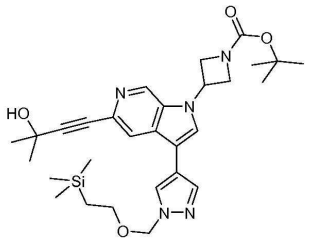
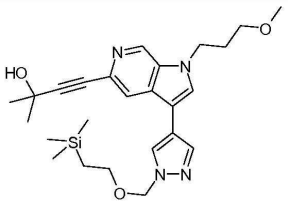
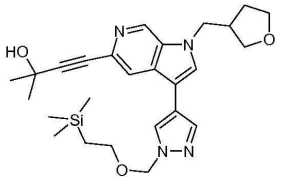
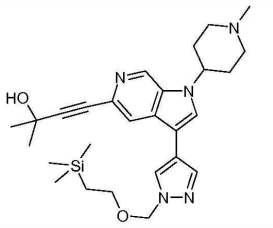
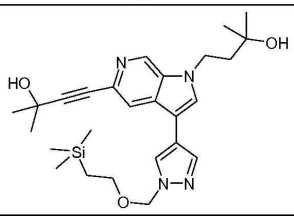
표 16

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 44 |  | a) 중간체 9<br>b) 1-에티닐 사이클로펜탄올 | $R_t$ = 2.69 min, m/z $[M+H]^+$ = 423 ( 방법 C) |
| 45 |  | a) 중간체 8<br>b) 2-티아졸-2-일부트-3-인-2-올 | $R_t$ = 4.16 min, m/z $[M+H]^+$ = 620 ( 방법 B) |
| 46 |  | a) 중간체 10<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 2.48 min, m/z $[M+H]^+$ = 411 ( 방법 D) |
| 47 |  | a) 중간체 10<br>b) 1-에티닐 사이클로펜탄올 | $R_t$ = 2.62 min, m/z $[M+H]^+$ = 437 ( 방법 D) |
| 48 |  | a) 중간체 11<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 2.55 min, m/z $[M+H]^+$ = 425 ( 방법 D) |
| 49 |  | a) 중간체 11<br>b) 1-에티닐 사이클로펜탄올 | $R_t$ = 2.71 min, m/z $[M+H]^+$ = 451 ( 방법 D) |

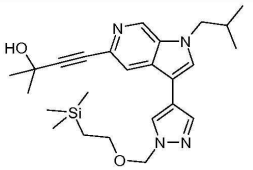
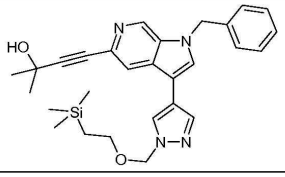
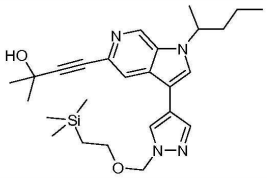
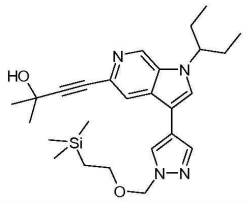
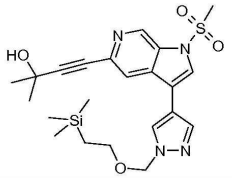
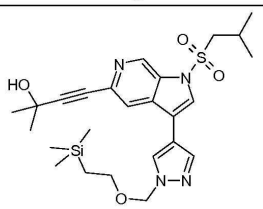
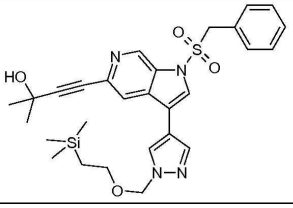
[0997]

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 50 |  | a) 중간체 12<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 2.65 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>439 ( 방법 D) |
| 51 |  | a) 중간체 36<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 2.51 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>441 ( 방법 C) |
| 52 |  | a) 중간체 36<br>b) 1-에티닐사이클로펜탄올 | $R_t$ = 2.66 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>467 ( 방법 C) |
| 53 |  | a) 중간체 38<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 2.64 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>469 ( 방법 B) |
| 54 |  | a) 중간체 38<br>b) 2-티아졸-2-일부트-3-인-2-올 | $R_t$ = 2.73 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>538 ( 방법 C) |
| 55 |  | a) 중간체 37<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 2.69 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>455 ( 방법 C) |
| 56 |  | a) 중간체 29<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 2.51 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>467 ( 방법 D) |

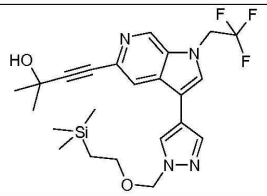
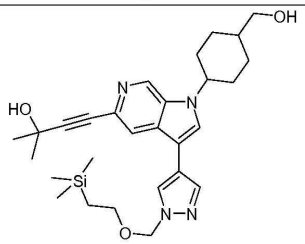
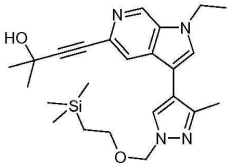
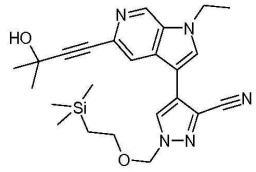
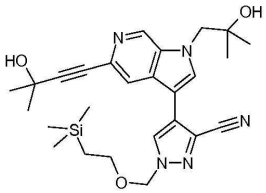
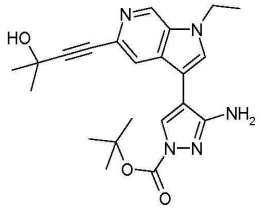
[0998]

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 57 |  | a) 중간체 13<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 3.56 min, m/z $[M+H]^+$ = 569 ( 방법 D) |
| 58 |  | a) 중간체 14<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 3.05 min, m/z $[M+H]^+$ = 552 ( 방법 D) |
| 59 |  | a) 중간체 15<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 2.61 min, m/z $[M+H]^+$ = 469 ( 방법 D) |
| 60 |  | a) 중간체 16<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 2.57 min, m/z $[M+H]^+$ = 481 ( 방법 D) |
| 61 |  | a) 중간체 28<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 2.08 min, m/z $[M+H]^+$ = 494 ( 방법 D) |
| 62 |  | a) 중간체 17<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 2.72 min, m/z $[M+H]^+$ = 483 ( 방법 A) |

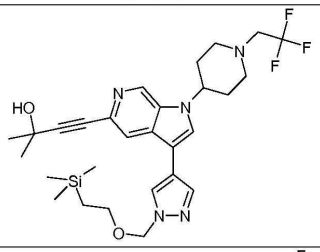
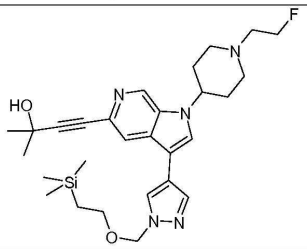
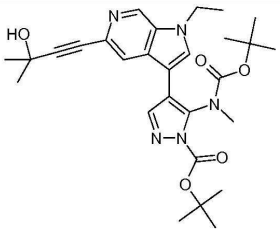
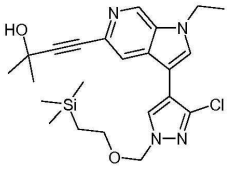
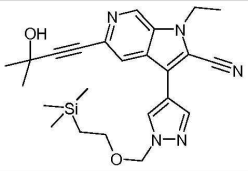
[0999]

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 63 |  | a) 중간체 18<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 2.97 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>453 ( 방법 A) |
| 64 |  | a) 중간체 19<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 2.96 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>487 ( 방법 D) |
| 65 |  | a) 중간체 20<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 3.00 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>467 ( 방법 A) |
| 66 |  | a) 중간체 21<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 4.52 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>463/465<br>( 방법 A) |
| 67 |  | a) 중간체 31<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 3.58 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>475 ( 방법 A) |
| 68 |  | a) 중간체 32<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 3.88 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>517 ( 방법 D) |
| 69 |  | a) 중간체 33<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 3.91 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>551 ( 방법 A) |

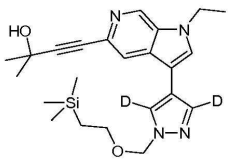
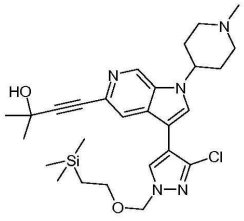
[1000]

