



등록특허 10-2709265



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월23일
(11) 등록번호 10-2709265
(24) 등록일자 2024년09월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 21/04 (2006.01) *A61K 31/7084* (2006.01)
A61K 35/02 (2015.01) *C07H 19/207* (2006.01)
C07H 19/23 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07H 21/04 (2013.01)
A61K 31/7084 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7005451
- (22) 출원일자(국제) 2018년07월26일
심사청구일자 2021년07월22일
- (85) 번역문제출일자 2020년02월25일
- (65) 공개번호 10-2020-0032180
- (43) 공개일자 2020년03월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/043907
- (87) 국제공개번호 WO 2019/023459
국제공개일자 2019년01월31일

(30) 우선권주장
62/538,329 2017년07월28일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현
KR1020160009039 A
(뒷면에 계속)

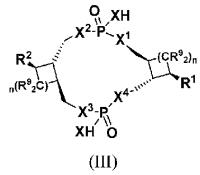
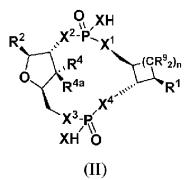
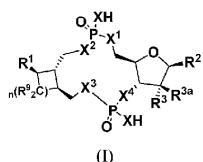
전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 윤경원

(54) 발명의 명칭 항암제로서의 시클릭 디뉴클레오티드

(57) 요약

본 발명은 하기 나타낸 바와 같이 화학식 I, II 및 III의 화합물 뿐만 아니라 본 발명의 화합물을 포함하는 제약상 허용되는 조성물, 및 다양한 장애의 치료에서의 사용을 위한 상기 조성물에 관한 것이다:



여기서 모든 치환기는 본원에 정의된다.

(52) CPC특허분류

A61K 35/02 (2013.01)

C07H 19/207 (2013.01)

C07H 19/23 (2013.01)

(72) 발명자

친, 란-잉

미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내
루안, 제밍

미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내
자오, 유펜

미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내
하리크리쉬난, 랄구디 에스.

미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내
카마우, 무토니 지.

미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내
워커, 스티븐 제이.

미국 49002 미시간주 포티지 우드햄스 애비뉴 2810

(56) 선행기술조사문헌

KR1020170015353 A

US07709458 B2

US20080286296 A1

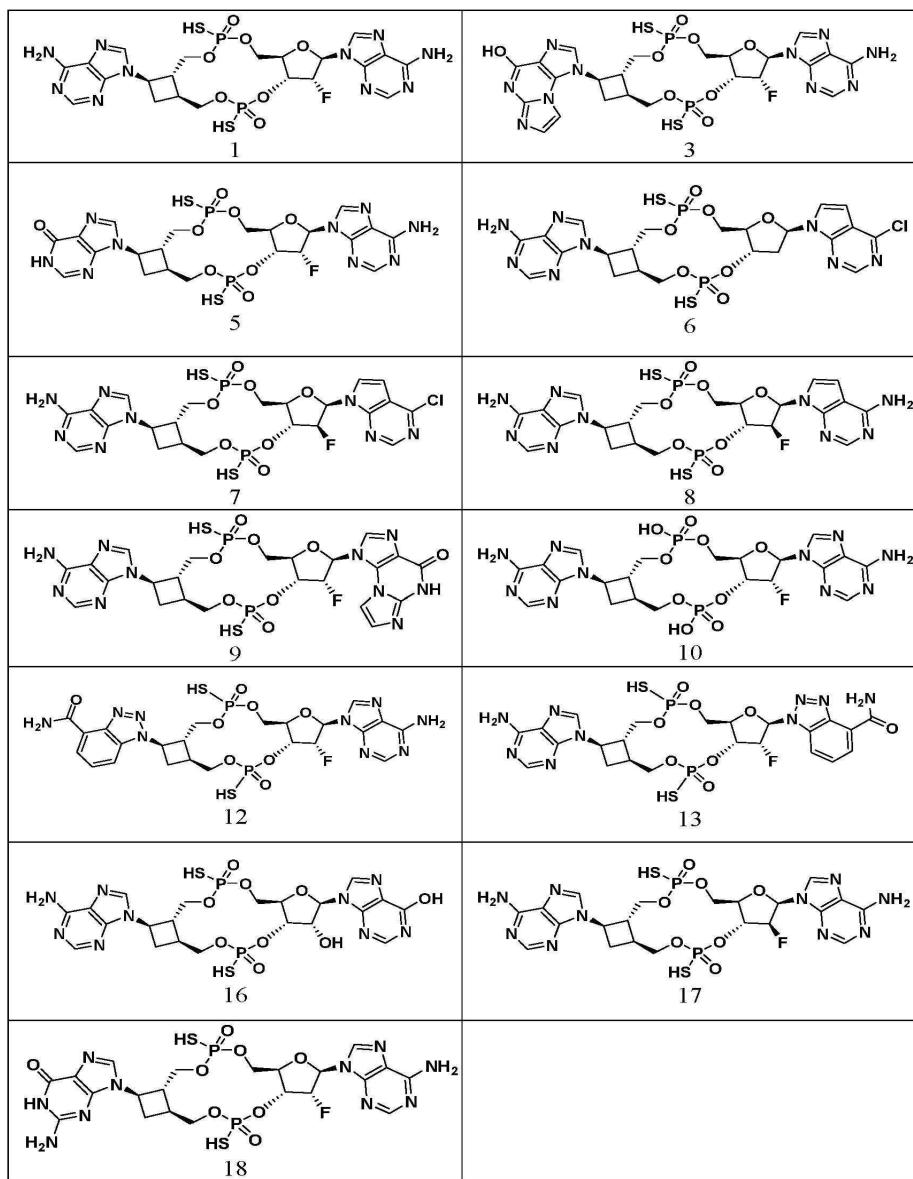
WO2016096174 A1

명세서

청구범위

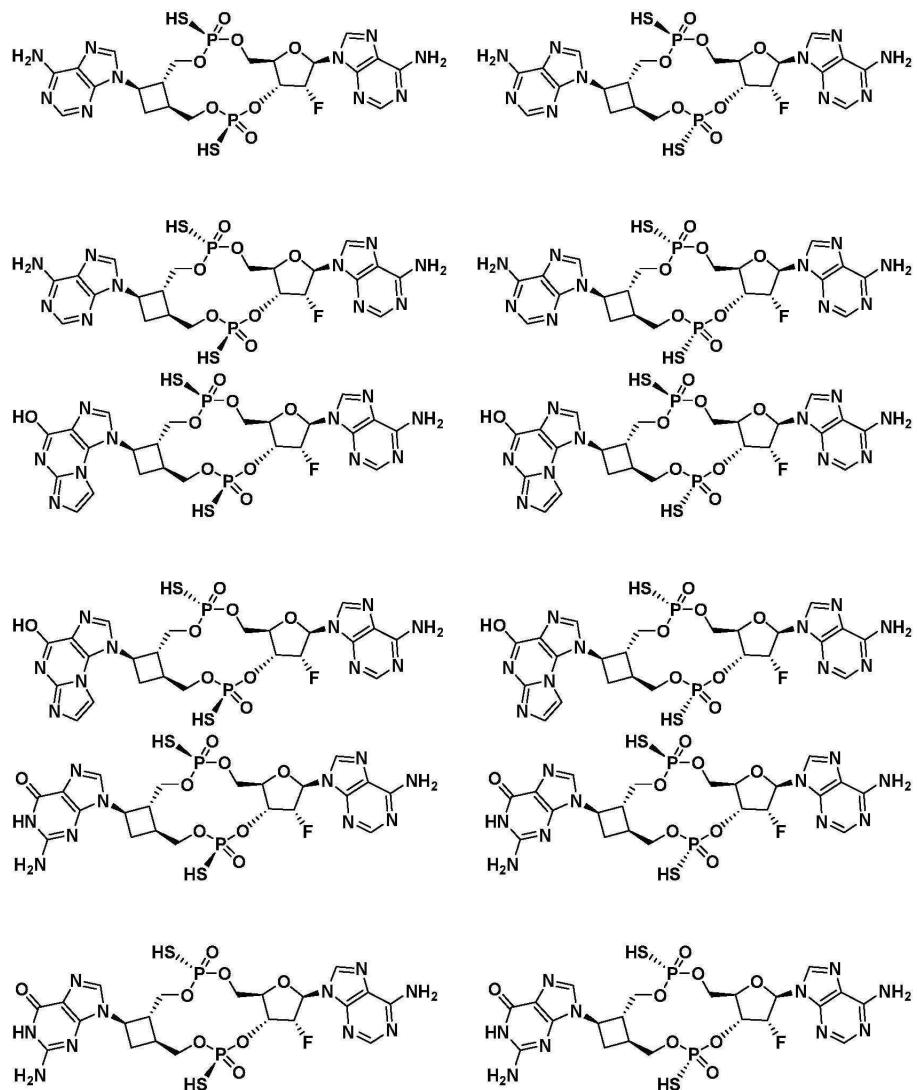
청구항 1

하기 화학식에서 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



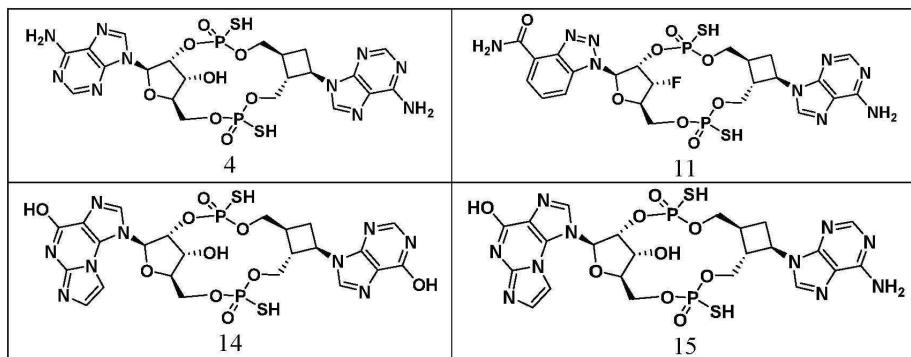
청구항 2

하기 화학식에서 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



청구항 3

하기 화학식에서 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



청구항 4

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디솔파닐-2,4,11,13,16-펜타

옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디온;

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-8-{4-히드록시-1H-아미다조[2, 1-b]퓨린-1-일}-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디티온;

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3, 12, 18-트리히드록시-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디티온;

9-[(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-3, 12-디슬파닐리덴-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]-6, 9-디히드로-1H-퓨린-6-온;

(1S, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-17-{4-클로로-7H-페롤로[2, 3-d]페리미딘-7-일}-3-히드록시-12-슬파닐-3-슬파닐리덴-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-12-온;

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18S)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-17-{4-클로로-7H-페롤로[2, 3-d]페리미딘-7-일}-18-플루오로-3, 12-디히드록시-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디티온;

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18S)-17-{4-아미노-7H-페롤로[2, 3-d]페리미딘-7-일}-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디티온;

1-[(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-3, 12-디슬파닐리덴-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-17-일]-1H, 4H, 5H-이미다조[2, 1-b]퓨린-4-온;

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디온;

1-[(1S, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-3, 12-디슬파닐리덴-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-17-일]-1H-1, 2, 3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드;

1-[(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-3, 12-디슬파닐리덴-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-17-일]-1H-1, 2, 3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드;

1-[(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-3, 12-디슬파닐리덴-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]-1H-1, 2, 3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드;

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-18-히드록시-8-(6-히드록시-9H-퓨린-9-일)-17-{4-옥소-1H, 4H, 5H-이미다조[2, 1-b]퓨린-1-일}-3, 12-디슬파닐-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디온;

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3, 12, 18-트리히드록시-17-(6-히드록시-9H-퓨린-9-일)-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디티온;

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18S)-8, 17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-2, 4, 11, 13, 16-펜

타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디티온; 또는

2-아미노-9-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-3, 12-디술파닐리덴-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]- 6, 9-디히드로-1H-퓨린-6-온

인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 6

제3항 또는 제4항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 따른 1종 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 8

제3항 또는 제4항에 따른 1종 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 암이 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 흑색종, 신세포 암종, 두경부암, 호지킨 림프종, 방광암, 식도 암종, 위 암종, 난소 암종, 자궁경부 암종, 췌장 암종, 전립선 암종, 유방암, 비뇨기 암종, 뇌 종양 예컨대 교모세포종, 비-호지킨 림프종, 급성 림프성 백혈병 (ALL), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 간세포성 암종, 다발성 골수종, 위장 기질 종양, 중피종, 또는 다른 고형 종양 또는 다른 혈액암인 제약 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 암이 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 흑색종, 신세포 암종, 두경부암, 호지킨 림프종, 방광암, 식도 암종, 위 암종, 난소 암종, 자궁경부 암종, 췌장 암종, 전립선 암종, 유방암, 비뇨기 암종, 뇌 종양 예컨대 교모세포종, 비-호지킨 림프종, 급성 림프성 백혈병 (ALL), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 간세포성 암종, 다발성 골수종, 위장 기질 종양, 중피종, 또는 다른 고형 종양 또는 다른 혈액암인 제약 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, 암이 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 흑색종, 신세포 암종, 두경부암, 호지킨 림프종 또는 방광암인 제약 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 암이 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 흑색종, 신세포 암종, 두경부암, 호지킨 림프종 또는 방광암인 제약 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물이며, 치료 유효량의 1종 이상의 면역-종양학 작용제의 투여와 조합하여 투여되는 제약 조성물.

청구항 14

a) 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및
b) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체와 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원-결합
부분인 항암제
를 포함하는, 암을 앓는 대상체를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2017년 7월 28일에 출원된 미국 가출원 번호 62/538329의 이익을 청구하며, 그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

발명의 분야

[0004]

본 발명은 신규 화합물, 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 예를 들어 특정 암의 치료 또는 예방을 위한 그의 사용 방법 및 요법에서의 그의 용도를 제공한다.

배경 기술

[0005]

면역요법은 빠르게 확대되고 있는 의학적 치료 영역으로, 이는 환자의 면역계를 바람직한 치료 효과를 위해 의도적으로 활성화하거나, 억제하거나 또는 달리 조정한다. 면역요법제는 세포, 항원, 항체, 핵산, 단백질, 펩티드, 자연 발생 리간드 및 합성적으로 제조된 분자를 포함한다. 시토카인은 복합적 신호전달 네트워크를 통해 면역 반응을 유발하는데 있어서의 그의 역할이 공지되어 있는 작은 당단백질 분자이다. 시토카인은 면역요법제로서 연구되었으나, 그의 직접 투여는 빈번한 고용량을 통해서만 보상될 수 있는 그의 짧은 혈액 중 반감기를 비롯한 많은 인자에 의해 방해받는다. 하나의 대단히 유망한 접근법은 환자 신체 내에서의 1종 이상의 치료상 유익한 시토카인의 생산을 촉발하는 면역조정제로 환자를 치료하는 것인 시토카인 유도이다.

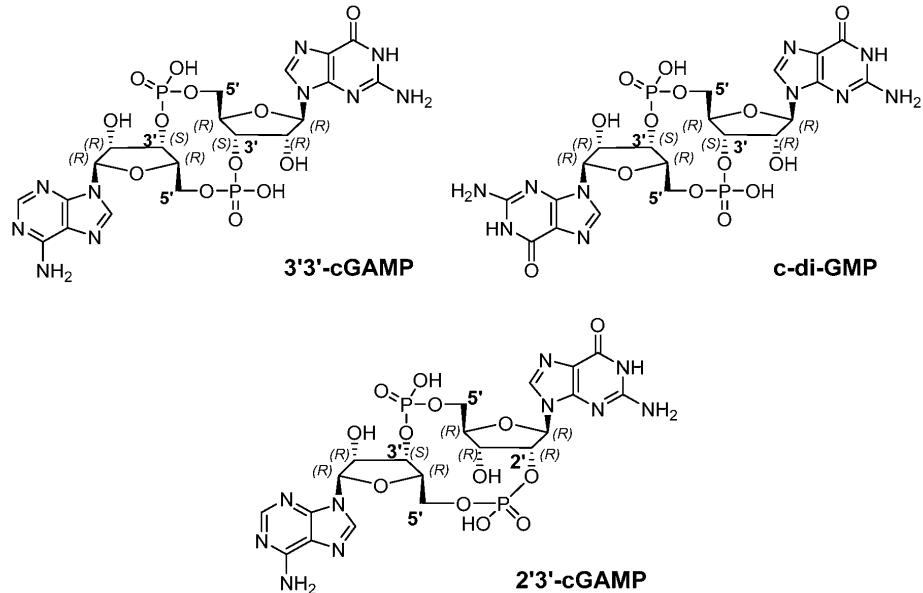
[0006]

시토카인 생산에서의 하나의 작용제는 어댑터 단백질 STING (인터페론 유전자의 자극제; 또한 MPYS, TMEM173, MITA 및 ERIS로도 공지됨)이다. STING은 내형질 세망에 위치된 세포내 수용체이다. 효능제에 의한 STING로의 결합은 신호전달 경로를 활성화하여 최종적으로 제I형 IFN을 유도하고, 이는 분비되어 분비 및 인접 세포를 보호한다. STING은 상이한 유형의 시클릭 디뉴클레오티드 ("CDN") 효능제를 각각 수반하는 2가지 상이한 경로에 의해 활성화될 수 있다. 제1 경로에서, 효능제는 박테리아 병원체에 의해 제2 메신저로서 사용된 외인성 CDN이

다 (Burdette et al. 2013). 제2 경로에서 효소 시클릭 GMP-AMP 신타제 (cGAS)는 시토졸 DNA를 탐지하고, 반응 시에, 내인성 STING 효능제로서 기능하는 CDN을 합성한다 (Ablasser et al. 2013; Gao et al. 2013; Sun et al. 2013).