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 70 |  | a) 중간체 30<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 3.08 min, m/z $[M+H]^+$ = 479 ( 방법 A) |
| 71 | <br>부분입체이성체들의 혼합물 | a) 중간체 35<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 2.85 min, m/z $[M+H]^+$ = 509 ( 방법 B) |
| 72 |  | a) 중간체 39<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | 구조이성체들의 혼합물:<br>$R_t$ = 2.63 min, m/z $[M+H]^+$ = 439 ( 방법 D) |
| 73 |  | a) 중간체 40<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | 구조이성체들의 혼합물:<br>$R_t$ = 3.04 min, m/z $[M+H]^+$ = 450 ( 방법 D) |
| 74 |  | a) 중간체 41<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | 구조이성체들의 혼합물:<br>$R_t$ = 2.95 min, m/z $[M+H]^+$ = 494 ( 방법 A) |
| 75 |  | a) 중간체 42<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | 확인되지 않은 Boc기의 위치 화학:<br>$R_t$ = 2.13 min, m/z $[M+H]^+$ = 410 ( 방법 D) |

[1001]

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 113 |  | a) 중간체 98<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 2.99 min, m/z $[M+H]^+$ = 562 ( 방법 D) |
| 114 |  | a) 중간체 99<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 2.22/2.31 min, m/z $[M+H]^+$ = 526 ( 방법 D) |
| 115 |  | a) 중간체 95<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | 구조이성체들의 혼합물:<br>$R_t$ = 2.72 min, m/z $[M+H]^+$ = 524 ( 방법 C) |
| 116 |  | a) 중간체 84<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | 구조이성체들의 혼합물:<br>$R_t$ = 3.03 min, m/z $[M+H]^+$ = 459/461 ( 방법 A) |
| 117 |  | a) 중간체 85<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 3.83 min, m/z $[M+H]^+$ = 450 ( 방법 C) |

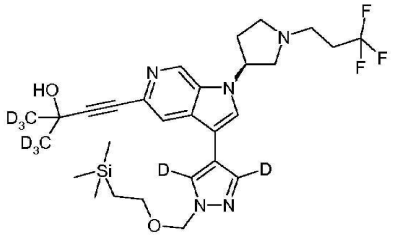
[1002]

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 118 |  | a) 중간체 102<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | $R_t$ = 2.69 min, m/z $[M+H]^+$ = 427 ( 방법 B) |
| 119 |  | a) 중간체 106<br>b) 2-메틸-3-부틴-2-올 | SEM기의 추정 위치화학;<br>$R_t$ = 2.46 min, m/z $[M+H]^+$ = 528/530 ( 방법 A) |

[1003]

[1004] 실시예 A20

[1005] a) 중간체 120의 제조



[1006]

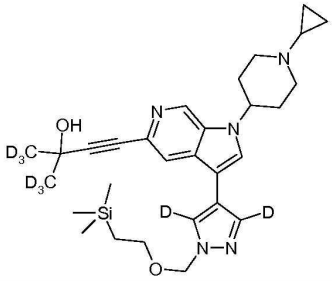
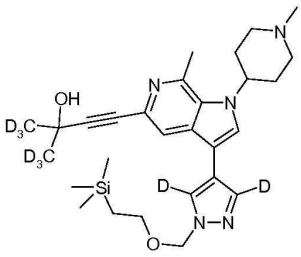
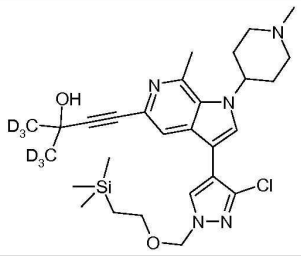
[1007] S-거울상이성체

[1008] 중간체 109(0.14 g, 0.24 mmol), 중간체 112(0.10 g, 0.36 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.06 g, 0.05 mmol), 요오드화구리(4.6 mg, 0.02 mmol), 트리에틸아민(0.24 ㎖, 1.71 mmol) 및 MeCN(4.0 ㎖)의 탈기된 혼합물을 THF(0.24 ㎖, 0.24 mmol) 중 TBAF의 1.0 M 용액으로 처리한 다음, 이로부터 생성된 혼합물을 극초단파 조사로써 100℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온까지 냉각하고 나서, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 컬럼 크로마토그래피(MeOH 및 DCM의 혼합물(0:1에서 2:23, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(0.05 g, 37%)이 황색 오일로서 제조되었다.

[1009] LCMS (방법 B): $R_t$ = 2.55 min, m/z $[M+H]^+$ = 570

[1010] 적당한 출발물질들(표 17)을 사용하여 중간체 120의 반응 프로토콜에 따라서 중간체 121, 128 및 129를 제조하였다.

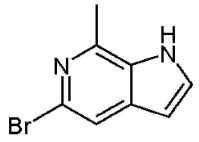
표 17

| 중간체 | 화학식 | 출발물질 | LCMS 데이터 |
|---|---|---|---|
| 121 |  | a) 중간체 110<br>b) 중간체 112 | $R_t$ =2.36 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>528 ( 방법 A) |
| 128 |  | a) 중간체 126<br>b) 중간체 112 | $R_t$ = 2.32 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>516 ( 방법 C) |
| 129 |  | a) 중간체 127<br>b) 중간체 112 | $R_t$ = 2.27 min,<br>m/z $[M+H]^+$ =<br>549/551<br>( 방법 B) |

[1011]

[1012] 실시예 A21

[1013] a) 중간체 130의 제조



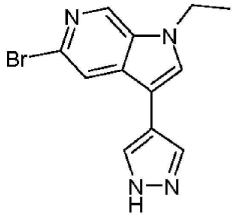
[1014]

[1015] -78℃ 및 아르곤 대기 하에 무수 THF(200 mℓ) 중 6-브로모-2-메틸-3-니트로-피리딘(5.24 g, 24.1 mmol)의 교반된 용액을 THF(3.46 mℓ, 3.46 mmol) 중 브롬화비닐마그네슘의 1.0 M 용액으로 처리한 다음, 이로부터 생성된 혼합물을 -40℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(11.5 mℓ)으로 희석하고 나서, 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기상을 $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 및 사이클로헥산의 혼합물(0:1에서 1:1, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(2.94 g, 57%)이 오렌지색 오일로서 제조되었다.

[1016] LCMS (방법 B): Rt = 1.83 min, m/z $[M+H]^+$ = 211/213

[1017] 실시예 A22

[1018] a) 중간체 131의 제조



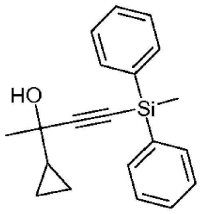
[1019]

[1020] 중간체 11(0.10 g, 0.25 mmol), THF(5.0 mℓ, 5 mmol) 중 1.0 M TBAF 용액 및 1,2-에틸렌디아민(0.10 mℓ, 1.48 mmol)의 혼합물을 환류하에 24 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온까지 냉각한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 컬럼 크로마토그래피(DCM 및 MeOH의 혼합물(1:0에서 9:1, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(0.085 g, 95%)이 백색 고체로서 제조되었다.

[1021] LCMS (방법 B): Rt = 2.47 min, m/z $[M+H]^+$ = 291/293.

[1022] 실시예 A23

[1023] a) 중간체 133의 제조



[1024]

[1025] (R 또는 S 거울상이성체)

[1026] -78℃ 및 아르곤 대기하에 무수 THF(1200 mℓ) 중 (메틸디페닐실릴)아세틸렌(80.0 g, 359.8 mmol)의 교반된 용액을 n-부틸리튬(23.5 g, 367 mmol)으로 처리하였으며, 이때 온도를 -70℃ 이하로 유지시켰다. 이 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 1-사이클로프로필-에타논(36.3 g, 432 mmol)으로 처리하고 나서, 이로부터 생성된 혼합물을 0℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 물을 첨가하여 급랭시킨 후, 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세정한 후, $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 다음과 같은 조건들에 따라서 키랄 예비 SFC로 정제하였다: 컬럼, 키랄팩(Chiralpak) IC, 300×50㎜, 10㎛; 이동 상, $CO_2$ (90%) 및 헵탄과 이소프로판올의 혼합물(1:1, 부피부)(10%); 유속 200 mℓ/분; 배압 100 bar; 검출기, UV

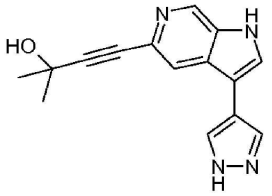
220nm; 컬럼 온도 38℃. 첫 번째로 용리되는 거울상이성체(20.2g, 47.5%)는 회백색 고체로서 분리되었다. 두 번째로 용리되는 거울상이성체(중간체 133; R 또는 S 거울상이성체)(20.2 g, 47.5%)도 회백색 고체로서 분리되었다.