[0007] STING의 활성화는 인터페론- β 및 다른 시토카인의 유도로 이어지는 IRF3 및 NF κ B 경로의 상향조절을 유발한다. STING은 병원체 또는 속주 기원의 시토졸 DNA에 대한 반응에 있어 중대하다.

[0008] 2종의 외인성 박테리아 STING 효능제 CDN은 3'3'-cGAMP 및 c-GMP이다. cGAS에 의해 생산된 내인성 STING 효능제 CDN은 2'3'-cGAMP이다. 박테리아 CDN은 2개의 3'5' 포스포디에스테르 가교를 특징으로 하는 한편, cGAS-생산 CDN은 1개의 2'5' 및 1개의 3'5' 포스포디에스테르 가교를 특징으로 한다. 약칭으로서, 전자의 CDN은 3'3' CDN 및 2'3' CDN으로 지칭된다. 역사적인 이유로, 3'3' CDN은 또한 "정규" 형태로 지칭되고, 2'3' CDN은 "비-정규" 형태로 지칭된다.



[0009]

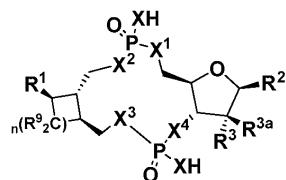
STING 활성화는 병원체 감염에 대해 유기체를 보호하는 것뿐만 아니라, 또한 염증성 질환 및 특정한 현재 관심 영역인 암의 치료에서 유익한 것으로 보고된 바 있다. 암 백신 STINGVAX와 조합하여 합성 CDN을 투여하는 것은 다중 치료 모델에서 증진된 항종양 효능을 입증하였다 (Fu et al. 2015). 단독으로 STING 효능제의 투여는 마우스 모델에서 강력한 항종양 면역 효능을 나타내는 것으로 보고된 바 있다 (Corrales et al. 2015a). 감염, 염증 및/또는 암에서의 STING의 역할에 대한 검토에 대해서는, 문헌 [Ahn et al. 2015; Corrales et al. 2015b 및 2016; and Barber 2015]을 참조한다.

[0011]

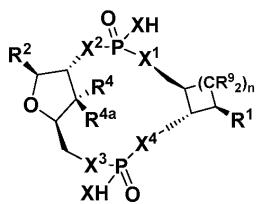
따라서, 본 발명은 암의 치료에 유용할 수 있는 신규 시클릭 디뉴클레오티드를 제공한다.

발명의 내용

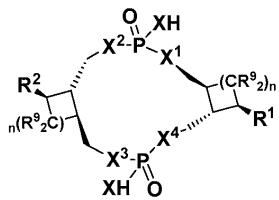
[0012] 화학식 (I), (II) 및 (III)의 화합물이 제공된다:



(I)



(II)



(III)

[0013]

[0014] 여기서 모든 치환기는 본원에 정의된다.

[0015]

또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0016]

또 다른 측면에서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 STING의 활성화제 (화학식 I의 것)를 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법이 제공된다.

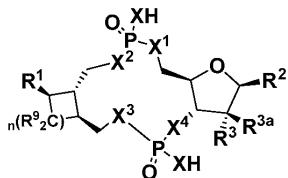
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017]

하기는 본 발명의 측면 및 실시양태뿐만 아니라 제시된 것들의 범주 내일 수 있는 추가의 측면 및 실시양태이다. 본 발명의 측면은 하기 기재된 것으로 제한되지 않는다.

[0018]

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



(I)

[0019]

여기서

[0020]

X는 O 또는 S이고;

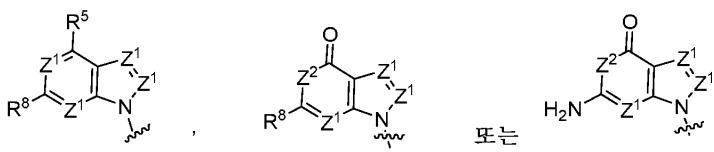
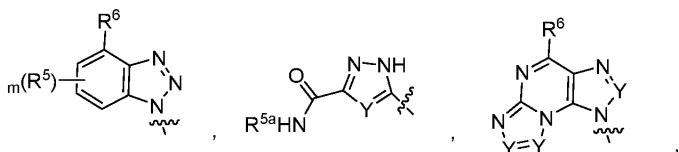
[0021]

X¹, X², X³ 및 X⁴는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0022]

X¹, X², X³ 및 X⁴는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0023] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[0024]

[0025] ◎고;

[0026] Z^1 은 N 또는 CR^{a1} 이고;

[0027] Z^2 는 NR^{b1} 이고;

[0028] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ◎고;

[0029] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0030] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0031] R^3 은 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이고;

[0032] R^{3a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0033] R^3 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0034] R^3 및 R^{3a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0035] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0036] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0037] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0038] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$,

$-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$
또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

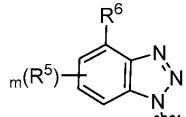
[0039] R^9 는 H, 할로겐 또는 메틸이고;

[0040] Y는 CR⁵ 또는 N이고;

[0041] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

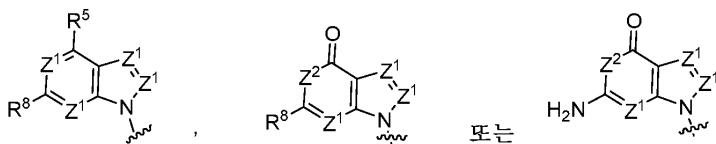
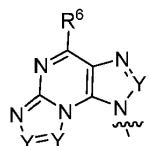
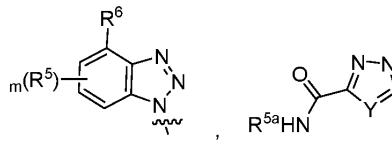
[0042] n은 0 또는 1이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[0043] 화학식 I에 있어서,



[0044] R¹은 이고;

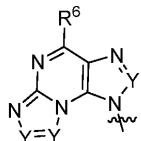
[0045] R²는



[0046]

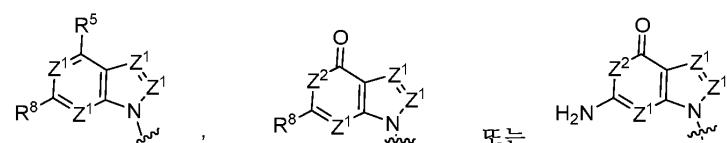
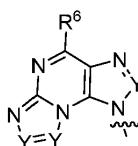
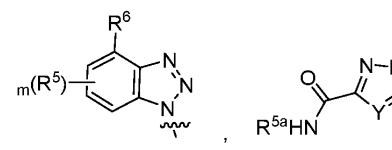
[0047] 인 화합물.

[0048] 화학식 I에 있어서,



[0049] R¹은 이고;

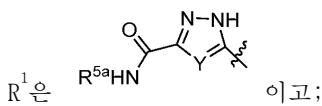
[0050] R²는



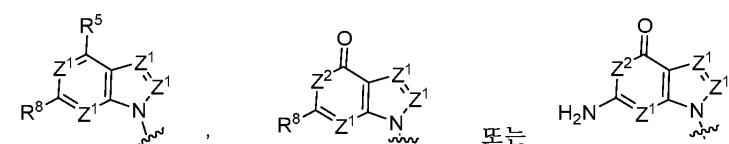
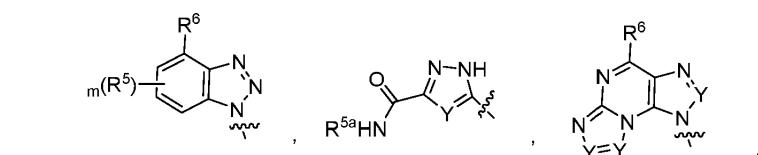
[0051]

[0052] 인 화합물.

[0053] 화학식 I에 있어서,



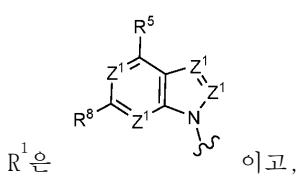
[0055] R^2 은



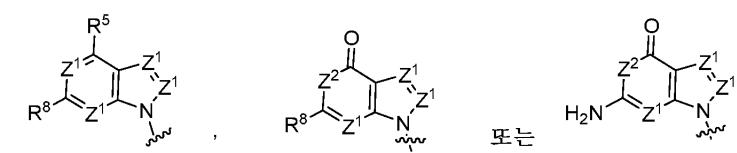
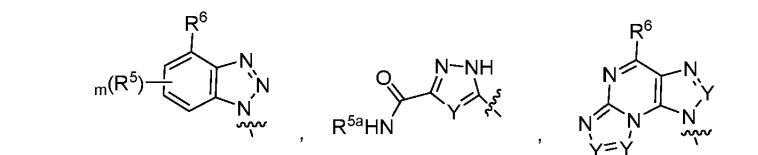
[0056]

인 화합물.

[0058] 화학식 I에 있어서,



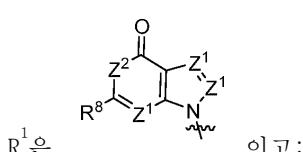
[0060] R^2 은

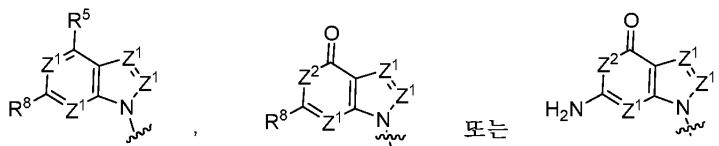
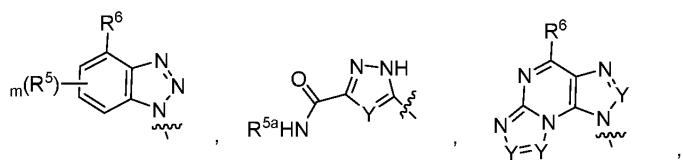


[0061]

인 화합물.

[0063] 화학식 I에 있어서,

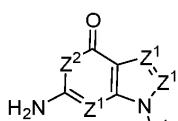
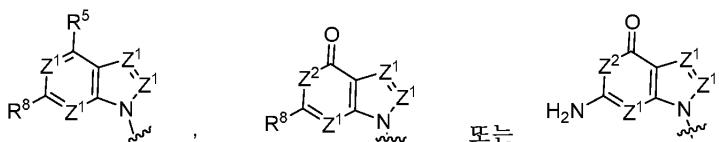
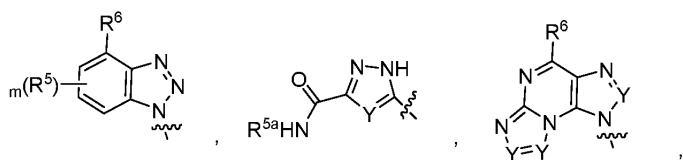


R²는

[0066]

인 화합물.

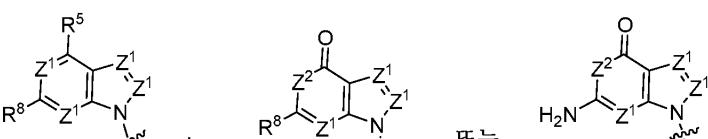
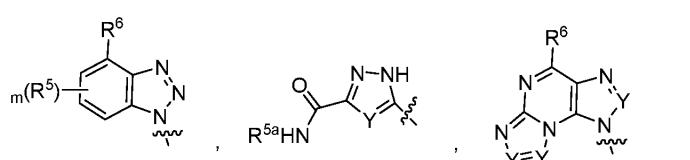
[0067] 화학식 I에 있어서,

R¹은 ◎고;R²는

[0071]

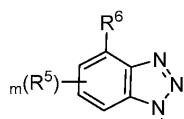
인 화합물.

화학식 I에 있어서,

R¹은

[0075]

◎고;

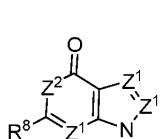
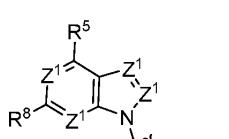
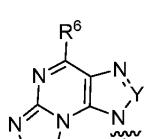
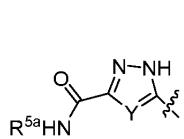
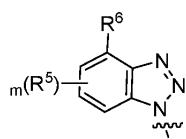


[0077] R^2 는

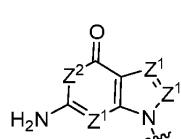
[0078] 인 화합물.

[0079] 화학식 I에 있어서,

[0080] R^1 은

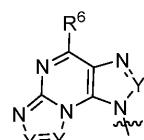


또는



[0081]

[0082] ◎고;

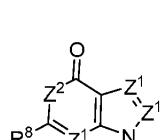
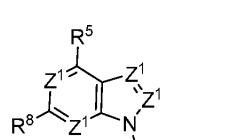
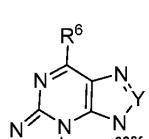
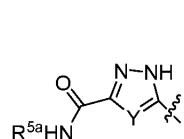
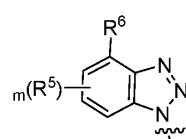


[0083] R^2 는

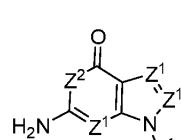
[0084] 인 화합물.

[0085] 화학식 I에 있어서,

[0086] R^1 은

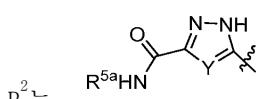


또는



[0087]

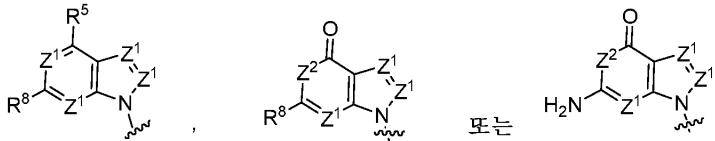
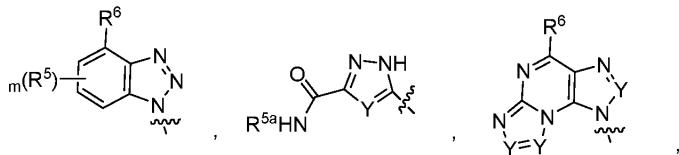
[0088] ◎고;



[0089] R^2 는

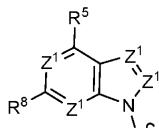
[0090] 인 화합물.

[0091] 화학식 I에 있어서,

[0092] R^1 은

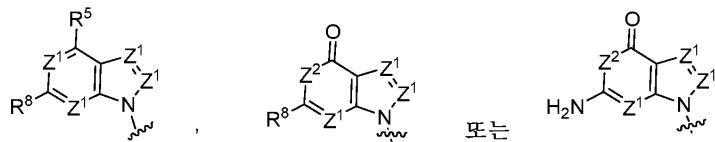
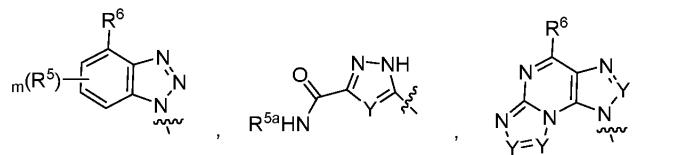
[0093]

[0094] ⓐ 고;

[0095] R^2 는

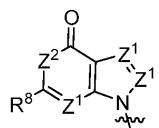
인 화합물.

화학식 I에 있어서,

[0098] R^1 은

[0099]

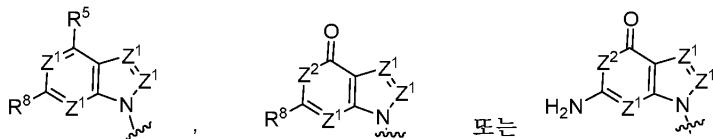
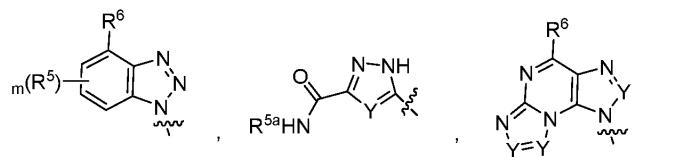
[0100] ⓐ 고;

[0101] R^2 는

인 화합물.

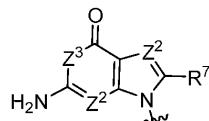
화학식 I에 있어서,

[0104] R^1 은



[0105]

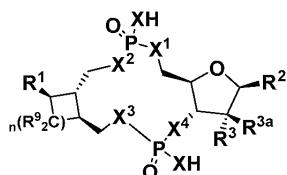
이 고;



[0107] R^2 는

인 화합물.

[0109] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



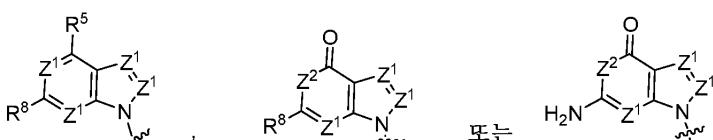
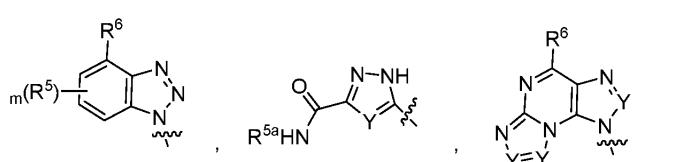
[0110] (I)

여기서

X는 S이고;

[0113] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0114] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[0115]

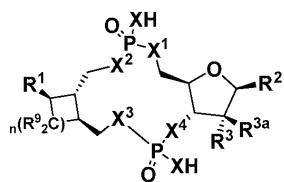
이 고;

[0117] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0118] Z^2 는 NR^b 이고;

- [0119] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0120] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0121] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0122] R^3 은 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이고;
- [0123] R^{3a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이나; 또는
- [0124] R^3 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는
- [0125] R^3 및 R^{3a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;
- [0126] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0127] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0128] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0129] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0130] R^9 은 H, 할로겐 또는 메틸이고;
- [0131] Y는 CR^5 또는 N이고;
- [0132] m은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0133] n은 0 또는 1이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[0134] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



(I)

[0135]

여기서

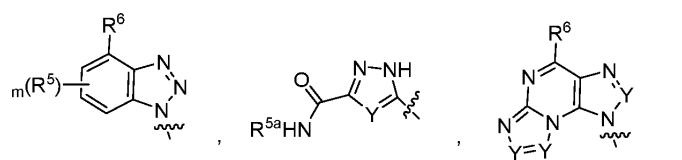
[0136]

X는 O이고;

[0137]

X¹, X², X³ 및 X⁴는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0138]

R¹ 및 R²는 독립적으로

[0140]

이고;

[0141]

Z¹은 N 또는 CR^a이고;

[0142]

Z²는 NR^b이고;

[0143]

R^a는 H, 할로겐, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}]고;

[0144]

R^b는 H, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, -C(O)R^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}이고;

[0145]

R^{a1}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0146]

R³은 H, CH₃, 할로겐, NH₂ 또는 OH이고;

[0147]

R^{3a}는 H, CH₃, 할로겐, NH₂ 또는 OH이나; 또는

[0148]

R³ 및 R^{3a}는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0149]

R³ 및 R^{3a}는 함께 C=CH₂의 치환기를 형성할 수 있고;

[0151] R^5 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0152] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0153] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0154] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

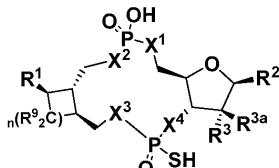
[0155] R^9 은 H, 할로겐 또는 메틸이고;

[0156] Y는 CR^5 또는 N이고;

[0157] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0158] n은 0 또는 1이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[0159] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 임체이성질체.