[1027] **화합물들의 제조**

[1028] 본원에 제공된 바와 같은 화합물들 중 산(예를 들어, 포름산 또는 아세트산) 함량 값들은 실험을 통하여 구하여진 것들로서, 상이한 분석 방법들이 실시될 때 달라질 수 있다. 본원에 보고된 포름산 또는 아세트산의 함량은 $^1$H NMR 적분($^1$H NMR integration)에 의해 측정되었으며, $^1$H NMR 결과들과 함께 보고된다. 산 함량이 0.5당량 이하인 화합물들은 유리 염기로서 간주될 수 있다.

[1029] 실시예 B1

[1030] a) 화합물 1의 제조

[1031] 

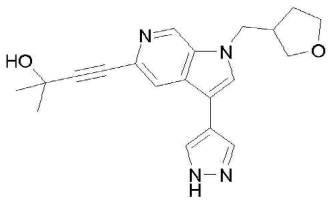
[1032] 중간체 43(0.17 g, 0.31 mmol), THF(3.1 ㎖, 3.12 mmol) 중 1.0 M TBAF 용액 및, THF(10 ㎖) 중 1,2-에틸렌디아민(0.10 ㎖, 1.56 mmol)의 혼합물을 환류하에 24 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 상온까지 냉각하고 나서, 진공 하에 농축한 다음, 잔류물을 EtOAc와 염수 사이에 분배하였다. 유기상을 $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 컬럼 크로마토그래피(DCM 및 MeOH의 혼합물(1:0에서 9:1, 부피부) 용리)로 정제한 후, DCM으로 분쇄한 결과, 원하는 생성물(0.036 g, 43%)이 제조되었다.

[1033] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.84 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 1.46 (s, 6H).

[1034] LCMS (방법 E): $R_t$ = 1.93 min, m/z $[M+H]^+$ = 267.

[1035] 실시예 B2

[1036] a) 화합물 2의 제조

[1037] 

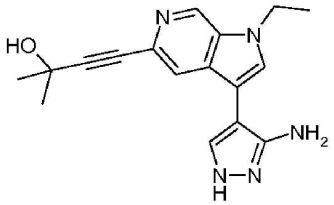
[1038] 상온에서 DCM(4.0 ㎖) 중 중간체 60(0.13 g, 0.26 mmol)의 교반된 용액을 TFA(0.80 ㎖, 10.5 mmol)로 처리하였다. 이로부터 3 시간 경과후, 여기에 TFA의 제2 분량(0.2 ㎖)를 첨가한 다음, 이로부터 생성된 혼합물을 3 시간 더 교반하였다. 이 혼합물을 DCM으로 희석하고 나서, 플래시-$NH_2$ 카트리지상 컬럼 크로마토그래피(DCM 및 MeOH의 혼합물(4:1, 부피부) 용리)로 정제하였다. 여과물을 진공 하에 농축하고, MeCN으로 분쇄한 결과, 원하는 생성물(0.064 g, 67%)이 엷은 황갈색 고체로서 제조되었다.

[1039] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.87 (s, 1H), 8.84 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.24 (dd, J = 3.0, 7.6 Hz, 2H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.42 (dd, J = 5.5, 8.6 Hz, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.45 (s, 6H).

[1040] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.13 min, m/z $[M+H]^+$ = 351.

[1041] 실시예 B3

[1042] a) 화합물 3의 제조

[1043] 

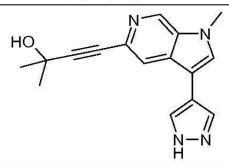
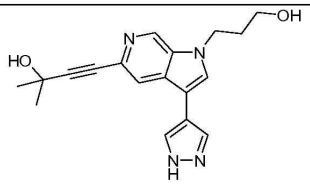
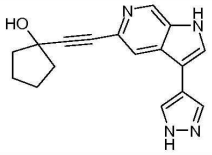
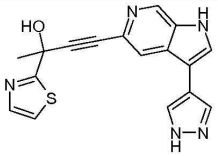
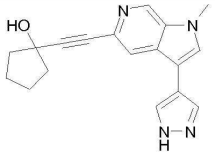
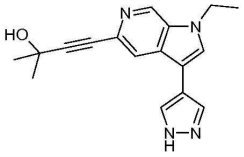
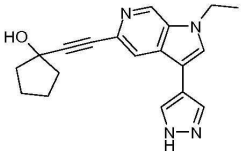
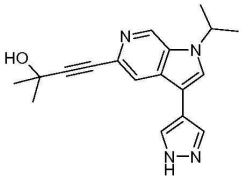
[1044] MeCN(4.0 mℓ) 중 중간체 75(0.062 g, 0.15 mmol)의 현탁액을 극초단파 조사로써 150℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온까지 냉각한 다음, MeOH로 세정된 후 MeOH 중 2.0 M 암모니아가 용리되는 이솔루트® SCX-2 SPE 컬럼으로 정제하였다. 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피(DCM 및 MeOH의 혼합물(1:0에서 9:1, 부피부) 용리)로 추가 정제를 실시한 결과, 원하는 생성물(0.012 g, 26%)이 연황색 고체로서 제조되었다.

[1045] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 8.89 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1046] LCMS (방법 E): $R_t$ = 1.84 min, m/z $[M+H]^+$ = 310.

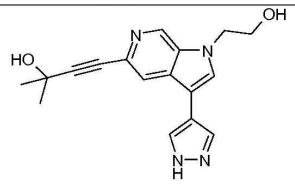
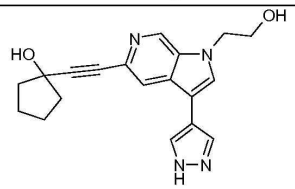
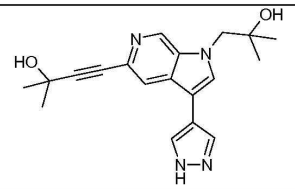
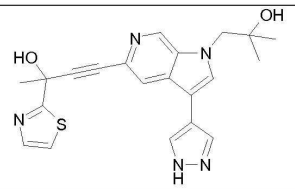
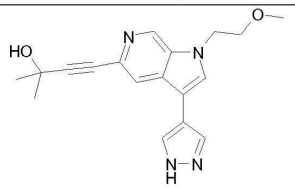
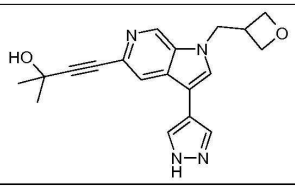
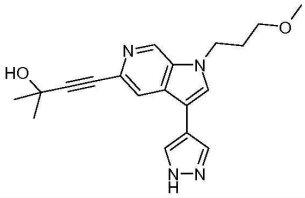
[1047] 적당한 출발물질(표 18)을 사용하여 실시예 B1 또는 B2의 반응 프로토콜에 따라서 화합물 4 내지 33 및 화합물 35 내지 45를 제조하였다.

표 18

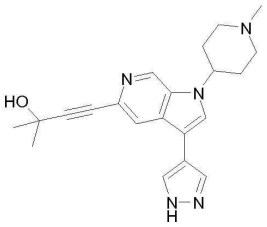
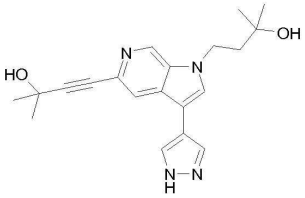
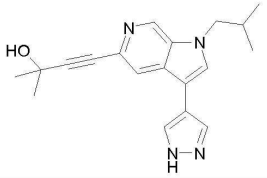
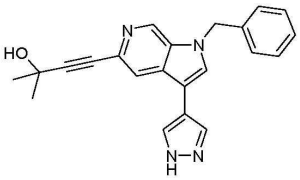
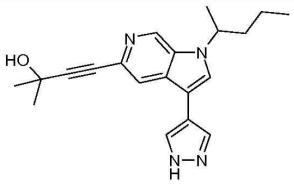
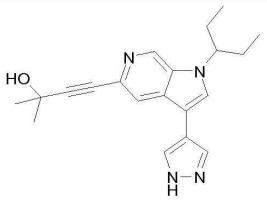
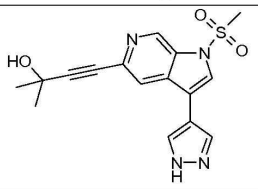
| 화합물 | 화학식 | 방법 | 출발물질 |
|---|---|---|---|
| 4 |  | B1 | 중간체 46 |
| 5 |  | B1 | 중간체 57 |
| 6 |  | B1 | 중간체 44 |
| 7 |  | B1 | 중간체 45 |
| 8 |  | B1 | 중간체 47 |
| 9 |  | B1 | 중간체 48 |
| 10 |  | B1 | 중간체 49 |
| 11 |  | B1 | 중간체 50 |

[1048]