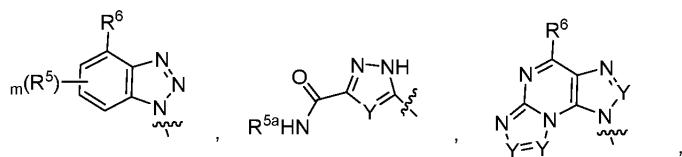


[0160]

[0161] 여기서

[0162] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0163] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[0164]

이고;

[0166] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0167] Z^2 는 NR^b 이고;

[0168] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{COOR}^{a1}$, $-\text{OC(O)R}^{a1}$, $-\text{OC(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)R}^{a1}$, $-\text{S(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0169] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0170] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0171] R^3 은 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이고;

[0172] R^{3a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0173] R^3 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0174] R^3 및 R^{3a} 는 함께 C=CH_2 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0175] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{COOR}^{a1}$, $-\text{OC(O)R}^{a1}$, $-\text{OC(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)R}^{a1}$, $-\text{S(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0176] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0177] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{COOR}^{a1}$, $-\text{OC(O)R}^{a1}$, $-\text{OC(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)R}^{a1}$, $-\text{S(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0178] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{COOR}^{a1}$, $-\text{OC(O)R}^{a1}$, $-\text{OC(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)R}^{a1}$, $-\text{S(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

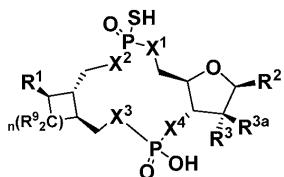
[0179] R^9 은 H, 할로겐 또는 메틸이고;

[0180] Y는 CR^5 또는 N이고;

[0181] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0182] n은 0 또는 1이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[0183] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

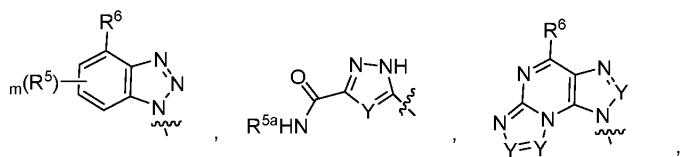


[0184]

[0185] 여기서

[0186] X^1, X^2, X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0187] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[0188]

[0189] 이고;

[0190] Z^1 은 N 또는 CR^a이고;

[0191] Z^2 는 NR^b이고;

[0192] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}이고;

[0193] R^b 는 H, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, -C(O)R^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}이고;

[0194] R^{a1} 은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0195] R^3 은 H, CH₃, 할로겐, NH₂ 또는 OH이고;

[0196] R^{3a} 는 H, CH₃, 할로겐, NH₂ 또는 OH이거나; 또는

[0197] R^3 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0198] R^3 및 R^{3a} 는 함께 C=CH₂의 치환기를 형성할 수 있고;

[0199] R^5 는 H, 할로겐, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}

또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0200] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0201] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0202] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

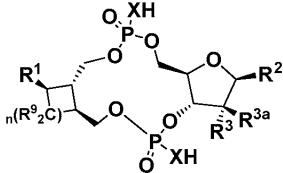
[0203] R^9 는 H, 할로겐 또는 메틸이고;

[0204] Y는 CR^5 또는 N 이고;

[0205] m은 0, 1, 2 또는 3 이고;

[0206] n은 0 또는 1 이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[0207] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

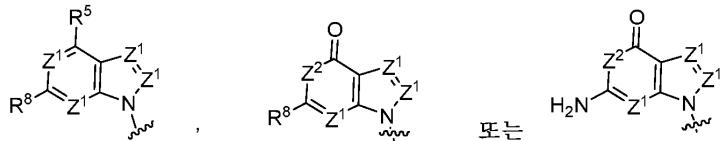
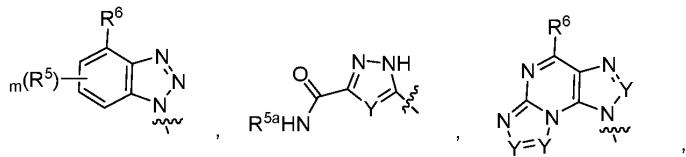


[0208]

[0209] 여기서

[0210] X는 O 또는 S 이고;

[0211] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[0212]

[0213] 이고;

[0214] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0215] Z^2 는 NR^b 이고;

[0216] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} ,

$-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0217] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0218] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0219] R^3 은 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH 이고;

[0220] R^{3a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH 이나; 또는

[0221] R^3 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0222] R^3 및 R^{3a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0223] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0224] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0225] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0226] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0227] R^9 는 H, 할로겐 또는 메틸이고;

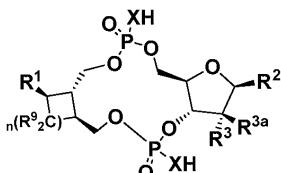
[0228] Y는 CR^5 또는 N이고;

[0229] Y는 CH 또는 N이고;

[0230] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0231] n은 0 또는 1이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[0232] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[0233]

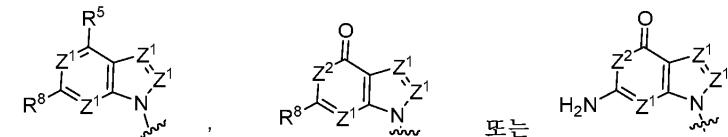
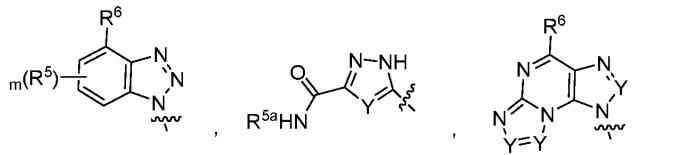
[0234]

여기서

[0235]

X는 O 또는 S이고;

[0236]

 R^1 및 R^2 는 독립적으로

[0237]

○]고;

[0238]

 Z^1 은 N 또는 CR^{a1} 이고;

[0239]

 Z^2 는 NR^{b1} 이고;

[0240]

R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ○]고;

[0241]

R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ○]고;

[0242]

 R^a 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0243]

 R^3 은 F○]고;

[0244]

R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ○]고;

[0245]

 R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0246]

R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ○]고;

[0247]

R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ○]고;

[0248]

R^9 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ○]고;

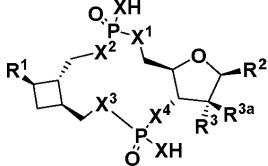
[0249] R^9 는 H, 할로겐 또는 메틸이고;

[0250] Y는 CR⁵ 또는 N이고;

[0251] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0252] n은 0 또는 1이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[0253] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



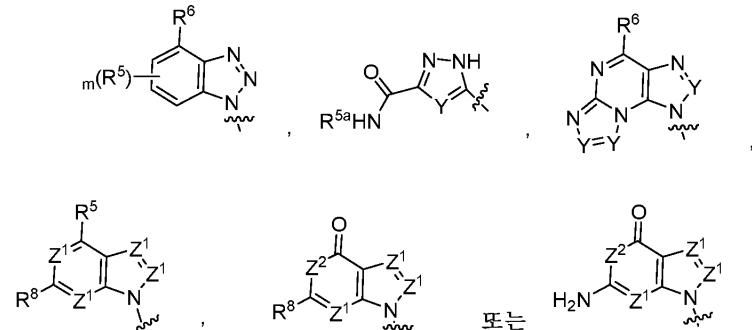
[0254]

여기서

[0255] X는 O 또는 S이고;

[0256] X¹, X², X³ 및 X⁴는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0257] R¹ 및 R²는 독립적으로



[0258]

이고;

[0259] Z¹은 N 또는 CR^a이고;

[0260] Z²는 NR^b이고;

[0261] [0262] [0263] R^a는 H, 할로겐, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}]고;

[0264] R^b는 H, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, -C(O)R^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}이고;

[0265] R^{a1}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0266] R³은 H, CH₃, 할로겐, NH₂ 또는 OH이고;

[0267] R^{3a}는 H, CH₃, 할로겐, NH₂ 또는 OH이나; 또는

[0268] R^3 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0269] R^3 및 R^{3a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0270] R^5 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0271] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

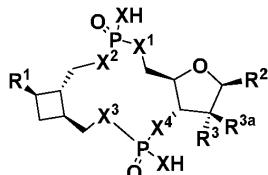
[0272] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0273] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0274] Y는 CR^5 또는 N° 이고;

[0275] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0276] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



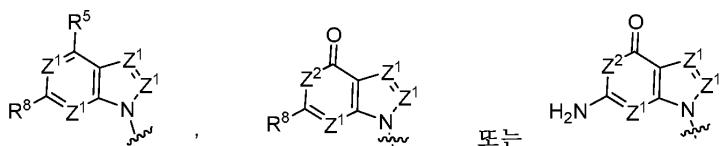
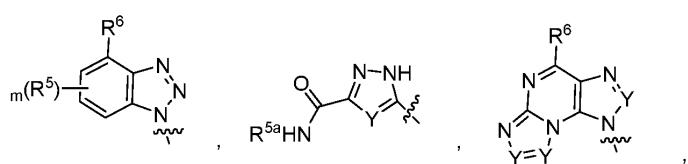
(I)

[0277] 여기서

[0279] X는 S이고;

[0280] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH^o이고;

[0281] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[0282]

[0283]

이]고;

[0284]

 Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0285]

 Z^2 는 NR^b 이고;

[0286]

R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$]고;

[0287]

R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$]고;

[0288]

 R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0289]

 R^3 은 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이고;

[0290]

 R^{3a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0291]

 R^3 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0292]

 R^3 및 R^{3a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0293]

R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$]고;

[0294]

 R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0295]

R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$]고;

[0296]

R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$]고;

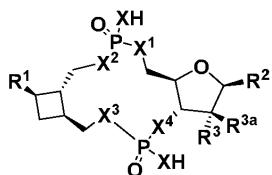
[0297]

Y는 CR^5 또는 N이고;

[0298]

 m 은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0299] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



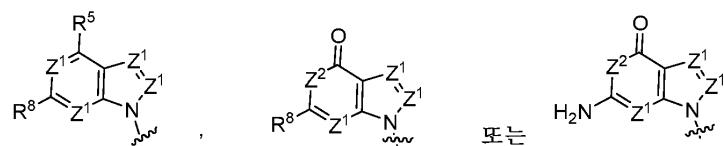
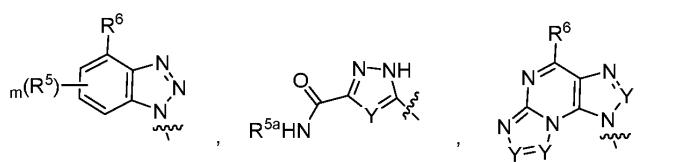
[0300]

[0301] 여기서

[0302] X는 O이고;

[0303] X¹, X², X³ 및 X⁴는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0304] R¹ 및 R²는 독립적으로



[0305]

[0306] 이고;

[0307] Z¹은 N 또는 CR^a이고;

[0308] Z²는 NR^b이고;

[0309] R^a는 H, 할로겐, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1,a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1,a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1,a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1,a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1,a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1,a1}이고;

[0310] R^b는 H, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, -C(O)R^{a1}, -C(O)NR^{a1,a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1,a1}이고;

[0311] R^{a1}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0312] R³은 H, CH₃, 할로겐, NH₂ 또는 OH이고;

[0313] R^{3a}는 H, CH₃, 할로겐, NH₂ 또는 OH이거나; 또는

[0314] R³ 및 R^{3a}는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0315] R³ 및 R^{3a}는 함께 C=CH₂의 치환기를 형성할 수 있고;

[0316] R⁵는 H, 할로겐, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1,a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1,a1}, -NR^{a1}R^{a1},

$-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$
또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0317] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

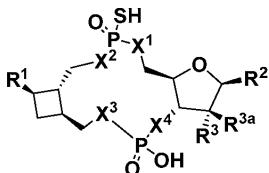
[0318] R^{6} 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, $\text{OR}^{\text{a}1}$, $\text{SR}^{\text{a}1}$, $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$,
 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$
또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0319] R^{8} 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, $\text{OR}^{\text{a}1}$, $\text{SR}^{\text{a}1}$, $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$,
 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$
또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0320] Y는 CR^{5} 또는 N 이고;

[0321] m은 0, 1, 2 또는 3 이다.

[0322] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

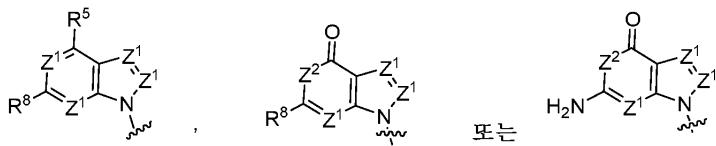
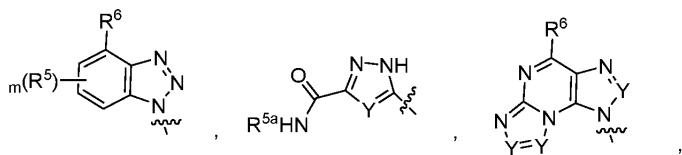


[0323]

[0324] 여기서

[0325] X^{1} , X^{2} , X^{3} 및 X^{4} 는 각각 독립적으로 O 또는 NH 이고;

[0326] R^{1} 및 R^{2} 는 각각 독립적으로



[0327]

이고;

[0329] Z^{1} 은 N 또는 CR^{a} 이고;

[0330] Z^{2} 는 NR^{b} 이고;

[0331] R^{a} 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^{5} 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^{5} 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, $\text{OR}^{\text{a}1}$, $\text{SR}^{\text{a}1}$,
 $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$,

$-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0332] R^{b} 는 H, 0-6개의 R^{5} 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^{5} 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{C(O)}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0333] $\text{R}^{\text{a}1}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0334] R^{3} 은 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH 이고;

[0335] R^{3a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH 이거나; 또는

[0336] R^{3} 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0337] R^{3} 및 R^{3a} 는 함께 $\text{C}=\text{CH}_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0338] R^{5} 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, $\text{OR}^{\text{a}1}$, $\text{SR}^{\text{a}1}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0339] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

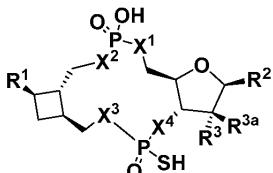
[0340] R^{6} 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, $\text{OR}^{\text{a}1}$, $\text{SR}^{\text{a}1}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0341] R^{8} 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, $\text{OR}^{\text{a}1}$, $\text{SR}^{\text{a}1}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0342] Y는 CR^{5} 또는 N 이고;

[0343] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0344] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

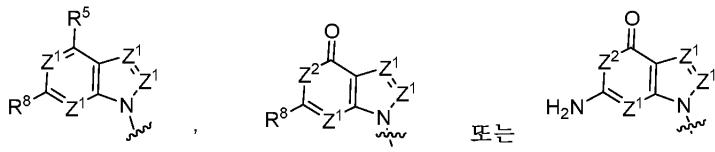
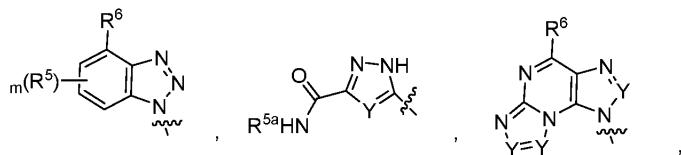


[0345]

[0346] 여기서

[0347] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH 이고;

[0348] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0349]

[0350] a)고;

[0351] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0352] Z^2 는 NR^b 이고;

[0353] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 고;

[0354] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 고;

[0355] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0356] R^3 은 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이고;

[0357] R^{3a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0358] R^3 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0359] R^3 및 R^{3a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0360] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 고;

[0361] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0362] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 고;

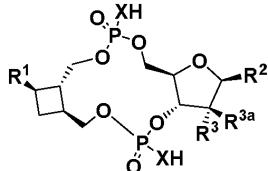
[0363] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$,

$-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0364] Y는 CR^5 또는 N이고;

[0365] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0366] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

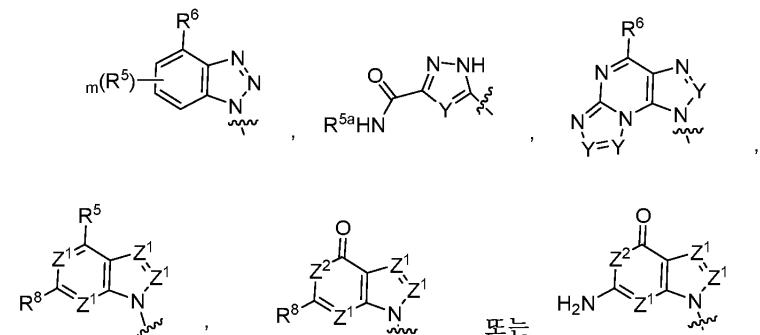


[0367]