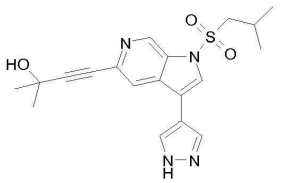
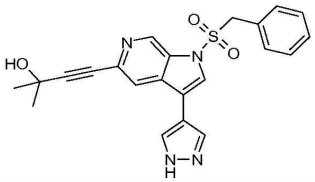
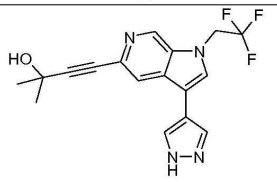
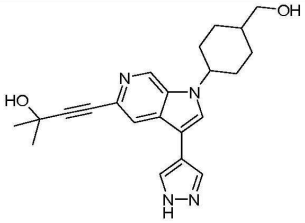
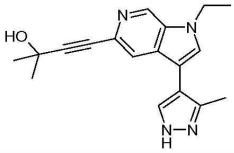
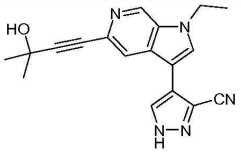
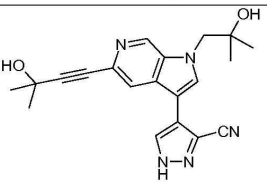
[1049]

| 화합물 | 화학식 | 방법 | 출발물질 |
|---|---|---|---|
| 12 |  | B1 | 중간체 51 |
| 13 |  | B1 | 중간체 52 |
| 14 |  | B1 | 중간체 53 |
| 15 |  | B1 | 중간체 54 |
| 16 |  | B1 | 중간체 55 |
| 17 |  | B1 | 중간체 56 |
| 18 |  | B1 | 중간체 59 |

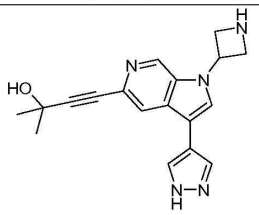
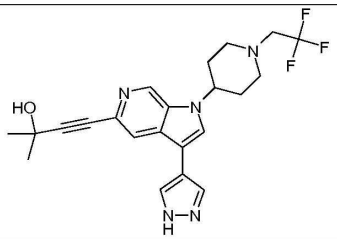
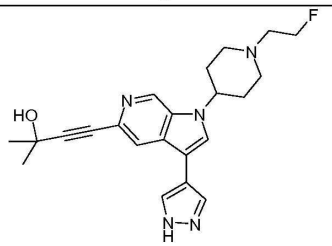
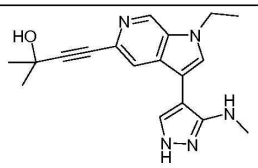
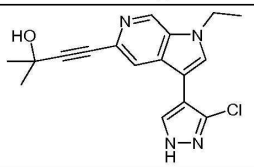
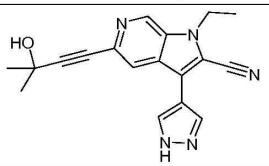
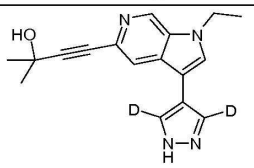
[1050]

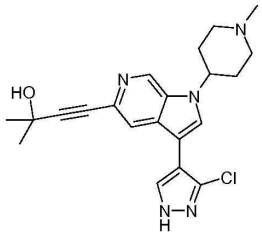
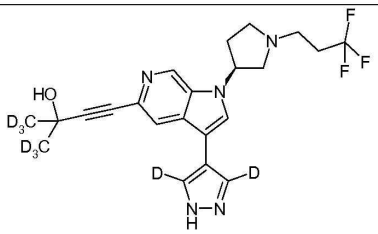
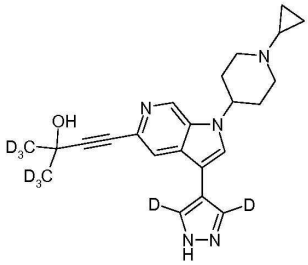
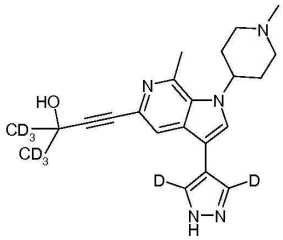
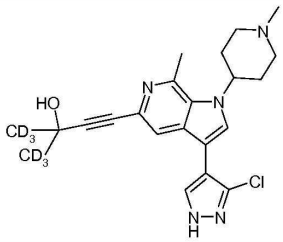
| 화합물 | 화학식 | 방법 | 출발물질 |
|---|---|---|---|
| 19 |  | B2 | 중간체 61 |
| 20 |  | B2 | 중간체 62 |
| 21 |  | B2 | 중간체 63 |
| 22 |  | B2 | 중간체 64 |
| 23 |  | B2 | 중간체 65 |
| 24 |  | B2 | 중간체 66 |
| 25 |  | B2 | 중간체 67 |

[1051]

| 화합물 | 화학식 | 방법 | 출발물질 |
|---|---|---|---|
| 26 |  | B2 | 중간체 68 |
| 27 |  | B2 | 중간체 69 |
| 28 |  | B2 | 중간체 70 |
| 29 | <br>(부분입체이성체들<br>A/B의 3/7 혼합물) | B2 | 중간체 71 |
| 30 |  | B1 | 중간체 72 |
| 31 |  | B1 | 중간체 73 |
| 32 |  | B1 | 중간체 74 |

[1052]

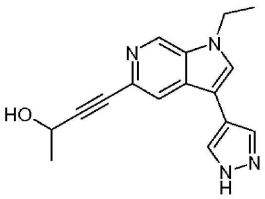
| 화합물 | 화학식 | 방법 | 출발물질 |
|---|---|---|---|
| 33 |  | B2 | 중간체 58 |
| 35 |  | B2 | 중간체 113 |
| 36 |  | B2 | 중간체 114 |
| 37 |  | B2 | 중간체 115 |
| 38 |  | B2 | 중간체 116 |
| 39 |  | B2 | 중간체 117 |
| 40 |  | B2 | 중간체 118 |

| 화합물 | 화학식 | 방법 | 출발물질 |
|---|---|---|---|
| 41 |  | B2 | 중간체 119 |
| 42 |  S-거울상이성체 | B2 | 중간체 120 |
| 43 |  | B2 | 중간체 121 |
| 44 |  | B1 | 중간체 128 |
| 45 |  | B1 | 중간체 129 |

[1053]

[1054] 실시예 B4

[1055] a) 화합물 46의 제조



[1056]

[1057] MeCN(5.0 ㎖) 중 중간체 131(0.085 g, 0.23 mmol), 부트-3-인-2-올(0.04 ㎖, 0.47 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.05 g, 0.04 mmol), 요오드화구리(I)(0.005 g, 0.03 mmol) 및 트리에틸아민(0.10 ㎖, 0.72 mmol)의 탈기된 현탁액을 극초단파 조사로써 100℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 상온까지 냉각한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 C18 컬럼상 HPLC(MeCN 및 물의 혼합물(0.1% 암모니아 함유)(1:9에서 19:1, 부피부) 용리)로 정제한 결과, 원하는 생성물(0.02 g, 30%)이 제조되었다.

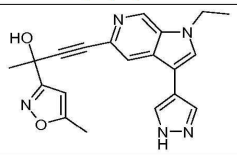
[1058] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.75 (s, 1H), 8.85 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.65-4.58 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.45-1.40 (m, 6H).

[1059] LCMS (방법 C): $R_t$ = 1.96 min, m/z $[M+H]^+$ = 281.

[1060] 적당한 출발물질들(표 19)을 사용하여 실시예 B4의 반응 프로토콜에 따라서 화합물 48을 제조하였다.

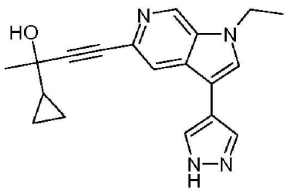
표 19

[1061]

| 화합물 | 화학식 | 출발물질 |
|---|---|---|
| 48 |  | a) 중간체 131<br>b) 2-(5-메틸-이속사졸-3-일)-부트-3-인-2-올 |

[1062] 실시예 B5

[1063] a) 화합물 49의 제조

[1064] 

[1065] (R 또는 S 거울상이성체)

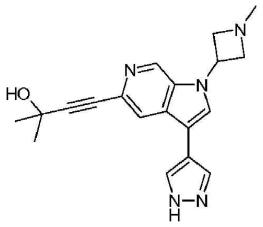
[1066] 상온 및 아르곤 대기 하에 중간체 131(0.09 g, 0.31 mmol), 중간체 133(0.19 g, 0.62 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.07 g, 0.06 mmol), 요오드화구리(6.0 mg, 0.03 mmol), 트리에틸아민(0.13 ㎖, 0.93 mmol) 및 MeCN(5.0 ㎖)의 탈기된 혼합물을 THF(0.45 ㎖, 0.45 mmol) 중 TBAF 1.0 M 용액으로 처리하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 상온까지 냉각하고 나서, 여과한 다음, 여과물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 역상 예비 HPLC(아세토니트릴 및 물의 혼합물(0.1% 수산화암모늄 함유)(1:9에서 19:1, 부피부) 용리(22분에 걸쳐 실시))로 정제한 결과, 원하는 생성물(0.02 g, 20%)이 연황색 고체로서 제조되었다.

[1067] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 13.00 (s, 1H), 9.05-9.05 (m, 1H), 8.17 (d, J = 70.3 Hz, 4H), 5.46 (s, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23-1.15 (m, 1H), 0.62-0.48 (m, 2H), 0.47-0.40 (m, 2H).

[1068] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.32 min, m/z $[M+H]^+$ = 321.

[1069] 실시예 C1

[1070] 화합물 34의 제조

[1071] 

[1072] 0℃에서 화합물 33(0.47 g, 0.14 mmol), 37% 수성 포름알데히드(0.043 ㎖, 0.57 mmol), 아세트산나트륨(0.012 g, 0.14 mmol), MeOH(2.0 ㎖) 및 DCE(1.2 ㎖)의 교반된 혼합물을 트리아세톡시수소화붕소나트륨(0.12 g, 0.57 mmol)으로 처리하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 상온까지 승온시키고 나서, 22 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc와 탄산수소나트륨 포화 수용액 사이에 분배하였다. 유기상을 $Na_2SO_4$에서 건조한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피(DCM 및 MeOH의 혼합물(1:0에서 9:1, 부피부) 용리)로 정제하였다. C18 컬럼상 HPLC(MeCN 및 물의 혼합물(0.1% 암모니아 함유)(1:9에서 3:2, 부피부) 용리)로 추가 정제한 결과, 원하는 생성물(0.010 g, 21%)이 백색 고체로서 제조되었다.

[1073] 1H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.86 (s, 1H), 8.82 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 3.76 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

[1074] LCMS (방법 E): $R_t$ = 1.53 min, m/z $[M+H]^+$ = 336.

[1075] **분석 파트**

[1076] LCMS

[1077] 체류 시간과, 연관 질량 이온을 분석하기 위해 이하와 같은 방법들에 따라서 질량 분광분석법(LCMS) 실험을 실시하였다.

[1078] 방법 A: 다이오드 어레이 검출기와 함께 워터스 1525 LC 시스템에 연결된 워터스(Waters) ZMD 사중극자 질량 분광분석계를 사용하여 실험들을 실시하였다. 상기 분광분석계는 포지티브 및 네거티브 이온 모드로 작동하는 전자분무 원을 가졌다. 세덱스(Sedex) 85 증발광산란 검출기를 사용하여 추가의 검출을 달성하였다. 루나 3 마이크론(Luna 3micron) 30×4.6 mm C18 컬럼을 사용하고 유속 2 ㎖/분을 적용하여 LC를 수행하였다. 처음 0.5 분 동안은 초기 용매계, 즉 0.1% 포름산을 포함하는 95% 물(용매 A)과, 0.1% 포름산을 포함하는 5% 아세토니트릴(용매 B)이었으며, 이후 4 분에 걸쳐 용매 A는 5%, 그리고 용매 B는 95%까지 구배를 걸어 주었다. 마지막 용매계는 1 분 더 일정하게 유지시켰다.

[1079] 방법 B: 다이오드 어레이 검출기와 함께 휴렛 팩커드(Hewlett Packard) 1050 LC계에 연결된 워터스 VG 플랫폼 II 사중극자 분광분석계 상에서 실험들을 실시하였다. 상기 분광분석계는 포지티브 및 네거티브 이온 모드로 작동하는 전자분무 원을 가졌다. 세덱스 85 증발광산란 검출기를 사용하여 추가의 검출을 달성하였다. 루나 3마이크론 30×4.6 mm C18 컬럼을 사용하고 유속 2 ㎖/분을 적용하여 LC를 수행하였다. 처음 0.3 분 동안은 초기 용매계, 즉 0.1% 포름산을 포함하는 95% 물(용매 A)과, 0.1% 포름산을 포함하는 5% 아세토니트릴(용매 B)이었으며, 이후 4 분에 걸쳐 용매 A는 5%, 그리고 용매 B는 95%까지 구배를 걸어 주었다. 마지막 용매계는 1 분 더 일정하게 유지시켰다.

[1080] 방법 C: 다이오드 어레이 검출기와 함께 휴렛 팩커드 HP1100 LC계에 연결된 워터스 플랫폼 LC 사중극자 질량 분광분석계상에서 실험들을 실시하였다. 상기 분광분석계는 포지티브 및 네거티브 이온 모드로 작동하는 전자분무 원을 가졌다. 세덱스 85 증발광산란 검출기를 사용하여 추가의 검출을 달성하였다. 페노메넥스 루나 3 마이크론 30×4.6 mm C18 컬럼을 사용하고 유속 2 ㎖/분을 적용하여 LC를 수행하였다. 처음 0.5 분 동안은 초기 용매계, 즉 0.1% 포름산을 포함하는 95% 물(용매 A)과, 0.1% 포름산을 포함하는 5% 아세토니트릴(용매 B)이었으며, 이후 4 분에 걸쳐 용매 A는 5%, 그리고 용매 B는 95%까지 구배를 걸어 주었다. 마지막 용매계는 1 분 더 일정하게 유지시켰다.

[1081] 방법 D: 4 원 펌프 및 PDA 검출기와 함께 휴렛 팩커드 HP1100 LC계에 연결된 워터스 ZQ 사중극자 질량 분광분석

계상에서 실험들을 실시하였다. 상기 분광분석계는 포지티브 및 네거티브 이온 모드로 작동하는 전자분무 원을 가졌다. 세덱스 65 증발광산란 검출기를 사용하여 추가의 검출을 달성하였다. 페노메넥스 루나 3 마이크론 30×4.6 ㎜ C18 컬럼을 사용하고 유속 2 ㎖/분을 적용하여 LC를 수행하였다. 처음 0.3 분 동안은 초기 용매계, 즉 0.1% 포름산을 포함하는 95% 물(용매 A)과, 0.1% 포름산을 포함하는 5% 아세토니트릴(용매 B)이었으며, 이후 4 분에 걸쳐 용매 A는 5%, 그리고 용매 B는 95%까지 구배를 걸어 주었다. 마지막 용매계는 1 분 더 일정하게 유지시켰다.

[1082] 방법 E: PDA UV 검출기와 함께 워터스 액퀴티 UPLC(Waters Acquity UPLC)계에 연결된 워터스 마이트로매스 ZQ2000 사중극자 질량 분광분석계상에서 실험들을 실시하였다. 상기 분광분석계는 포지티브 및 네거티브 이온 모드로 작동하는 전자분무 원을 가졌다. 액퀴티 BEH 1.7 마이크론 C18 컬럼, 액퀴티 BEH 쉴드 1.7 마이크론 RP18 컬럼 또는 액퀴티 HST 1.8 마이크론 컬럼을 사용하여 LC를 실시하였다. 각각의 컬럼의 크기는 100×2.1 ㎜였으며, 온도는 40℃로 유지시키고, 유속은 0.4 ㎖/분으로 적용시켰다. 처음 0.4 분 동안은 초기 용매계, 즉 0.1% 포름산을 포함하는 95% 물(용매 A)과, 0.1% 포름산을 포함하는 5% 아세토니트릴(용매 B)이었으며, 이후 5.2 분에 걸쳐 용매 A는 5%, 그리고 용매 B는 95%까지 구배를 걸어 주었다. 마지막 용매계는 0.8 분 더 일정하게 유지시켰다.

[1083] NMR 데이터

[1084] 본원에서 행하여진 NMR 실험들은 상온 및 400 MHz에서 작동하는, 배리언 유니티 이노바(Varian Unity Inova) 분광분석계(표준 펄스 순서)를 사용하여 수행되었다. 화학적 이동(δ)은 내부 표준으로 사용되었던 테트라메틸실란으로부터의 다운필드로 백만당 부(ppm)로서 보고되었다.

[1085] 본원에 제공된 바와 같은 화합물 중 산 함량(예를 들어, 포름산 또는 아세트산 함량) 값을 실험으로 구하였는데, 이 값은 상이한 분석 방법들이 사용될 때 달라질 수 있다. 본원에 보고된 포름산 또는 아세트산의 함량은 $^{1}$H NMR 적분을 통해 측정하였다. 산 함량이 0.5 당량 미만인 화합물들은 유리 염기로서 간주하였다.