[0368] 여기서

[0369] X는 O 또는 S이고;

[0370] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0371]

[0372] 이고;

[0373] Z^1 은 N 또는 CR^{a} 이고;

[0374] Z^2 는 NR^{b} 이고;

[0375] R^{a} 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN , NO_2 , OH , $\text{OR}^{\text{a}1}$, $\text{SR}^{\text{a}1}$, $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0376] R^{b} 는 0-6개의 R^5 , 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 로 치환된 H이고;

[0377] $\text{R}^{\text{a}1}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0378] R^3 은 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH 이고;

[0379] R^{3a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH 이나; 또는

[0380] R^3 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0381] R^3 및 R^{3a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0382] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0383] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

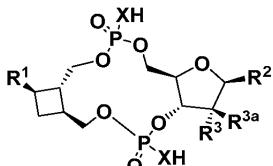
[0384] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0385] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0386] Y는 CR^5 또는 N 이고;

[0387] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0388] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[0389]

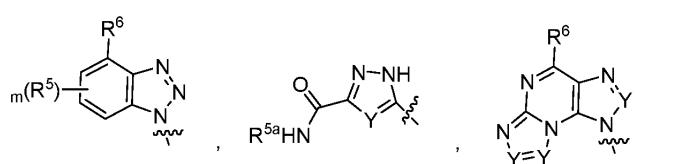
여기서

[0390]

X는 S이고;

[0391]

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0393]

이고;

[0394]

Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0395]

Z^2 는 NR^b 이고;

[0397] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0398] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0399] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0400] R^3 은 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이고;

[0401] R^{3a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0402] R^3 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0403] R^3 및 R^{3a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0404] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0405] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

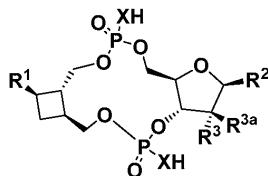
[0406] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0407] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0408] Y는 CR^5 또는 N이고;

[0409] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0410] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

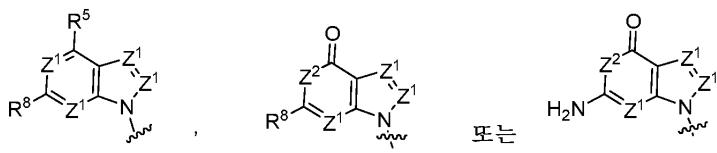
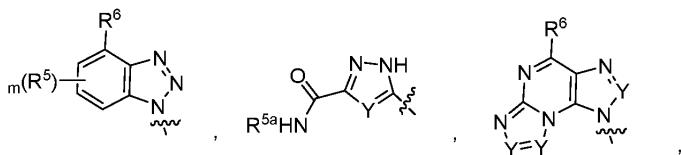


[0411]

[0412] 여기서

[0413] X는 0이고;

[0414] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0415]

[0416] ◎고;

[0417] Z^1 은 N 또는 CR^{a1} 이고;

[0418] Z^2 는 NR^{b1} 이고;

[0419] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ◎고;

[0420] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0421] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0422] R^3 은 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이고;

[0423] R^{3a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0424] R^3 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0425] R^3 및 R^{3a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0426] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0427] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0428] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

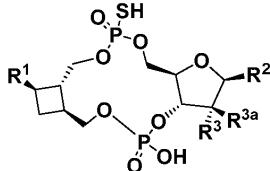
[0429] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$,

$-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0430] Y는 CR^5 또는 N이고;

[0431] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

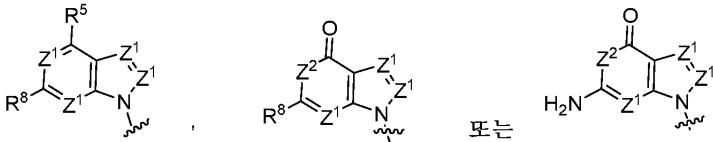
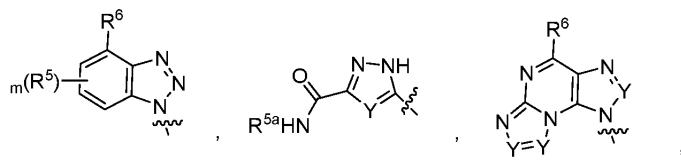
[0432] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[0433]

[0434] 여기서

[0435] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0436]

o]고;

[0437] Z^1 은 N 또는 CR^{a} 이고;

[0439] Z^2 는 NR^{b} 이고;

[0440] R^{a} 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, $\text{OR}^{\text{a}1}$, $\text{SR}^{\text{a}1}$, $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0441] R^{b} 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0442] $\text{R}^{\text{a}1}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0443] R^3 은 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이고;

[0444] R^{3a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0445] R^3 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0446] R^3 및 R^{3a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0447] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0448] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

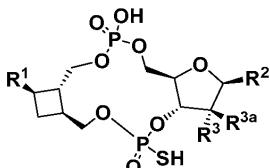
[0449] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0450] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0451] Y는 CR^5 또는 N^o 이고;

[0452] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

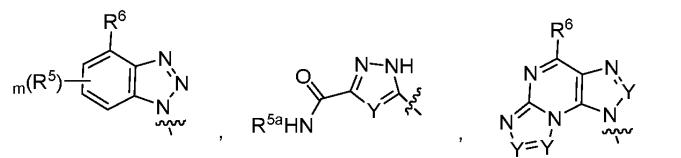
[0453] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[0454]

[0455] 여기서

[0456] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0457]

이고;

[0458] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0459] Z^2 는 NR^b 이고;

[0460] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} ,

$-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0462] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0463] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0464] R^3 은 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH 이고;

[0465] R^{3a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH 이거나; 또는

[0466] R^3 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0467] R^3 및 R^{3a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0468] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

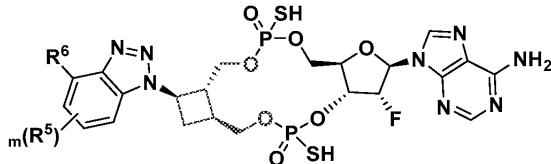
[0469] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0470] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0471] Y는 CR^5 또는 N이고;

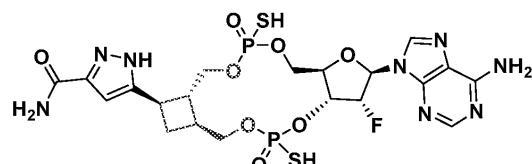
[0472] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0473] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[0474]

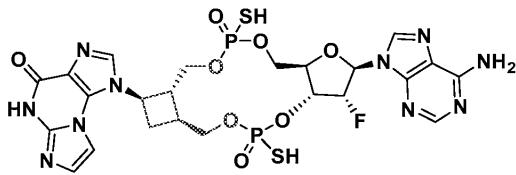
[0475] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[0476]

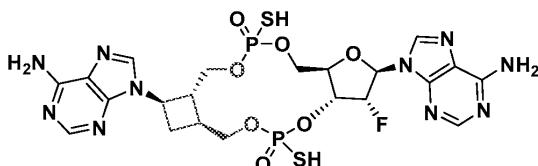
[0477]

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



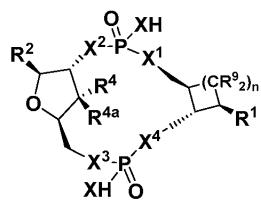
[0478]

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[0480]

화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[0482]

여기서

[0484]

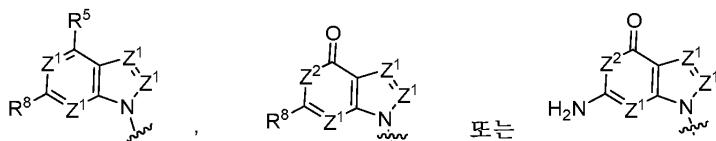
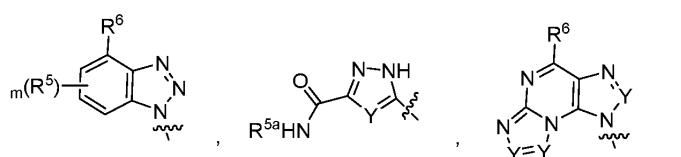
X는 O 또는 S이고;

[0485]

X¹, X², X³ 및 X⁴는 각각 독립적으로 O 또는 NH^o이고;

[0486]

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로



[0487]

이고;

[0489]

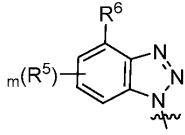
Z¹은 N 또는 CR^a이고;

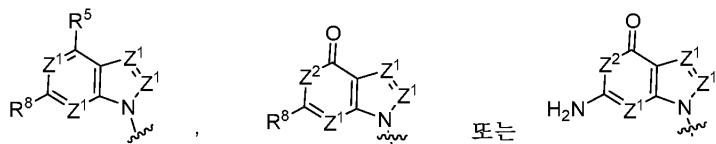
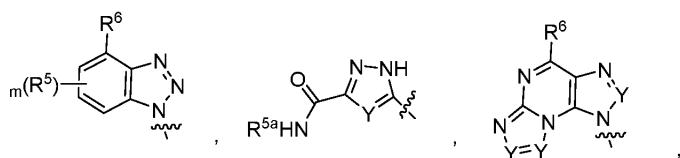
[0490]

Z²는 NR^b이고;

[0491]

R^a는 H, 할로겐, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}이고;

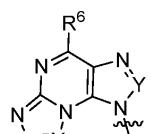
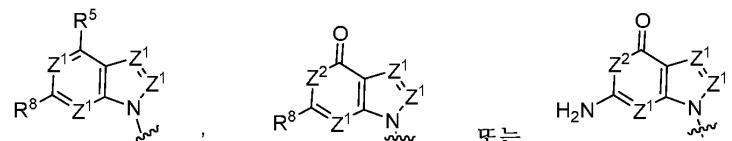
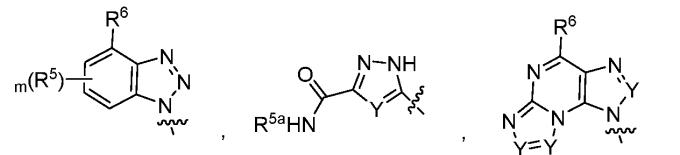
- [0492] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0493] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0494] R^4 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH 이고;
- [0495] R^{4a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH 이거나; 또는
- [0496] R^4 및 R^{4a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는
- [0497] R^4 및 R^{4a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;
- [0498] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0499] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0500] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0501] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0502] R^9 은 H, 할로겐 또는 메틸이고;
- [0503] Y는 CR^5 또는 N 이고;
- [0504] m은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0505] n은 0 또는 1이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.
- [0506] 화학식 II에 있어서,
- [0507] R^1 은 이고;

[0508] R^2 는

[0509]

인 화합물.

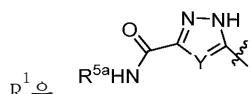
[0510] 화학식 II에 있어서,

[0511] R^1 은 ◎ 고;[0512] R^2 는

[0513]

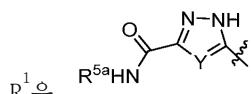
인 화합물.

[0514] 화학식 II에 있어서,



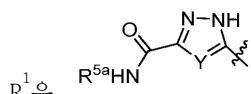
[0515]

화학식 II에 있어서,

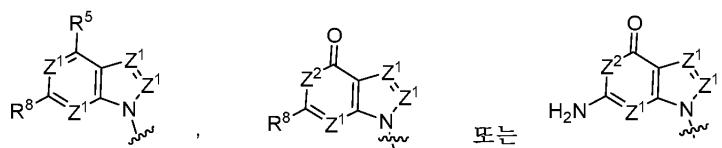
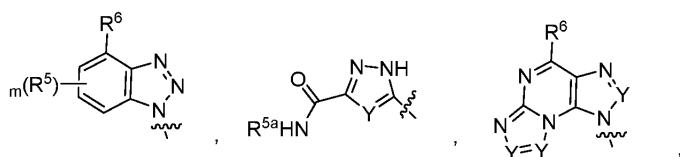


[0516]

화학식 II에 있어서,



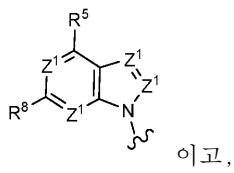
[0517]

[0518] R^2 는

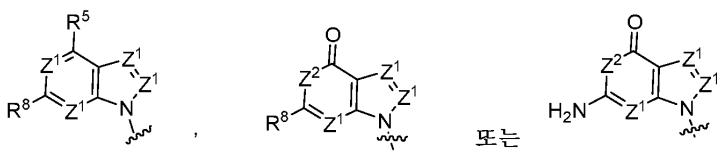
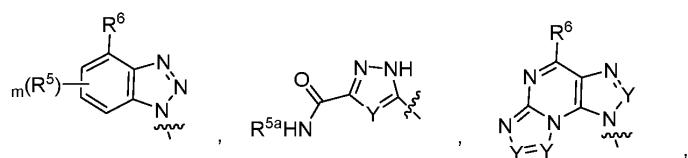
[0519]

[0520] 인 화합물.

[0521] 화학식 II에 있어서,

[0522] R^1 은

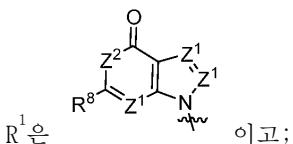
이고,

[0523] R^2 는

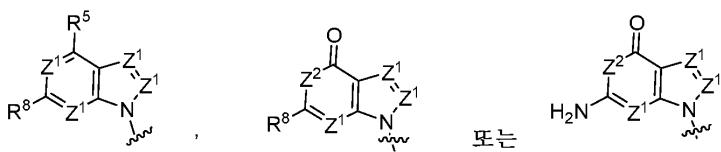
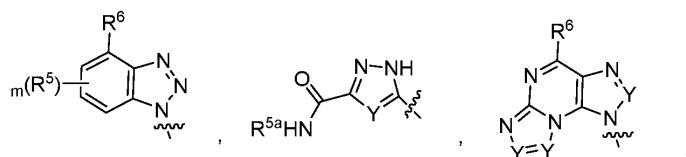
[0524]

[0525] 인 화합물.

[0526] 화학식 II에 있어서,

[0527] R^1 은

이고;

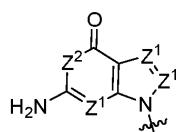
[0528] R^2 는

[0529]

인 화합물.

[0530]

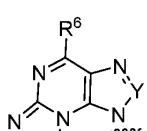
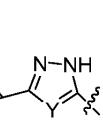
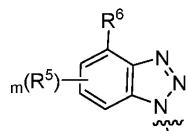
화학식 II에 있어서,



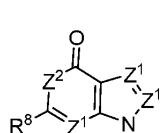
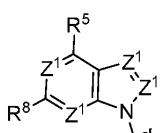
[0531]

 R^1 은

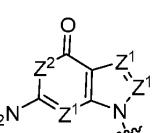
○]고;



,



또는



[0532]

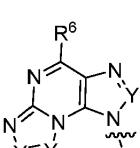
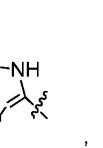
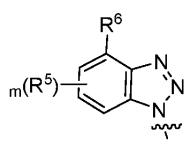
 R^2 는

인 화합물.

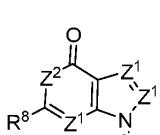
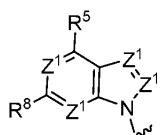
[0534]

화학식 II에 있어서,

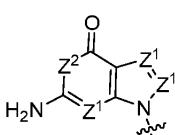
[0535]

 R^1 은

,

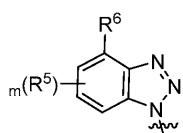


또는



[0536]

○]고;



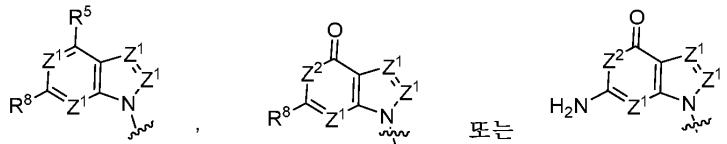
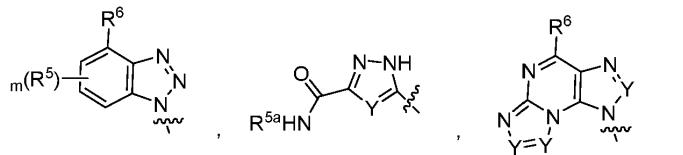
[0538]

 R^2 는

인 화합물.

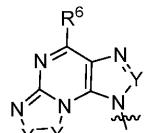
[0539]

화학식 II에 있어서,

[0541] R^1 은

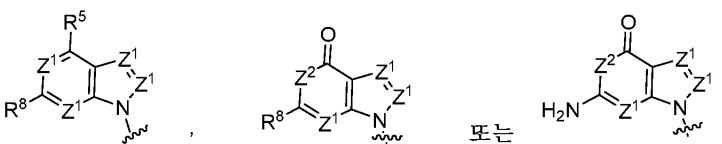
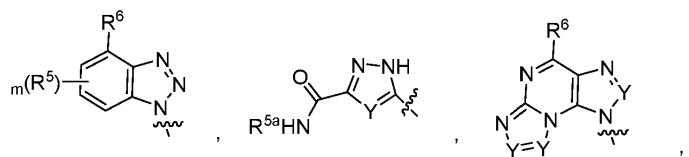
[0542]

[0543] ◎ 고;

[0544] R^2 는

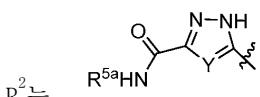
[0545] 인 화합물.

[0546] 화학식 II에 있어서,

[0547] R^1 은

[0548]

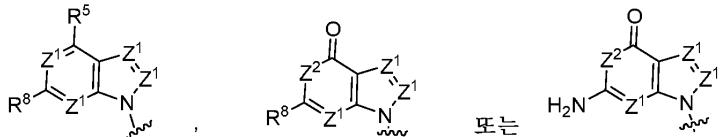
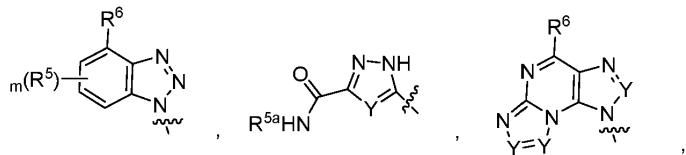
[0549] ◎ 고;

[0550] R^2 는

[0551] 인 화합물.

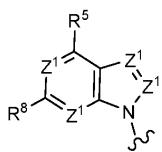
[0552] 화학식 II에 있어서,

[0553] R^1 은



[0554]

○] 고;



[0555]

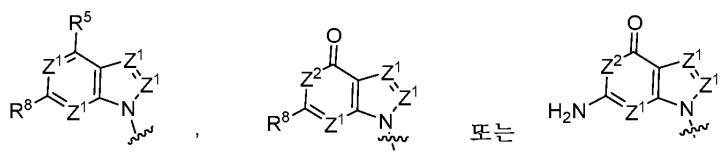
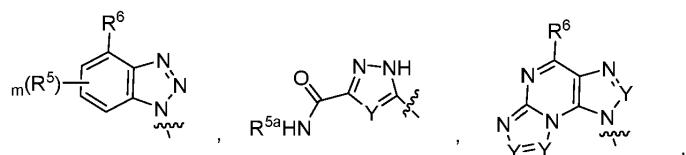
인 화합물.

[0556]

화학식 II에 있어서,

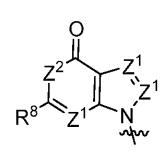
[0557]

R^1 은



[0559]

○] 고;



[0560]

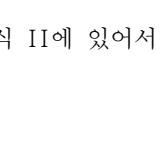
인 화합물.

[0561]

화학식 II에 있어서,

[0562]

R^2 은

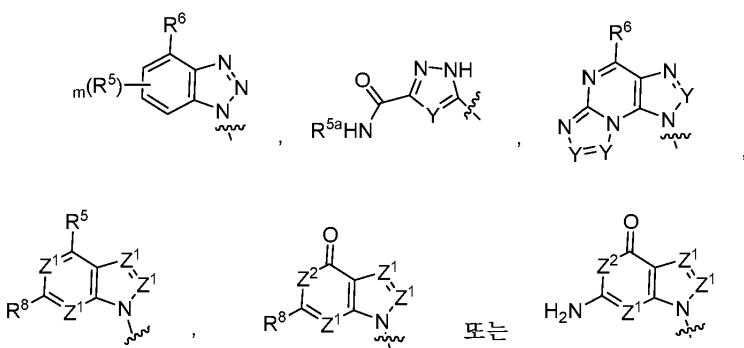


인 화합물.

[0563]

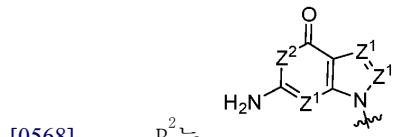
화학식 II에 있어서,

[0565] R^1 은



[0566]

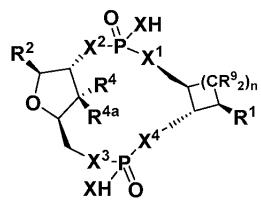
[0567] ◎고;



[0568] R^2 는

[0569] 인 화합물.

[0570] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



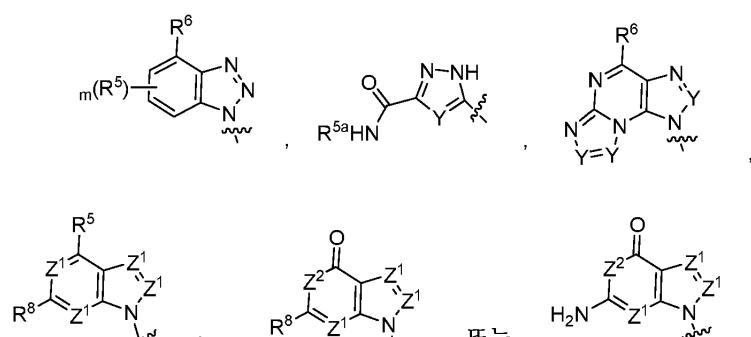
[0571] (II)

[0572] 여기서

[0573] X 는 S 이고;

[0574] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH 이고;

[0575] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0576]

[0577] ◎고;

[0578] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0579] Z^2 는 NR^b 이고;

[0580] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{COOR}^{a1}$, $-\text{OC(O)R}^{a1}$, $-\text{OC(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)R}^{a1}$, $-\text{S(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0581] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0582] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0583] R^4 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이고;

[0584] R^{4a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0585] R^4 및 R^{4a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0586] R^4 및 R^{4a} 는 함께 C=CH_2 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0587] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{COOR}^{a1}$, $-\text{OC(O)R}^{a1}$, $-\text{OC(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)R}^{a1}$, $-\text{S(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0588] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0589] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{COOR}^{a1}$, $-\text{OC(O)R}^{a1}$, $-\text{OC(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)R}^{a1}$, $-\text{S(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0590] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{COOR}^{a1}$, $-\text{OC(O)R}^{a1}$, $-\text{OC(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)R}^{a1}$, $-\text{S(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

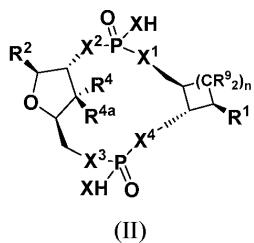
[0591] R^9 은 H, 할로겐 또는 메틸이고;

[0592] Y는 CR^5 또는 N이고;

[0593] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0594] n은 0 또는 1이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[0595] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



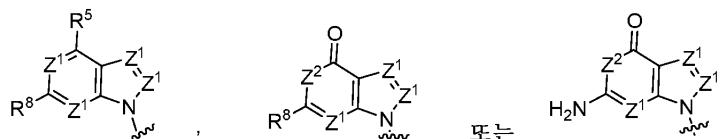
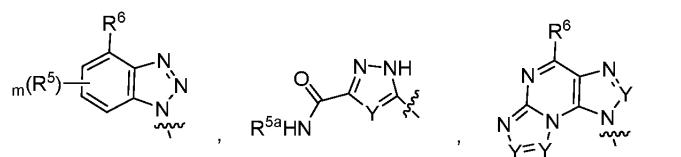
[0596]

[0597] 여기서

[0598] X는 O이고;

[0599] X¹, X², X³ 및 X⁴는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0600] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로



[0601]

[0602] 이고;

[0603] Z¹은 N 또는 CR^a이고;

[0604] Z²는 NR^b이고;

[0605] R^a는 H, 할로겐, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1} 이고;

[0606] R^b는 H, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, -C(O)R^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1} 이고;

[0607] R^{a1}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0608] R⁴는 H, CH₃, 할로겐, NH₂ 또는 OH이고;

[0609] R^{4a}는 H, CH₃, 할로겐, NH₂ 또는 OH이거나; 또는

[0610] R⁴ 및 R^{4a}는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0611] R⁴ 및 R^{4a}는 함께 C=CH₂의 치환기를 형성할 수 있고;

[0612] R^5 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0613] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0614] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0615] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

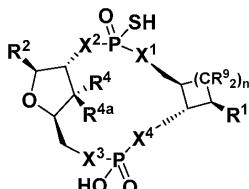
[0616] R^9 는 H, 할로겐 또는 메틸이고;

[0617] Y는 CR^5 또는 N 이고;

[0618] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0619] n은 0 또는 1이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[0620] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 임체이성질체.

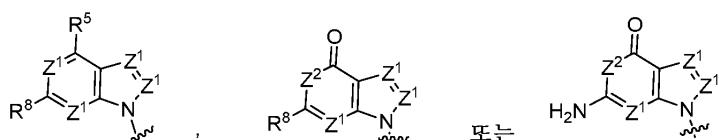
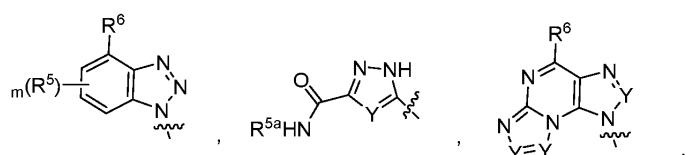


[0621]

[0622] 여기서

[0623] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0624] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0625]

[0626] 이고;

[0627] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0628] Z^2 는 NR^b 이고;

[0629] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{COOR}^{a1}$, $-\text{OC(O)R}^{a1}$, $-\text{OC(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)R}^{a1}$, $-\text{S(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0630] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0631] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0632] R^4 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이고;

[0633] R^{4a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0634] R^4 및 R^{4a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0635] R^4 및 R^{4a} 는 함께 C=CH_2 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0636] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{COOR}^{a1}$, $-\text{OC(O)R}^{a1}$, $-\text{OC(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)R}^{a1}$, $-\text{S(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0637] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0638] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{COOR}^{a1}$, $-\text{OC(O)R}^{a1}$, $-\text{OC(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)R}^{a1}$, $-\text{S(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0639] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{COOR}^{a1}$, $-\text{OC(O)R}^{a1}$, $-\text{OC(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)R}^{a1}$, $-\text{S(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

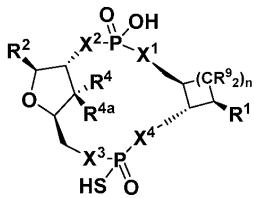
[0640] R^9 는 H, 할로겐 또는 메틸이고;

[0641] Y는 CR^5 또는 N이고;

[0642] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0643] n은 0 또는 1이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[0644] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

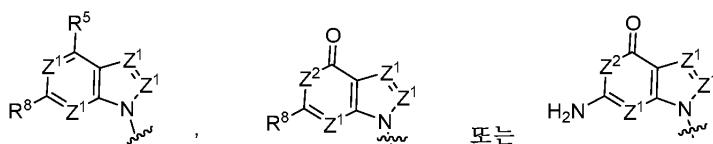
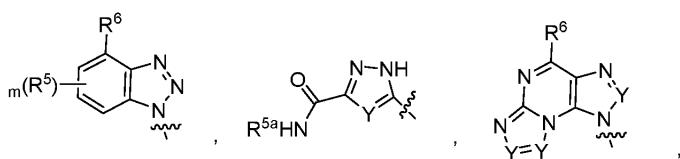


[0645]

여기서

[0647] X^1, X^2, X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH \ominus 고;

[0648] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0649]

\ominus 고;

[0651] Z^1 은 N 또는 CR a1 이고;

[0652] Z^2 는 NR b 이고;

[0653] R a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R 5 로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R 5 로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, CN, NO₂, OH, OR a1 , SR a1 , -C(O)NR a1 R a1 , -COOR a1 , -OC(O)R a1 , -OC(O)NR a1 R a1 , -NR a1 R a1 , -NR a1 C(O)R a1 , -NR a1 COOR a1 , -NR a1 C(O)NR a1 R a1 , -NR a1 S(O)₂R a1 , -NR a1 S(O)₂NR a1 R a1 , -S(O)R a1 , -S(O)NR a1 R a1 , -S(O)₂R a1 또는 S(O)₂NR a1 R a1 \ominus 고;

[0654] R b 는 H, 0-6개의 R 5 로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R 5 로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, -C(O)R a1 , -C(O)NR a1 R a1 , -S(O)₂R a1 또는 S(O)₂NR a1 R a1 \ominus 고;

[0655] R a1 은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0656] R 4 는 H, CH₃, 할로겐, NH₂ 또는 OH이고;

[0657] R 4a 는 H, CH₃, 할로겐, NH₂ 또는 OH이거나; 또는

[0658] R 4 및 R 4a 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0659] R 4 및 R 4a 는 함께 C=CH₂의 치환기를 형성할 수 있고;

[0660] R 5 는 H, 할로겐, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR a1 , SR a1 , -C(O)NR a1 R a1 , -COOR a1 , -OC(O)R a1 , -OC(O)NR a1 R a1 , -NR a1 R a1 , -NR a1 C(O)R a1 , -NR a1 COOR a1 , -NR a1 C(O)NR a1 R a1 , -NR a1 S(O)₂R a1 , -NR a1 S(O)₂NR a1 R a1 , -NR a1 S(O)₂R a1 , -S(O)R a1 , -S(O)NR a1 R a1 , -S(O)₂R a1

또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0661] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0662] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0663] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

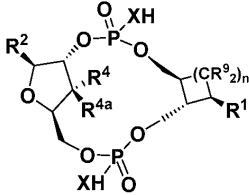
[0664] R^9 는 H, 할로겐 또는 메틸이고;

[0665] Y는 CR^5 또는 N 이고;

[0666] m은 0, 1, 2 또는 3 이고;

[0667] n은 0 또는 1 이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[0668] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

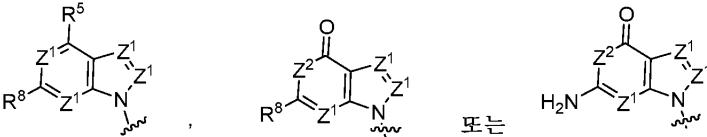
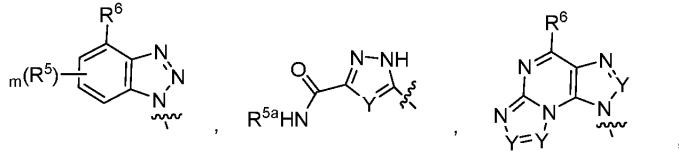


[0669]

[0670] 여기서

[0671] X는 O 또는 S 이고;

[0672] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0673]

이고;

[0675] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0676] Z^2 는 NR^b 이고;

[0677] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} ,

$-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0678] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0679] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0680] R^4 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH 이고;

[0681] R^{4a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH 이거나; 또는

[0682] R^4 및 R^{4a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0683] R^4 및 R^{4a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0684] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0685] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0686] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0687] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

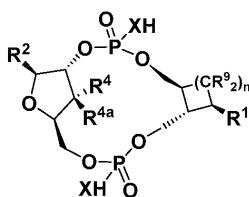
[0688] R^9 는 H, 할로겐 또는 메틸이고;

[0689] Y는 CR^5 또는 N 이고;

[0690] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0691] n은 0 또는 1이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[0692] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



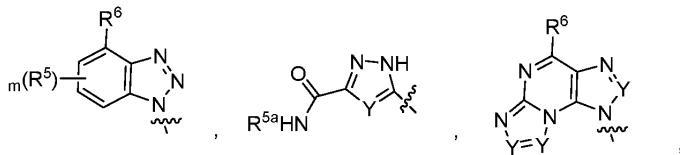
[0693]

[0694] 여기서

[0695] X는 O 또는 S이고;

[0696] X¹, X², X³ 및 X⁴는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0697] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로



[0698]

[0699] 이고;

[0700] Z¹은 N 또는 CR^a이고;

[0701] Z²는 NR^b이고;

[0702] R^a는 H, 할로겐, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}이고;

[0703] R^b는 H, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, -C(O)R^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}이고;

[0704] R^{a1}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0705] R⁴는 F이고;

[0706] R⁵는 H, 할로겐, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}이고;

[0707] R^{5a}는 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0708] R⁶은 H, 할로겐, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}이고;

[0709] R⁸은 H, 할로겐, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1}

또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

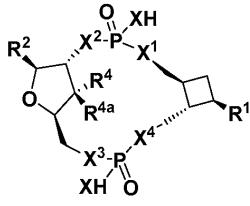
[0710] R^9 은 H, 할로겐 또는 메틸이고;

[0711] Y는 CR⁵ 또는 N 이고;

[0712] m은 0, 1, 2 또는 3 이고;

[0713] n은 0 또는 1 이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[0714] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



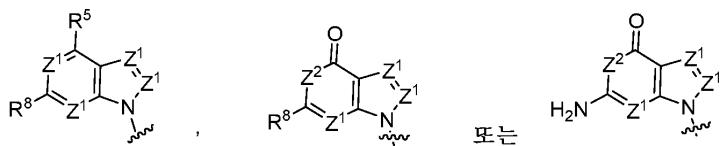
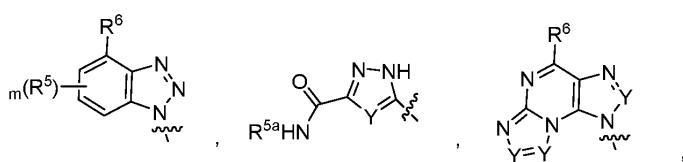
(II)

[0715] 여기서

[0716] X는 O 또는 S 이고;

[0717] X^1, X^2, X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH 이고;

[0718] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0720]

[0721] 이고;

[0722] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0723] Z^2 는 NR^b 이고;

[0724] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1} 이고;

[0725] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, -C(O)R^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1} 이고;

[0726] R^{a1} 은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0727] R^4 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH 이고;

[0728] R^{4a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH 이거나; 또는

[0729] R^4 및 R^{4a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0730] R^4 및 R^{4a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0731] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0732] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

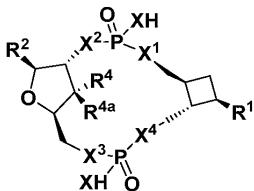
[0733] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0734] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0735] Y는 CR^5 또는 NO 이고;

[0736] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0737] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