[1086] 화합물 4

[1087] $^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.87 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

[1088] LCMS (방법 E): $R_t$ = 1.99 min, m/z $[M+H]^+$ = 281.

[1089] 화합물 5

[1090] $^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.92 (s, 1H), 8.83 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.82 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.65 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.50 (s, 6H).

[1091] LCMS (방법 E): $R_t$ = 1.93 min, m/z $[M+H]^+$ = 325.

[1092] 화합물 6

[1093] $^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.85 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 1.90-1.84 (m, 4H), 1.74-1.62 (m, 4H).

[1094] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.21 min, m/z $[M+H]^+$ = 293.

[1095] 화합물 7

[1096] $^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.21 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H).

[1097] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.08 min, m/z $[M+H]^+$ = 336.

[1098] 화합물 8

[1099] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.85 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 4H), 1.73-1.63 (m, 4H).

[1100] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.27 min, m/z $[M+H]^+$ = 307.

[1101] 화합물 9

[1102] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.85 (s, 1H), 8.79 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1103] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.15 min, m/z $[M+H]^+$ = 295.

[1104] 화합물 10

[1105] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.85 (s, 1H), 8.79 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91-1.85 (m, 4H), 1.73 -1.62 (m, 4H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1106] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.42 min, m/z $[M+H]^+$ = 321.

[1107] 화합물 11

[1108] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.85 (s, 1H), 8.82 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.93-4.84 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.45 (s, 6H).

[1109] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.29 min, m/z $[M+H]^+$ = 309.

[1110] 화합물 12

[1111] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.85 (s, 1H), 8.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.29 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H).

[1112] LCMS (방법 E): $R_t$ = 1.85 min, m/z $[M+H]^+$ = 311.

[1113] 화합물 13

[1114] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.85 (s, 1H), 8.77 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.91 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.71 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 1.90-1.84 (m, 4H), 1.73 - 1.62 (m, 4H).

[1115] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.18 min, m/z $[M+H]^+$ = 337.

[1116] 화합물 14

[1117] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.84 (s, 1H), 8.82 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.07 (s, 6H).

[1118] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.21 min, m/z $[M+H]^+$ = 339.

[1119] 화합물 15

[1120] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.85 (s, 1H), 8.84 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.79 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.72 (s,1H), 7.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.06 (s, 6H).

[1121] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.26 min, m/z $[M+H]^+$ = 408.

[1122] 화합물 16 (0.4 당량 포름산)

[1123] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.84 (s, 1H), 8.79 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 0.4H), 7.95 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.77 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.41 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

[1124] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.12 min, m/z $[M+H]^+$ = 325.

[1125] 화합물 17

[1126] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.87 (s, 1H), 8.85 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.62-4.55 (m, 4H), 4.39 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 1.45 (s, 6H).

[1127] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.05 min, m/z $[M+H]^+$ = 337.

[1128] 화합물 18

[1129] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.86 (s, 1H), 8.75 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.29 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.45 (s, 6H).

[1130] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.20 min, m/z $[M+H]^+$ = 339.

[1131] 화합물 19

[1132] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.85 (s, 1H), 8.86 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 2.87 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.17-1.90 (m, 6H), 1.45 (s, 6H).

[1133] LCMS (방법 E): $R_t$ = 1.60 min, m/z $[M+H]^+$ = 364.

[1134] 화합물 20

[1135] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.86 (s, 1H), 8.75 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.34-4.28 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).

[1136] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.18 min, m/z $[M+H]^+$ = 353.

[1137] 화합물 21

[1138] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.86 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.78 (s,

1H), 5.40 (s, 1H), 4.06 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[1139] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.51 min, m/z $[M+H]^+$ = 323.

[1140] 화합물 22

[1141] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.88 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 5H), 5.50 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 1.44 (s, 6H).

[1142] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.66 min, m/z $[M+H]^+$ = 357.

[1143] 화합물 23

[1144] $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm: 8.72 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 2.00-1.79 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.55 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.31-1.05 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1145] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.69 min, m/z $[M+H]^+$ = 337.

[1146] 화합물 24

[1147] $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm: 8.73 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.57 (s, 6H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

[1148] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.60 min, m/z $[M+H]^+$ = 337.

[1149] 화합물 25

[1150] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 13.12 (s, 1H), 9.07 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

[1151] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.75 min, m/z $[M+H]^+$ = 345.

[1152] 화합물 26

[1153] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 13.05 (s, 1H), 9.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.61 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[1154] LCMS (방법 E): $R_t$ = 3.54 min, m/z $[M+H]^+$ = 387.

[1155] 화합물 27

[1156] $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm: 8.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 1.56 (s, 6H).

[1157] LCMS (방법 E): $R_t$ = 3.44 min, m/z $[M+H]^+$ = 421.

[1158] 화합물 28

[1159] $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm: 8.78 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.90 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.19-5.11 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H).

[1160] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.46 min, m/z $[M+H]^+$ = 349.

[1161] 화합물 29 (부분입체이성체들 A/B의 3/7 혼합물)

[1162] $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm: 8.74-8.71 (m, $1H^{A+B}$), 8.03-7.87 (m, $3H^{A+B}$), 7.85-7.84 (m, $1H^{A+B}$), 4.58-4.42 (m, $1H^{A+B}$), 3.69 (d, J = 6.4 Hz, $2H^{A}$), 3.44 (d, J = 7.0 Hz, $2H^{B}$), 2.19-2.11 (m, $2H^{B}$), 2.04-1.75 (m, $5H^{A}+3H^{B}$), 1.67-1.60 (m, $2H^{A}$), 1.58 (s, $6H^{A+B}$), 1.37-1.22 (m, $4H^{B}$), 0.94-0.80 (m, $2H^{A}$).

[1163] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.27 min, m/z $[M+H]^+$ = 379.

[1164] 화합물 30

[1165] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.57 (s, 1H), 8.80 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1166] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.19 min, m/z $[M+H]^+$ = 309.

[1167] 화합물 31

[1168] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 8.88 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1169] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.40 min, m/z $[M+H]^+$ = 320.

[1170] 화합물 32

[1171] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 14.07 (s, 1H), 8.91 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.08 (s, 6H).

[1172] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.30 min, m/z $[M+H]^+$ = 364.

[1173] 화합물 33

[1174] LCMS (방법 D): $R_t$ = 1.16 min, m/z $[M+H]^+$ = 322.

[1175] 화합물 35

[1176] $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm: 8.79 (s, 1H), 7.98 (br. s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, J=1.3 Hz, 1H), 4.61-4.51 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 4H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.60 (s, 6H).

[1177] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.71 min, m/z $[M+H]^+$ = 432.

[1178] 화합물 36

[1179] $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm: 8.82 (s, 1H), 7.98 (br.s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.63-4.55 (m, 2H), 3.22 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.49 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.29-2.09 (m, 4H), 1.60 (s, 6H).

[1180] LCMS (방법 E): $R_t$ = 1.67 min, m/z $[M+H]^+$ = 396.

[1181] 화합물 37

[1182] $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm: 8.70 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.36 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.51 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1183] LCMS (방법 E): $R_t$ = 1.92 min, m/z $[M+H]^+$ = 324.

[1184] 화합물 38

[1185] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 13.20 (br.s, 1H), 8.87 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1186] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.44 min, m/z $[M+H]^+$ = 329/331.

[1187] 화합물 39

[1188] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 13.34 (s, 1H), 9.11 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.51 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1189] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.98 min, m/z $[M+H]^+$ = 320.

[1190] 화합물 40

[1191] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.88 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.44 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[1192] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.13 min, m/z $[M+H]^+$ = 297.

[1193] 화합물 41

[1194] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 13.21 (s, 1H), 8.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 2.91 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22-1.95 (m, 6H), 1.49 (s, 6H).

[1195] LCMS (방법 E): $R_t$ = 1.82 min, m/z $[M+H]^+$ = 398/400.

[1196] 화합물 42

[1197] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.91 (br.s, 1H), 8.95 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 3.15-2.99 (m, 2H), 2.84-2.66 (m, 3H), 2.62-2.40 (m, 4H), 2.04-1.94 (m, 1H).

[1198] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.00 min, m/z $[M+H]^+$ = 440.

[1199] 화합물 43

[1200] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.87 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.64-4.54 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 4H), 1.74-1.67 (m, 1H), 0.49-0.43 (m, 2H), 0.35-0.29 (m, 2H).

[1201] LCMS (방법 E): $R_t$ = 1.69 min, m/z $[M+H]^+$ = 398.

[1202] 화합물 44

[1203] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.37 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 2.92 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.17-1.93 (m, 6H).