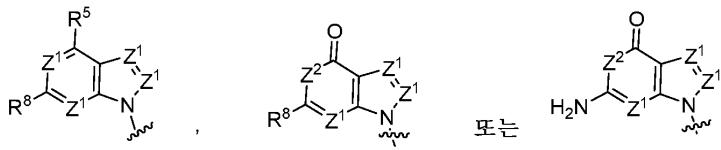
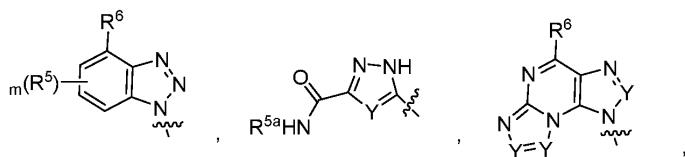
[0738]

[0739] 여기서

[0740] X는 S이고;

[0741] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0742] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0743]

[0744] a)고;

[0745] Z^1 은 N 또는 CR^a이고;

[0746] Z^2 는 NR^b이고;

[0747] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}o]고;

[0748] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, -C(O)R^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}o]고;

[0749] R^{a1} 은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0750] R^4 는 H, CH₃, 할로겐, NH₂ 또는 OH이고;

[0751] R^{4a} 는 H, CH₃, 할로겐, NH₂ 또는 OH이거나; 또는

[0752] R^4 및 R^{4a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0753] R^4 및 R^{4a} 는 함께 C=CH₂의 치환기를 형성할 수 있고;

[0754] R^5 는 H, 할로겐, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}o]고;

[0755] R^{5a} 는 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0756] R^6 은 H, 할로겐, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}o]고;

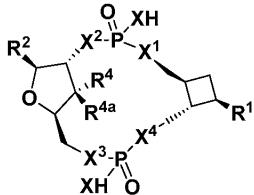
[0757] R^8 은 H, 할로겐, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1},

$-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0758] Y는 CR^5 또는 N° 이고;

[0759] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0760] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



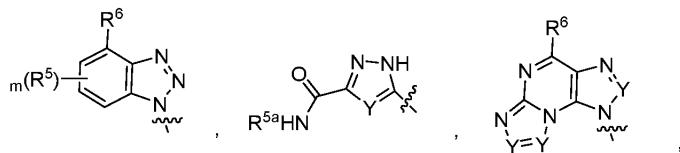
[0761]

[0762] 여기서

[0763] X는 0 이고;

[0764] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH° 이고;

[0765] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0766]

이고;

[0768] Z^1 은 N 또는 CR^{a} 이고;

[0769] Z^2 는 NR^{b} 이고;

[0770] R^{a} 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN , NO_2 , OH , $\text{OR}^{\text{a}1}$, $\text{SR}^{\text{a}1}$, $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0771] R^{b} 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0772] $\text{R}^{\text{a}1}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0773] R^4 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH° 이고;

[0774] $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH° 이거나; 또는

[0775] R^4 및 R^{4a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0776] R^4 및 R^{4a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0777] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0778] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

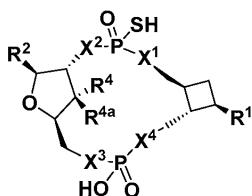
[0779] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0780] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0781] Y는 CR^5 또는 N° 이고;

[0782] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0783] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

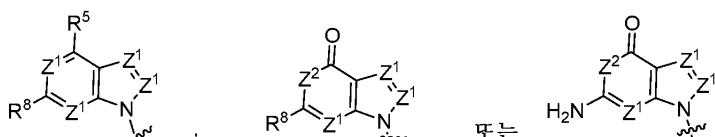
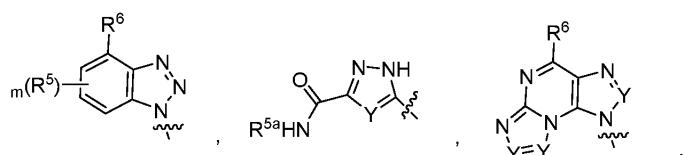


[0784]

[0785] 여기서

[0786] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH° 이고;

[0787] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0788]

o)고;

[0790] Z^1 은 N 또는 CR^a이고;

[0791] Z^2 는 NR^b이고;

[0792] R^a는 H, 할로겐, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}]고;

[0793] R^b는 H, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, -C(O)R^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}]고;

[0794] R^{a1}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0795] R⁴는 H, CH₃, 할로겐, NH₂ 또는 OH이고;

[0796] R^{4a}는 H, CH₃, 할로겐, NH₂ 또는 OH이거나; 또는

[0797] R⁴ 및 R^{4a}는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0798] R⁴ 및 R^{4a}는 함께 C=CH₂의 치환기를 형성할 수 있고;

[0799] R⁵는 H, 할로겐, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}]고;

[0800] R^{5a}는 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

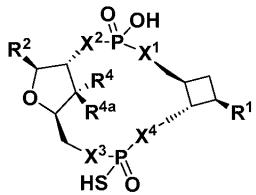
[0801] R⁶은 H, 할로겐, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}]고;

[0802] R⁸은 H, 할로겐, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}]고;

[0803] Y는 CR⁵ 또는 N이고;

[0804] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0805] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

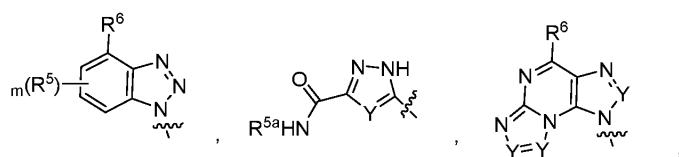


[0806]

[0807] 여기서

[0808] X^1, X^2, X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH₂이고;

[0809] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0810]

[0811] 이고;

[0812] Z^1 은 N 또는 CR^a이고;

[0813] Z^2 는 NR^b이고;

[0814] R^a는 H, 할로겐, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1} 이고;

[0815] R^b는 H, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, -C(O)R^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1} 이고;

[0816] R^{a1}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0817] R⁴는 H, CH₃, 할로겐, NH₂ 또는 OH이고;

[0818] R^{4a}는 H, CH₃, 할로겐, NH₂ 또는 OH이거나; 또는

[0819] R⁴ 및 R^{4a}는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0820] R⁴ 및 R^{4a}는 함께 C=CH₂의 치환기를 형성할 수 있고;

[0821] R⁵는 H, 할로겐, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1}

또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0822] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

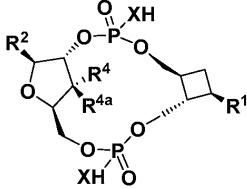
[0823] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0824] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0825] Y는 CR^5 또는 N 이고;

[0826] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0827] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

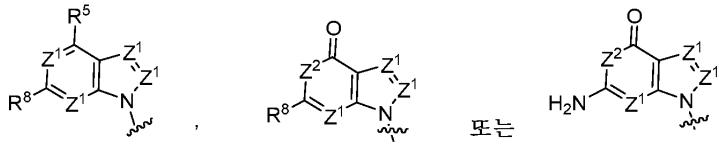
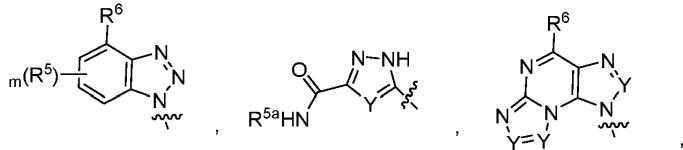


[0828]

[0829] 여기서

[0830] X는 O 또는 S 이고;

[0831] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0832]

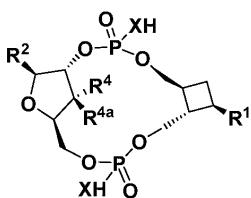
[0833] 이고;

[0834] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

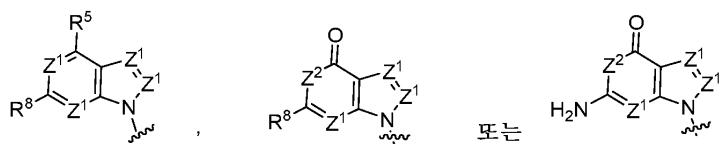
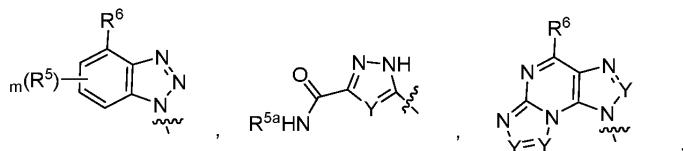
[0835] Z^2 는 NR^b 이고;

[0836] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

- [0837] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0838] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0839] R^4 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH 이고;
- [0840] R^{4a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH 이거나; 또는
- [0841] R^4 및 R^{4a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는
- [0842] R^4 및 R^{4a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;
- [0843] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0844] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0845] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0846] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0847] Y는 CR^5 또는 N 이고;
- [0848] m은 0, 1, 2 또는 3이다.
- [0849] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.
- [0850]
- [0851] 여기서
- [0852] X는 S이고;



[0853] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0854]

[0855] ◎고;

[0856] Z^1 은 N 또는 CR^{a1} 이고;

[0857] Z^2 는 NR^{b1} 이고;

[0858] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ◎고;

[0859] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ◎고;

[0860] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0861] R^4 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이고;

[0862] R^{4a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0863] R^4 및 R^{4a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0864] R^4 및 R^{4a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0865] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ◎고;

[0866] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0867] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ◎고;

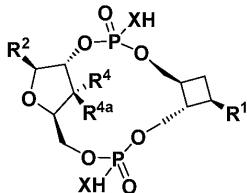
[0868] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$,

$-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$
또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0869] Y는 CR^5 또는 N이고;

[0870] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0871] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[0872]

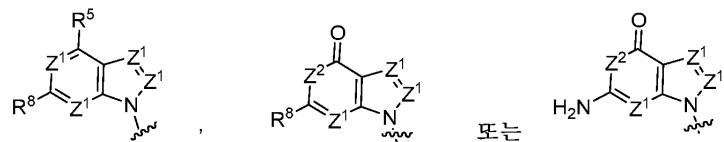
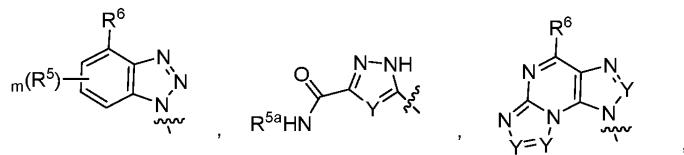
[0873] 여기서

[0874]

X는 O이고;

[0875]

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0876]

이고;

[0877]

Z^1 은 N 또는 CR^{a} 이고;

[0878]

Z^2 는 NR^{b} 이고;

[0880]

R^{a} 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN , NO_2 , OH , $\text{OR}^{\text{a}1}$, $\text{SR}^{\text{a}1}$, $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0881]

R^{b} 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$
또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0882]

$\text{R}^{\text{a}1}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0883]

R^4 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH 이고;

[0884]

$\text{R}^{\text{a}4}$ 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH 이나; 또는

[0885]

R^4 및 $\text{R}^{\text{a}4}$ 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0886] R^4 및 R^{4a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0887] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0888] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

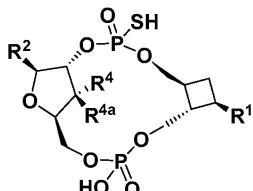
[0889] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0890] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0891] Y는 CR^5 또는 N° 이고;

[0892] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

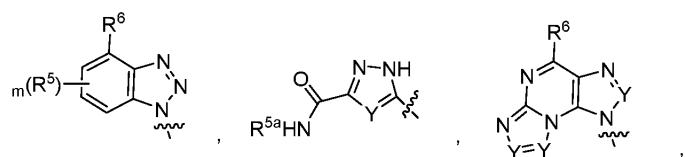
[0893] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[0894]

여기서

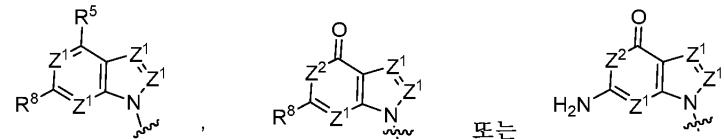
[0895] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



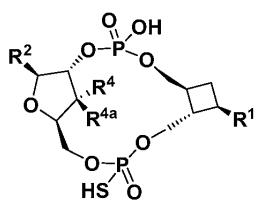
[0896]

이고;

[0897] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;
[0898] Z^2 은 NR^b 이고;
[0899] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;
[0900] Z^2 은 NR^b 이고;



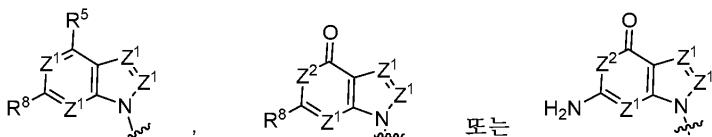
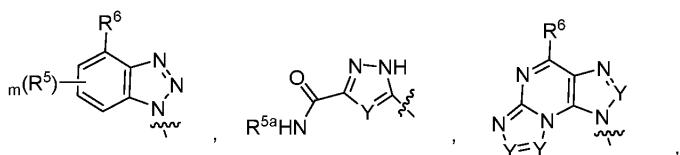
- [0901] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0902] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0903] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0904] R^4 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이고;
- [0905] R^{4a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이거나; 또는
- [0906] R^4 및 R^{4a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는
- [0907] R^4 및 R^{4a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;
- [0908] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0909] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0910] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0911] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0912] Y는 CR^5 또는 N 이고;
- [0913] m은 0, 1, 2 또는 3이다.
- [0914] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[0915]

[0916] 여기서

[0917] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0918]

○]고;

[0919] Z^1 은 N 또는 CR^{a1} 이고;

[0920] Z^2 는 NR^{b1} 이고;

[0922] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ○]고;

[0923] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ○]고;

[0924] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0925] R^4 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이고;

[0926] R^{4a} 는 H, CH_3 , 할로겐, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0927] R^4 및 R^{4a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0928] R^4 및 R^{4a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

[0929] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ○]고;

[0930] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0931] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ○]고;

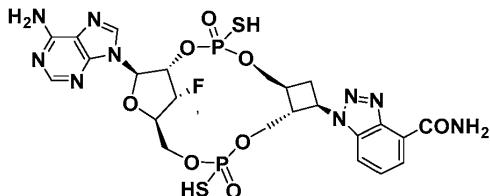
[0932] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$,

$-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$
또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[0933] Y는 CR^5 또는 N이고;

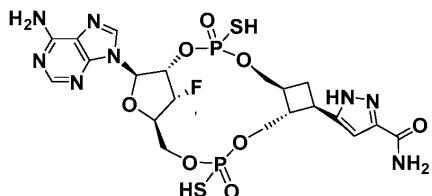
[0934] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0935] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



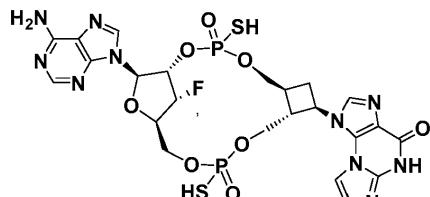
[0936]

[0937] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



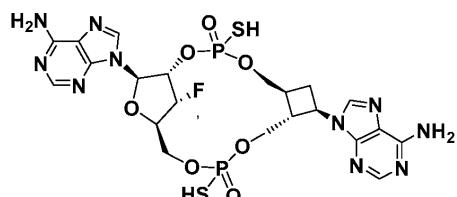
[0938]

[0939] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



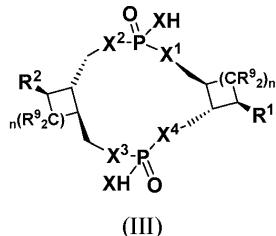
[0940]

[0941] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[0942]

[0943] 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



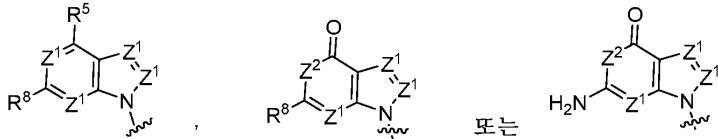
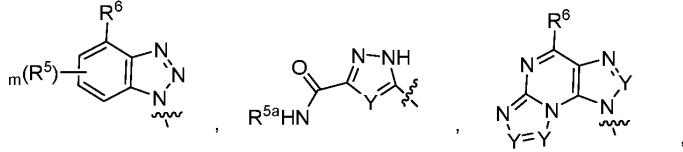
[0944]

[0945] 여기서

[0946] X는 O 또는 S이고;

[0947] X^1, X^2, X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0948] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[0949]

o]고;

[0951] Z^1 은 N 또는 CR^a이고;

[0952] Z^2 는 NR^b이고;

[0953] R^a는 H, 할로겐, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}o]고;

[0954] R^b는 H, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, -C(O)R^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}o]고;

[0955] R^{a1}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0956] R⁵는 H, 할로겐, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}o]고;

[0957] R^{5a}는 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0958] R⁶은 H, 할로겐, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}o]고;

[0959] R⁸은 H, 할로겐, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}o]고;

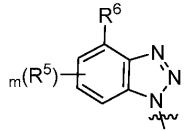
[0960] R⁹는 H, 할로겐 또는 메틸이고;

[0961] Y는 CR⁵ 또는 N이고;

[0962] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

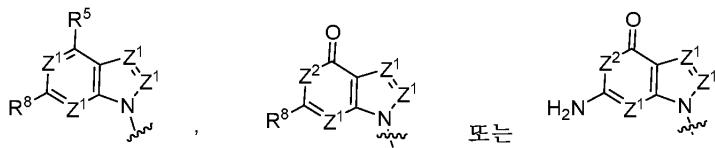
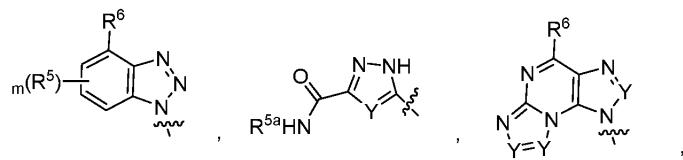
[0963] n은 0 또는 1이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[0964] 화학식 III에 있어서,



[0965] R¹은 이고;

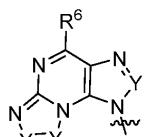
[0966] R²는



[0967]

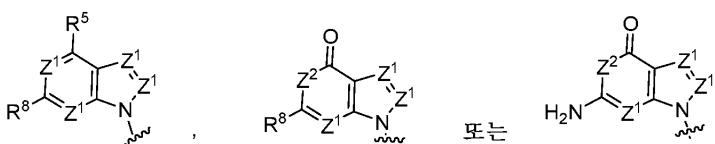
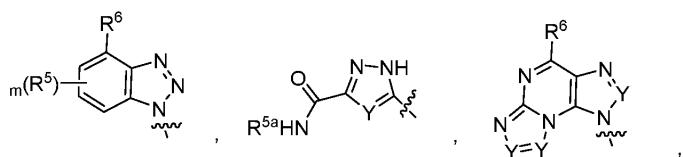
인 화합물.