[1204] LCMS (방법 E): $R_t$ = 1.60 min, m/z $[M+H]^+$ = 386.

[1205] 화합물 45

[1206] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 13.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 2.92 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.16-1.98 (m, 6H).

[1207] LCMS (방법 E): $R_t$ = 1.77 min, m/z $[M+H]^+$ = 418/420.

[1208] 화합물 48

[1209] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm: 12.91 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.02 (br. s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.38 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2, 3H).

[1210] LCMS (방법 E): $R_t$ = 2.38 min, m/z $[M+H]^+$ = 362

[1211] **약리학 파트**

[1212] 생물 분석법 A

[1213] **재조합 인간 NF-카파B 유도 키나제(NIK/MAP3K14) 활성 억제**

[1214] 분석용 완충액은 1 mM EGTA(에틸렌글리콜 테트라아세트산), 1 mM DTT(디티오트레이톨), 0.1 mM $Na_3VO_4$, 5 mM $MgCl_2$, 0.01% 트윈(Tween)® 20을 포함하는 50 MM 트리스(pH 7.5)였다. 수초 염기성 단백질(MBP)로 코팅되고 소혈청 알부민으로 차단되어 비특이적 단백질 결합을 막아 놓은, 384 웰 메소스케일(Mesoscale) 고 결합 평판 내에서 분석을 수행하였다. 테스트된 모든 화합물들을 설폭시화디메틸(DMSO) 중에 용해하고 나서, 분석 완충액으로 희석하였다. 분석에 있어서 최종 DMSO 농도는 1%(v/v)였다. 항온처리물들은 화합물(대조군 및 블랭크 웰 내 1% DMSO), 25 mM 5'-삼인산아데노신(ATP) 및 완충액으로 치환되는 10 nM NIK/MAP3K14 효소(블랭크 웰 내)로 이루어졌다. 25℃에서 1 시간 동안 항온처리를 수행하고 나서, 세정한 다음, 계속해서 토끼 항 인산화MBP와 항 토끼 Ig 설포태그(Sulfotag) 항체와 함께 항온처리한 후, 메소스케일 디스커버리(Mesoscale Discovery)상에 결합된 설포태그를 판독하였다. 블랭크 샘플들이 담긴 웰에서 획득된 신호는 나머지 모든 웰들에서 획득된 신호들로부터 공제하였으며, $IC_{50}$들은 대조군의 억제% 대 $Log_{10}$ 화합물 농도에 S자 곡선을 피팅(fitting)하여 측정하였다.

[1215] 생물학적 분석법 A2

[1216] **재조합 인간 NF-카파B 유도 키나제(NIK/MAP3K14)(알파스크린(AlphaScreen))®의 자기인산화 활성 억제**

[1217] 알파스크린®(a스크린) 포맷(퍼킨 엘머(Perkin Elmer))을 이용하여 NIK/MAP3K14 자기 인산화 활성을 측정하였다. 테스트된 모든 화합물들을 설폭시화디메틸(DMSO) 중에 용해하고 나서, 분석 완충액으로 희석하였다. 세포 분석에 있어서 최종 DMSO 농도는 1%(v/v)였다. 분석용 완충액은 1 mM EGTA(에틸렌글리콜 테트라아세트산), 1 mM DTT(디티오트레이톨), 0.1 mM $Na_3VO_4$, 5 mM $MgCl_2$, 0.01% 트윈® 20을 포함하는 50 MM 트리스(pH 7.5)였다. 항온처리물들은 화합물, 0.2 nM NIK/MAP3K14 효소로 이루어졌다. GST 태깅된 NIK/MAP3K14 효소를 첨가하는 것으로부터 항온처리를 시작하여, 25℃에서 1 시간 동안 유지하다가, 마지막에는 항 인산화IKK Ser176/180 항체를 포함하는 종결 완충액(stop buffer)을 첨가하여 종결시켰다. 엔비젼(EnVision)® 다중 표지 평판 판독기(퍼킨 엘머)을 사용하여 판독하기 전에 단백질 A 수용체 및 글루타치온-공여체 비드들을 첨가하였다. 블랭크 샘플들이 담긴 웰들로부터 획득된 신호는 나머지 모든 웰들에서 획득된 신호들로부터 공제

하였으며, $IC_{50}$들은 대조군의 억제% 대 $Log_{10}$ 화합물 농도에 S자 곡선을 피팅하여 측정하였다.

[1218] 생물 분석 B

[1219] **L363 세포들 내 P-IKKa 수준들**

[1220] 테스트된 모든 화합물들을 DMSO 중에 용해하고 나서, 배양 배지로 희석하였다. 세포 분석에 있어서 최종 DMSO 농도는 1%(v/v)였다. 인간 L363 세포들(ATCC)을, 글루타맥스(GlutaMax) 및 10% 소 태아 혈청(PAA)이 보충된 RPMI 1640 배지 중에 배양하였다. 세포들을, 관례대로 가습된 5% $CO_2$ 대기 중에 $0.2\times10^6$ 세포/㎖ 내지 $1\times10^6$ 세포/㎖의 밀도로 유지시켰다. 배양액을 분할하여 세포 농도를 낮추면서 세포들을 1 주일에 2 회씩 계대배양하였다. 25 ㎕ 재조합 인간 B 세포 활성화 인자(BAFF/BLyS/TNFSF13B)(1 ㎍/㎖)와 함께, 세포들을 96 웰 평판(넝(Nunc) 167008) 내에 (각 웰마다) 부피 75 ㎖ 배지 중 1 ㎖당 $2\times10^6$ 세포의 농도로 접종하였다. 접종된 세포들을 관례대로 가습된 5% $CO_2$ 대기 중에서 24 시간 동안 항온처리하였다(37℃). 약물 및/또는 용매(20㎕)를 최종 부피 120 ㎕가 되도록 첨가하였다. 2 시간 동안의 처리가 이루어진 다음, 평판들을 항온처리기로부터 꺼내고 나서, 이 평판들에 5 배 용해 완충액 30 ㎕를 첨가한 후, 평판 진탕기에서 진탕하여(4℃, 10 분) 세포 용해를 달성하였다. 항온처리의 막바지에, 용해된 세포들을 4℃에서 800×g로 20 분 동안 원심분리한 다음, 항 토끼 항체 코팅된 메소스케일 평판들 내에서 샌드위치 면역분석법을 수행하여 용해물을 P-IKKa 수준들에 대해 평가하였다. 하나의 실험으로부터 얻어진, 각각의 처리에 대한 결과들은 2 개의 동일 웰들의 평균 값이었다. 초기의 스크리닝을 위해서, 8 점 희석 곡선(8 point dilution curve)(1:3 연속 희석)을 사용하여 화합물들을 테스트하였다. 각각의 실험에 있어서, 대조군들(MG132와 BAFF는 포함하되, 테스트 약물을 포함하지 않음)과 블랭크 항온처리물(활성을 완전히 억제하는 것으로 알려진 테스트 농도만큼의 MG132와 BAFF 및 10 MM ADS125117 포함)을 동시에 전개하였다. 블랭크 항온처리로부터 얻어진 값은 모든 대조군과 샘플들로부터 얻어진 값들로부터 공제하였다. $IC_{50}$을 측정하기 위해서, S자형 곡선을 대조군 P-IKKa 수준의 억제% 대 $Log_{10}$ 화합물 농도 그래프에 피팅하였다.