[0968] 화학식 III에 있어서,



[0969] R¹은 이고;

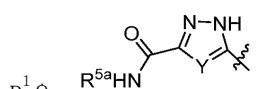
[0970] R²는



[0971]

인 화합물.

[0972] 화학식 III에 있어서,



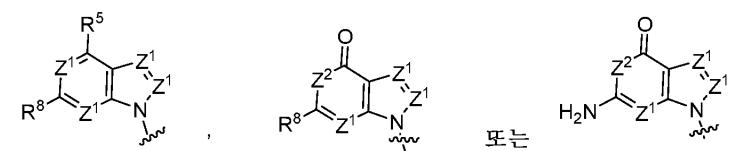
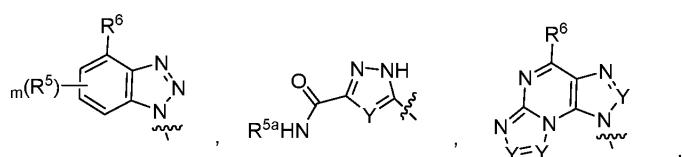
[0973] R¹은 이고;

[0974] R²는



[0975] R¹은 이고;

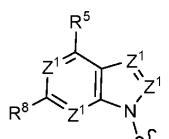
[0976]

 R^2 는

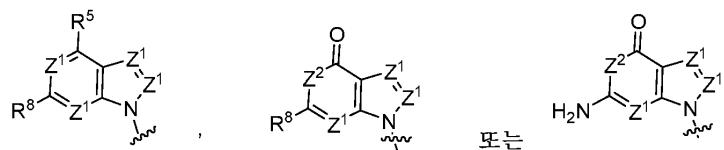
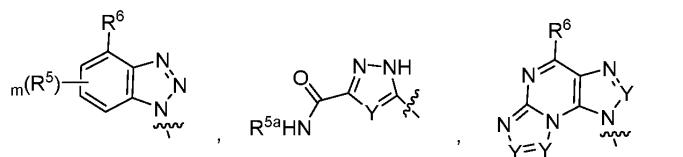
[0977]

[0978] 인 화합물.

[0979] 화학식 III에 있어서,

[0980] R^1 은

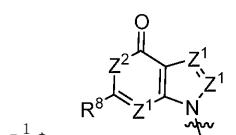
o] 고,

[0981] R^2 는

[0982]

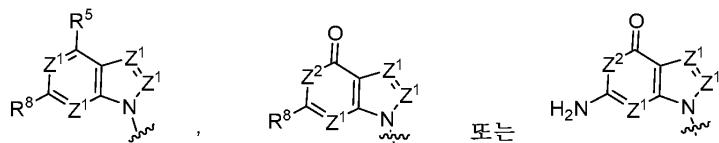
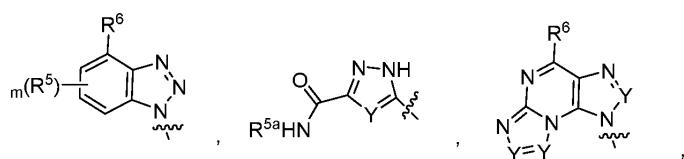
[0983] 인 화합물.

[0984] 화학식 III에 있어서,

[0985] R^1 은

o] 고;

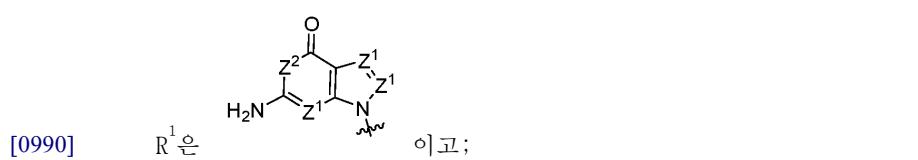
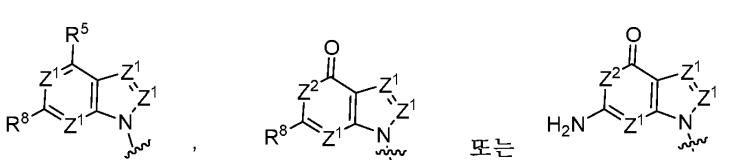
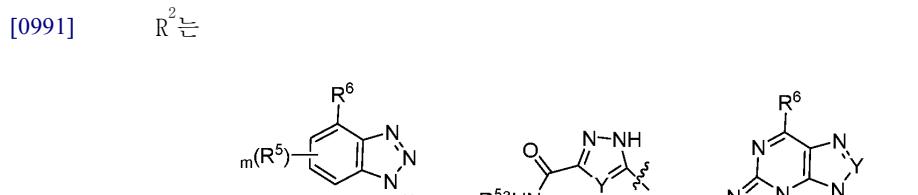
[0986]

 R^2 는

[0987]

[0988] 인 화합물.

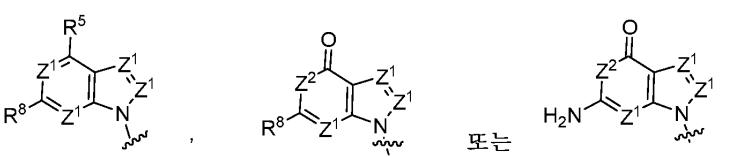
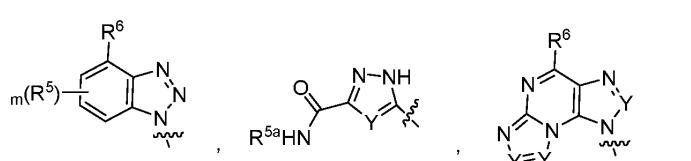
[0989] 화학식 III에 있어서,

[0990] R^1 은

[0992]

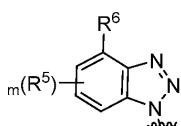
[0993] 인 화합물.

[0994] 화학식 III에 있어서,

[0995] R^1 은

[0996]

[0997] ○] 고;

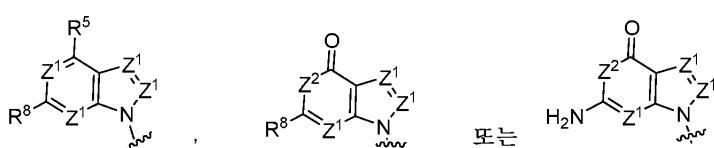
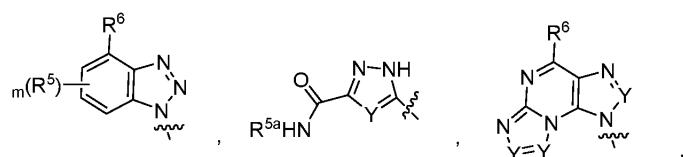


[0998] R^2 는

[0999] 인 화합물.

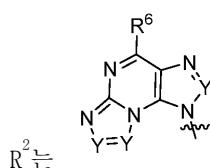
[1000] 화학식 III에 있어서,

[1001] R^1 은



[1002]

[1003] ◎고;

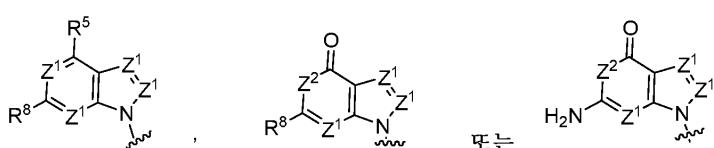
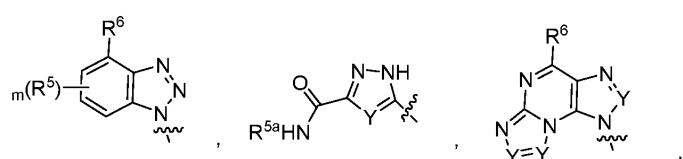


[1004] R^2 는

[1005] 인 화합물.

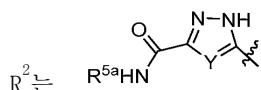
[1006] 화학식 III에 있어서,

[1007] R^1 은



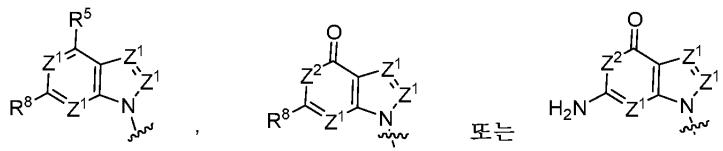
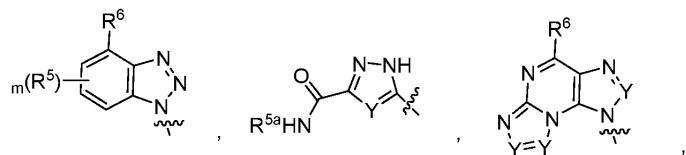
[1008]

[1009] ◎고;



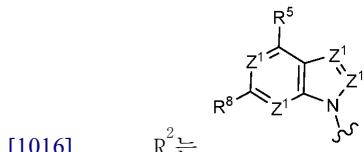
[1011] 인 화합물.

[1012] 화학식 III에 있어서,

[1013] R^1 은

[1014]

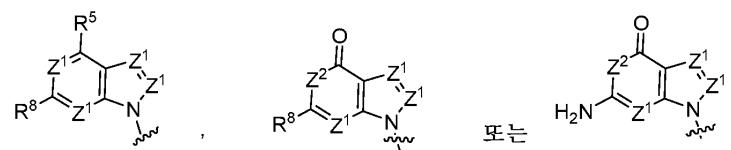
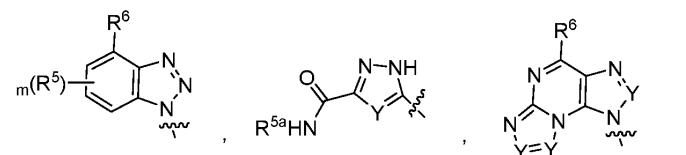
○] 고;



[1015] ○] 고;

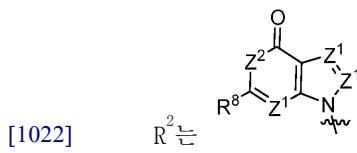
인 화합물.

화학식 III에 있어서,

[1019] R^1 은

[1020]

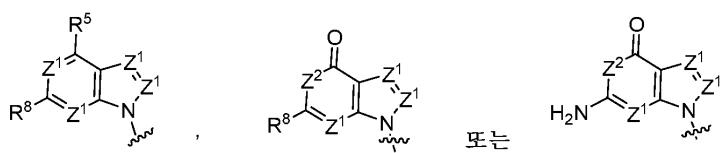
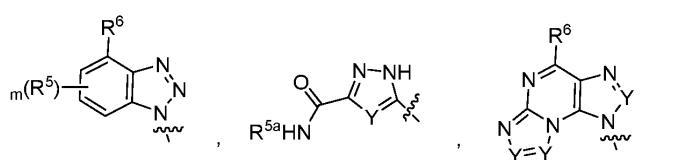
○] 고;



인 화합물.

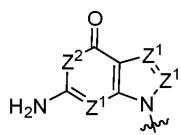
화학식 III에 있어서,

[1022] R^2 는

[1025] R^1 은

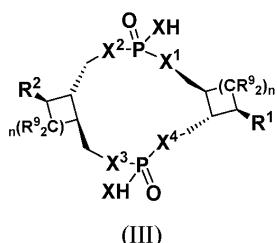
[1026]

○ 고;

[1028] R^2 는

[1029] 인 화합물.

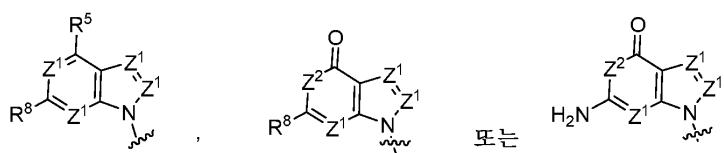
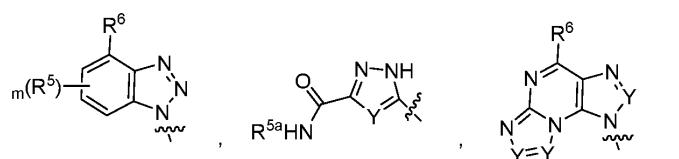
[1030] 화학식 III에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[1031]

여기서

[1033] X는 S이고;

[1034] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;[1035] R^1 및 R^2 는 독립적으로

[1036]

○ 고;

[1038] Z^1 은 N 또는 CR^3 이고;

[1039] Z^2 는 NR^b 이고;

[1040] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{COOR}^{a1}$, $-\text{OC(O)R}^{a1}$, $-\text{OC(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)R}^{a1}$, $-\text{S(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1041] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1042] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[1043] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{COOR}^{a1}$, $-\text{OC(O)R}^{a1}$, $-\text{OC(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)R}^{a1}$, $-\text{S(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1044] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[1045] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{COOR}^{a1}$, $-\text{OC(O)R}^{a1}$, $-\text{OC(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)R}^{a1}$, $-\text{S(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1046] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{COOR}^{a1}$, $-\text{OC(O)R}^{a1}$, $-\text{OC(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)R}^{a1}$, $-\text{S(O)NR}^{a1}R^{a1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}R^{a1}$ 이고;

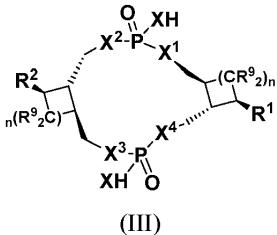
[1047] R^9 는 H, 할로겐 또는 메틸이고;

[1048] Y는 CR^5 또는 N이고;

[1049] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[1050] n은 0 또는 1이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[1051] 화학식 III에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[1052]

여기서

[1053]

X는 0이고;

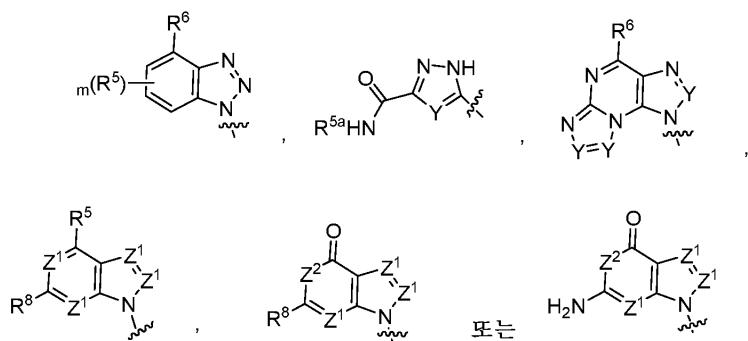
[1054]

X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[1055]

X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[1056] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[1057]

[1058] 이고;

[1059] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[1060] Z^2 는 NR^b 이고;

[1061] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1,a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1,a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1,a1}$, $-NR^{a1}S(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1,a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1,a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1,a1}$ 이고;

[1062] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1,a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1,a1}$ 이고;

[1063] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[1064] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1,a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1,a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1,a1}$, $-NR^{a1}S(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1,a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1,a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1,a1}$ 이고;

[1065] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[1066] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1,a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1,a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1,a1}$, $-NR^{a1}S(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1,a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1,a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1,a1}$ 이고;

[1067] 8은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1,a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1,a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1,a1}$, $-NR^{a1}S(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1,a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1,a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1,a1}$ 이고;

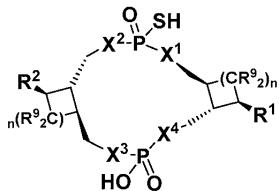
[1068] R^9 는 H, 할로겐 또는 메틸이고;

[1069] Y는 CR^5 또는 N이고;

[1070] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[1071] n은 0 또는 1이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[1072] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

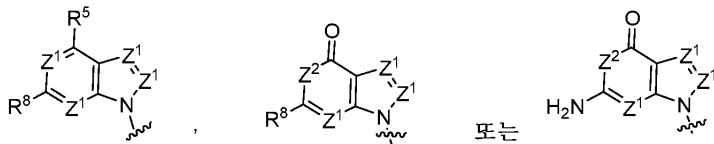
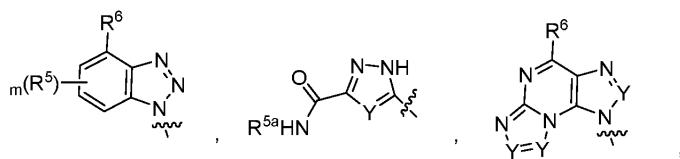


[1073]

[1074] 여기서

[1075] X¹, X², X³ 및 X⁴는 각각 독립적으로 O 또는 NH^o이고;

[1076] R¹ 및 R²는 독립적으로



[1077]

[1078] o]고;

[1079] Z¹은 N 또는 CR^a이고;

[1080] Z²는 NR^b이고;

[1081] R^a는 H, 할로겐, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}]고;

[1082] R^b는 H, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, -C(O)R^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}o]고;

[1083] R^{a1}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[1084] R⁵는 H, 할로겐, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}]고;

[1085] R^{5a}는 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[1086] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1087] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

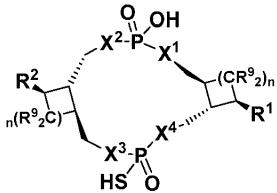
[1088] R^9 은 H, 할로겐 또는 메틸이고;

[1089] Y는 CR^5 또는 N이고;

[1090] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[1091] n은 0 또는 1이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[1092] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