[1221] 생물 분석 C

[1222] **LP-1, L-363 및 JJN-3 세포들에 대한 항증식 활성 측정**

[1223] 테스트된 모든 화합물들을 DMSO 중에 용해하고 나서, 배양 배지로 희석하였다. 세포 분석에 있어서 최종 DMSO 농도는 0.3%(v/v)였다. 셀타이터-글로 세포 생존도 분석 키트(CellTiter-Glo cell viability assay kit)(프로메가(Promega))를 사용하여 생존도를 평가하였다. 인간 LP-1, L-363 및 JJN-3 세포들(DSMZ)을 2 mM L-글루타민 및 10% 소 태아 혈청(PAA)이 보충된 RPMI 1640 배지 중에서 배양하였다. 세포들을, 관례대로 37℃에서 가습된 5% $CO_2$ 대기 중에 세포 현탁액으로서 유지시켰다. 세포들을, 접종 밀도 $0.2\times10^6$/㎖가 되도록 1 주일에 2 회씩 계대배양하였다. 세포들을 블랙 조직 배양액 처리된 96웰 평판들(퍼킨 엘머) 내에 접종하였다. 도말에 사용된 밀도들은 총 부피 75 ㎕의 배지 중 웰당 2,000 개 내지 6,000 개 세포였다. 24 시간 경과 후, 약물들 및/또는 용매들을 첨가하여(25 ㎕), 최종 부피 100㎕가 되도록 하였다. 처리후 72 시간 경과시 평판들을 항온처리기로부터 꺼내고 나서, 약 10 분 동안 실온으로 평형화하였다. 셀타이터-글로 시약 100 ㎕를, 퍼킨 엘머 탑시일(Perkin Elmer Topseal)로 덮어서 평판 진탕기 상에서 10 분 동안 진탕한 웰 각각에 첨가하였다. HTS 탑카운트(HTS Topcount)(퍼킨 엘머) 상에서 발광도를 측정하였다. 하나의 실험으로부터 얻어진, 각각의 처리에 대한 결과들은 2 개의 동일 웰들의 평균 값이었다. 초기의 스크리닝을 위해서, 9 점 희석 곡선(9 point dilution curve)(1:3 연속 희석)을 사용하여 화합물들을 테스트하였다. 각각의 실험에 있어서, 대조군들(약물을 포함하지 않음)과 블랭크 항온처리물(화합물 첨가시 판독될 세포들 포함)을 동시에 전개하였다. 항온처리로부터 얻어진 블랭크 값은 모든 대조군과 샘플들로부터 얻어진 값들로부터 공제하였다. 각각의 샘플에 있어서, 세포 성장에 대한 평균 값(상대적 광 단위; RLU) 을 대조군 세포 성장에 대한 평균 값의 백분율로서 나타내었다.

[1224] 상기 분석법들에 있어서 본 발명의 화합물들에 대한 데이터를 이하 표 20에 제시하였다(표 20의 값들은 화합물의 모든 회분들에 대한 모든 측정치들을 평균 낸 값들임).

표 20

[1225]

| 화합물 | 생화학 (MSD MBP) $IC_{50}$ (nM) | 알파-스크린 IC50 (nM) | IKKα 세포내 $IC_{50}$ (nM) | JJN-3 $EC_{50}$ (nM) | L-363 $EC_{50}$ (nM) | LP-1 $EC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | 60 | 53 | 736 | 3337 | 6976 | >30000 |
| **2** | 129 | 83 | 829 | 3949 | 4342 | 21344 |
| **3** | 58 | 28 | 173 | 2374 | 4037 | 7238 |
| **4** | 28 | 11 | 210 | 1151 | 1030 | 4718 |
| **5** | 16 | 14 | 71 | 1204 | 791 | 18811 |
| **6** | 19 | 26 | 1121 | 6876 | 10655 | >30000 |
| **7** | 9 | 9 | 882 | >30000 | 5393 | >30000 |
| **8** | 21 | 7 | 406 | 3329 | 5856 | 9540 |
| **9** | 9 | n.c. | 89 | 526 | 553 | 3057 |
| **10** | 9 | 23 | 113 | 1214 | 3181 | 5073 |
| **11** | 6 | 21 | 20 | 258 | 283 | 916 |
| **12** | 47 | 22 | 185 | 1503 | 2449 | 8501 |
| **13** | 14 | 17 | 242 | 23780 | 11032 | >30000 |

[1226]

| 화합물 | 생화학 (MSD MBP) $IC_{50}$ (nM) | 알파-스크린 IC50 (nM) | IKKα 세포내 $IC_{50}$ (nM) | JJN-3 $EC_{50}$ (nM) | L-363 $EC_{50}$ (nM) | LP-1 $EC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **14** | 18 | 108 | 132 | 1400 | 1329 | 12074 |
| **15** | 10 | 43 | 47 | 3846 | >30000 | >30000 |
| **16** | 92 | 99 | 523 | 4053 | 3143 | 20353 |
| **17** | 88 | 69 | 418 | 5859 | 11922 | >30000 |
| **18** | 45 | 41 | 167 | 1867 | 2538 | 6822 |
| **19** | 65 | 98 | 602 | 704 | 570 | 11636 |
| **20** | 29 | 30 | 187 | 2652 | 2260 | >30000 |
| **21** | 55 | 25 | 119 | 629 | 427 | 1118 |
| **22** | 224 | 232 | 1767 | 6075 | 5531 | 5227 |
| **23** | 57 | 43 | 302 | 848 | 625 | 1082 |
| **24** | 48 | 65 | 191 | 744 | 519 | 647 |
| **25** | 14 | 55 | 460 | 1898 | 2265 | 4981 |
| **26** | n.c. | 141 | n.c. | 3869 | 3334 | 5022 |
| **27** | n.c. | 290 | n.c. | n.c. | n.c. | n.c. |
| **28** | n.c. | 43 | 338 | 1527 | 1025 | 7381 |
| **29** | n.c. | 4 | 632 | 4174 | 2434 | 27150 |
| **30** | 29 | 23 | 149 | 1692 | 2410 | 8233 |
| **31** | 9 | 35 | 214 | 2378 | 3935 | 4902 |
| **32** | 68 | 44 | 1009 | 5671 | 22571 | >30000 |
| **33** | n.c. | n.c. | n.c. | n.c. | n.c. | n.c. |
| **34** | 76 | 171 | 377 | 3660 | 2198 | >30000 |
| **35** | n.c. | 23 | n.c. | 820 | 439 | 2667 |
| **36** | n.c. | 63 | n.c. | 1624 | 565 | 9589 |
| **37** | n.c. | 274 | n.c. | 5663 | 4908 | >30000 |
| **38** | n.c. | 13 | n.c. | 1658 | 1323 | 3199 |
| **39** | n.c. | 47 | n.c. | 4607 | 3925 | 7998 |

| 화합물 | 생화학 (MSD MBP) $IC_{50}$ (nM) | 알파-스크린 IC50 (nM) | IKKα 세포내 $IC_{50}$ (nM) | JJN-3 $EC_{50}$ (nM) | L-363 $EC_{50}$ (nM) | LP-1 $EC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **40** | n.c. | 38 | n.c. | 547 | 260 | 1946 |
| **41** | n.c. | 79 | n.c. | 1314 | 478 | 6111 |
| **42** | n.c. | 63 | n.c. | 2217 | 1026 | 2672 |
| **43** | n.c. | 44 | n.c. | 354 | 127 | 976 |
| **44** | n.c. | 84 | n.c. | 391 | 269 | 1539 |
| **45** | n.c. | 111 | n.c. | 415 | 277 | 1451 |
| **46** | n.c. | 13 | n.c. | 530 | 343 | 709 |
| **48** | n.c. | 14 | n.c. | 621 | 350 | 6093 |
| **49** | n.c. | 14 | n.c. | 1296 | 861 | 1696 |

[1227]

[1228] n.c.: 산정되지 않음

[1229] 예언적 조성물 실시예

[1230] 상기 실시예들 전반에 걸쳐 사용된 "활성 성분"(a.i.)은 화학식 I의 화합물(이의 임의의 호변이성체, 입체이성체 형태, 약학적으로 허용 가능한 부가염 또는 용매화물 포함); 특히 예시된 화합물들 중 임의의 하나(이의 임의의 호변이성체, 입체이성체 형태, 약학적으로 허용 가능한 부가염 또는 용매화물 포함)에 관한 것이다.

[1231] 본 발명의 제제에 대한 통상의 제조예에 관한 예들로서는 다음과 같은 것들이 있다:

[1232] *1. 정제*

[1233] 활성 성분 5 mg 내지 50 mg

[1234] 인산이칼슘 20 mg

[1235] 락토스 30 mg

[1236] 활석 10 mg

[1237] 스테아르산마그네슘 5 mg

[1238] 감자 전분 ad 200 mg

[1239] *2. 현탁액*

[1240] 1 mℓ당 활성 성분 1 mg 내지 5 mg, 나트륨카르복시메틸셀룰로스 50 mg, 벤조산나트륨 1 mg, 솔비톨 500 mg 및 물 약 1 mℓ가 포함되도록 경구 투여용 수성 현탁액을 제조하였다.

[1241] *3. 주사제*

[1242] 0.9% NaCl 용액 중 또는 물 중 10 부피% 프로필렌글리콜에 활성 성분 1.5%(중량/부피)을 첨가하고 교반함으로써 비경구 투여용 조성물을 제조하였다.

[1243] *4. 연고*

[1244] 활성 성분 5 mg 내지 1000 mg

[1245] 스테아릴알코올 3 g

[1246] 라놀린 5 g

[1247] 백색 바셀린 15 g

[1248] 물 약 100 g

[1249] 이 실시예에서 활성 성분은, 본 발명에 의한 화합물들 중 임의의 것 동량, 특히 예시된 화합물들 중 임의의 것

동량으로 대체될 수 있다.