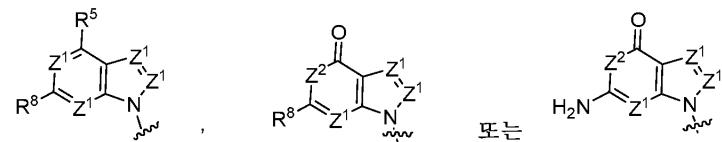
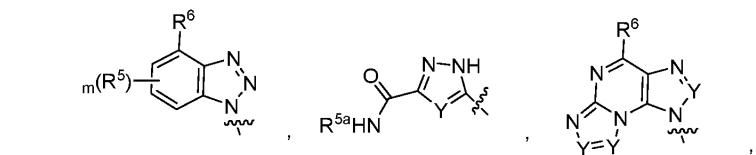


[1093]

여기서

[1095] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[1096] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[1097]

이고;

[1098] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[1099] Z^2 는 NR^b 이고;

[1101] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1102] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1103] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[1104] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1105] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[1106] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1107] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

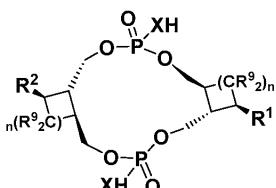
[1108] R^9 은 H, 할로겐 또는 메틸이고;

[1109] Y는 CR^5 또는 N이고;

[1110] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[1111] n은 0 또는 1이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[1112] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

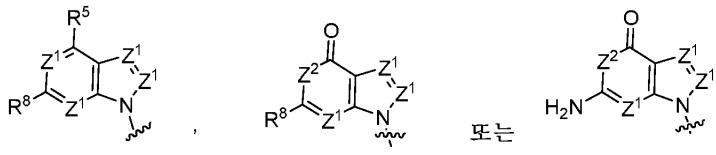
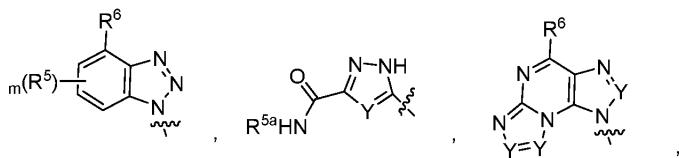


[1113]

[1114] 여기서

[1115] X는 O 또는 S이고;

[1116] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[1117]

[1118] 이고;

[1119] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[1120] Z^2 는 NR^b 이고;

[1121] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1122] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1123] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[1124] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1125] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[1126] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1127] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

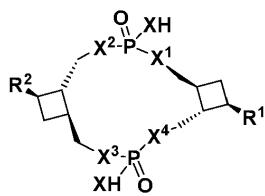
[1128] R^9 는 H, 할로겐 또는 메틸이고;

[1129] Y는 CR^5 또는 N이고;

[1130] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[1131] n은 0 또는 1이고; n=0인 경우, 고리는 3-원 시클로프로필 고리이다.

[1132] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



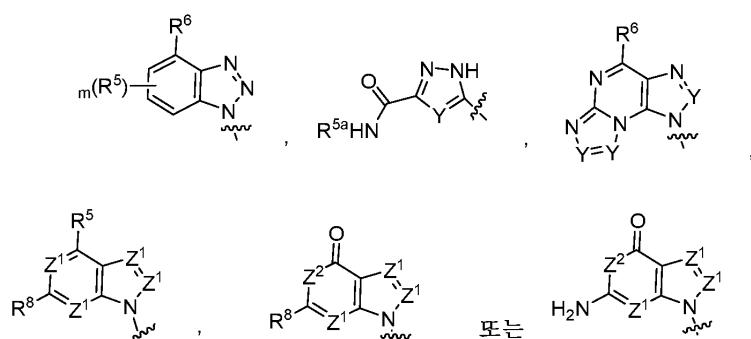
[1133]

[1134] 여기서

[1135] X는 O 또는 S이고;

[1136] X¹, X², X³ 및 X⁴는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[1137] R¹ 및 R²는 독립적으로



[1138]

[1139] 이고;

[1140] Z¹은 N 또는 CR^a이고;

[1141] Z²는 NR^b이고;

[1142] R^a는 H, 할로겐, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}]고;

[1143] R^b는 H, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, -C(O)R^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}이고;

[1144] R^{a1}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[1145] R⁵는 H, 할로겐, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}]고;

[1146] R^{5a}는 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

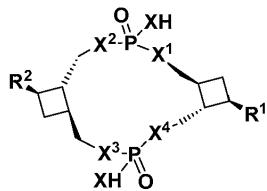
[1147] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1148] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1149] Y는 CR^5 또는 N이고;

[1150] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[1151] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



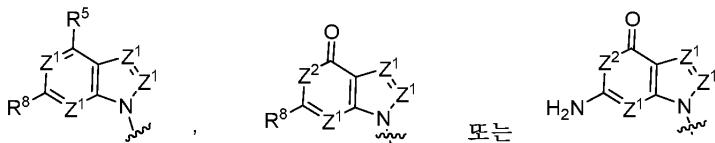
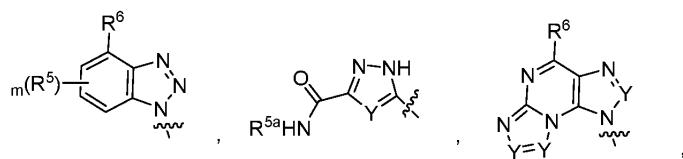
[1152]

[1153] 여기서

[1154] X는 S이고;

[1155] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[1156] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[1157]

[1158] 이고;

[1159] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[1160] Z^2 는 NR^b 이고;

[1161] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1162] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$

또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1163] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[1164] R^5 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1165] R^{5a} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

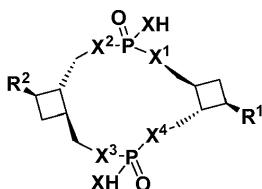
[1166] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1167] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1168] Y는 CR^5 또는 N 이고;

[1169] m은 0, 1, 2 또는 3 이다.

[1170] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[1171]

여기서

[1172]

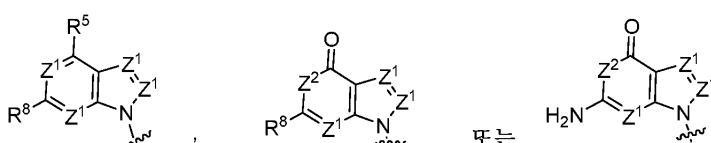
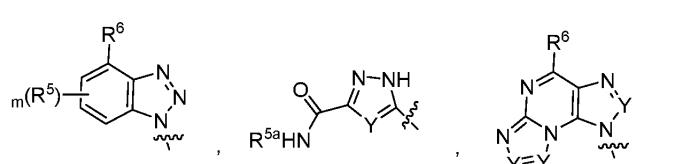
X는 0 이고;

[1173]

X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH 이고;

[1174]

R^1 및 R^2 는 독립적으로



[1176]

[1177]

이고;

[1178]

 Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[1179]

 Z^2 는 NR^b 이고;

[1180]

R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1181]

R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1182]

 R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[1183]

R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1184]

 R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[1185]

R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1186]

R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1187]

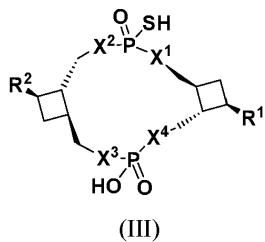
Y는 CR^5 또는 N 이고;

[1188]

m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[1189]

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



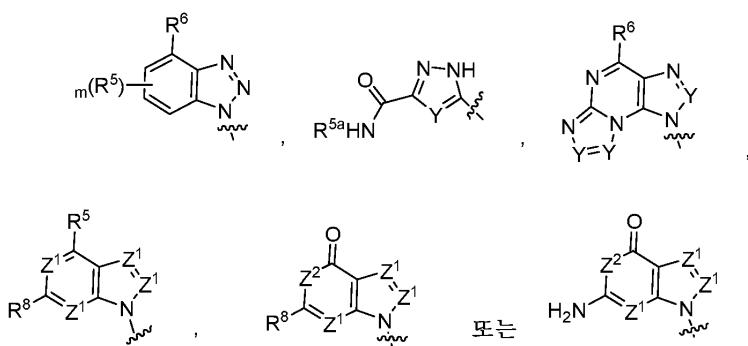
[1190]

여기서

[1192]

 X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH \ominus 이고;

[1193] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[1194]

[1195] ☐고;

[1196] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[1197] Z^2 는 NR^b 이고;

[1198] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ☐고;

[1199] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ☐고;

[1200] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[1201] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ☐고;

[1202] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

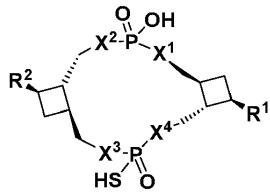
[1203] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ☐고;

[1204] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ☐고;

[1205] Y는 CR^5 또는 N ☐고;

[1206] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[1207] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

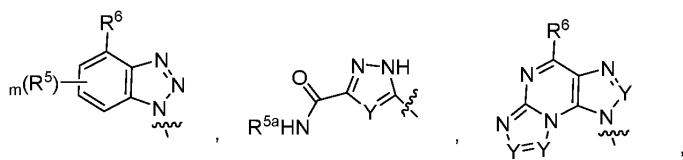


[1208]

여기서

[1210] X^1, X^2, X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH \ominus 고;

[1211] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[1212]

\ominus 고;

[1213] Z^1 은 N 또는 CR a1 이고;

[1214] Z^2 는 NR b 이고;

[1215] [1216] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R 5 로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R 5 로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, CN, NO₂, OH, OR a1 , SR a1 , -C(O)NR a1 R a1 , -COOR a1 , -OC(O)R a1 , -OC(O)NR a1 R a1 , -NR a1 R a1 , -NR a1 C(O)R a1 , -NR a1 COOR a1 , -NR a1 C(O)NR a1 R a1 , -NR a1 S(O)₂R a1 , -NR a1 S(O)₂NR a1 R a1 , -S(O)R a1 , -S(O)NR a1 R a1 , -S(O)₂R a1 또는 S(O)₂NR a1 R a1 \ominus 고;

[1217] R^b 는 H, 0-6개의 R 5 로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R 5 로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, -C(O)R a1 , -C(O)NR a1 R a1 , -S(O)₂R a1 또는 S(O)₂NR a1 R a1 \ominus 고;

[1218] R^{a1} 은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[1219] R^5 는 H, 할로젠, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR a1 , SR a1 , -C(O)NR a1 R a1 , -COOR a1 , -OC(O)R a1 , -OC(O)NR a1 R a1 , -NR a1 R a1 , -NR a1 C(O)R a1 , -NR a1 COOR a1 , -NR a1 C(O)NR a1 R a1 , -NR a1 S(O)₂R a1 , -NR a1 S(O)₂NR a1 R a1 , -S(O)R a1 , -S(O)NR a1 R a1 , -S(O)₂R a1 또는 S(O)₂NR a1 R a1 \ominus 고;

[1220] R^{5a} 는 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[1221] R^6 은 H, 할로젠, C₁₋₃ 알킬, CN, NO₂, OH, OR a1 , SR a1 , -C(O)NR a1 R a1 , -COOR a1 , -OC(O)R a1 , -OC(O)NR a1 R a1 , -NR a1 R a1 , -NR a1 C(O)R a1 , -NR a1 COOR a1 , -NR a1 C(O)NR a1 R a1 , -NR a1 S(O)₂R a1 , -NR a1 S(O)₂NR a1 R a1 , -S(O)R a1 , -S(O)NR a1 R a1 , -S(O)₂R a1

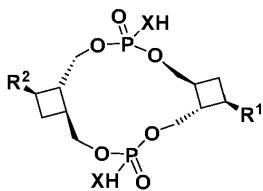
또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1222] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1223] Y는 CR^5 또는 N 이고;

[1224] m은 0, 1, 2 또는 3 이다.

[1225] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[1226]

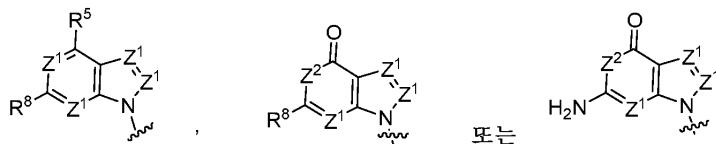
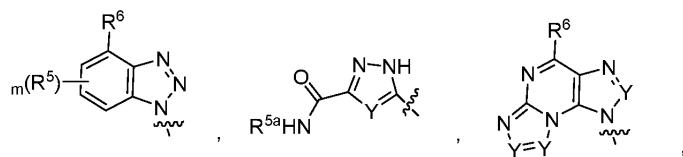
여기서

[1228]

X는 O 또는 S 이고;

[1229]

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[1230]

이고;

[1232]

Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[1233]

Z^2 는 NR^b 이고;

[1234]

R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1235]

R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1236]

R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[1237]

R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$,

$-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$
또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[1238] $\text{R}^{5\text{a}}$ 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

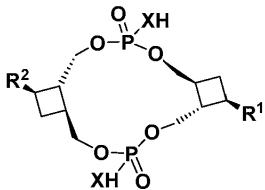
[1239] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, $\text{OR}^{\text{a}1}$, $\text{SR}^{\text{a}1}$, $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$,
 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$
또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[1240] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, $\text{OR}^{\text{a}1}$, $\text{SR}^{\text{a}1}$, $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$,
 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$
또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 이고;

[1241] Y는 CR^5 또는 N 이고;

[1242] m은 0, 1, 2 또는 3 이다.

[1243] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[1244]

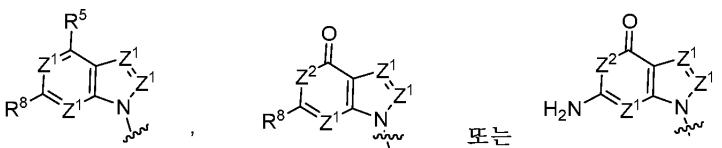
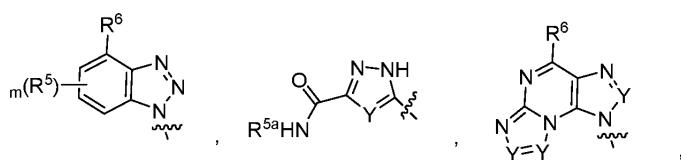
[1245] 여기서

[1246]

X는 S 이고;

[1247]

R^1 및 R^2 는 독립적으로



[1248]

이고;

[1249]

Z^1 은 N 또는 CR^{a} 이고;

[1250]

Z^2 는 NR^{b} 이고;

[1251]

R^{a} 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, $\text{OR}^{\text{a}1}$, $\text{SR}^{\text{a}1}$,
 $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{OC(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$,

$-NR^{a1}S(O)_{2}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 로 표기;

[1253] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 로 표기;

[1254] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[1255] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 로 표기;

[1256] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

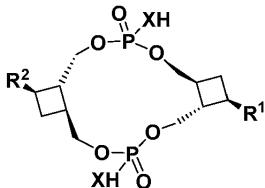
[1257] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 로 표기;

[1258] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_{2}R^{a1}$ 또는 $S(O)_{2}NR^{a1}R^{a1}$ 로 표기;

[1259] Y는 CR^5 또는 NO 로 표기;

[1260] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[1261] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

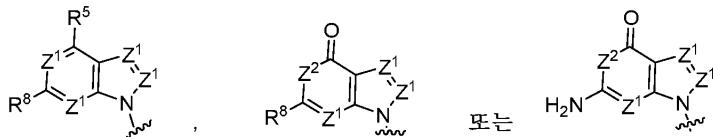
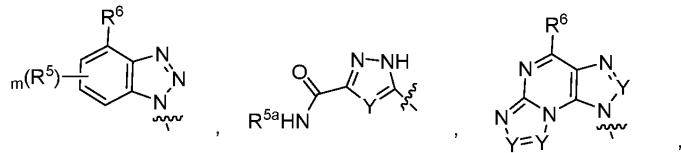


[1262]

[1263] 여기서

[1264] X는 O로 표기;

[1265] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[1266]

○]고;

[1268] Z^1 은 N 또는 CR^{a1} 이고;

[1269] Z^2 는 NR^{b1} 이고;

[1270] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ○]고;

[1271] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ○]고;

[1272] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[1273] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ○]고;

[1274] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

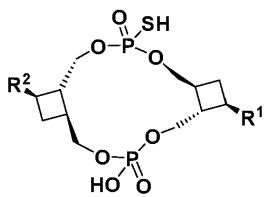
[1275] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ○]고;

[1276] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ○]고;

[1277] Y는 CR^5 또는 N○]고;

[1278] m은 0, 1, 2 또는 3○]다.

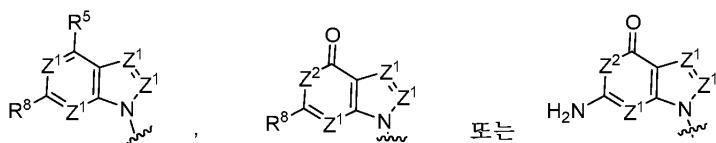
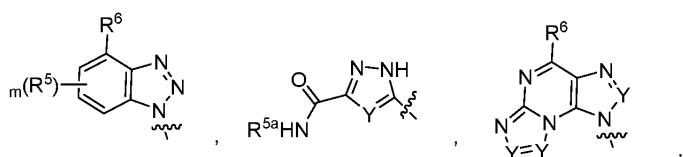
[1279] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[1280]

[1281] 여기서

[1282] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[1283]

[1284] ◎고;

[1285] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[1286] Z^2 는 NR^b 이고;

[1287] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ◎고;

[1288] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ◎고;

[1289] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[1290] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ◎고;

[1291] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

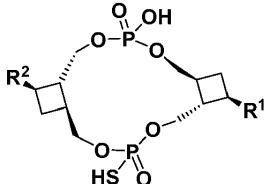
[1292] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ◎고;

[1293] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1294] Y는 CR^5 또는 N^o 이고;

[1295] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

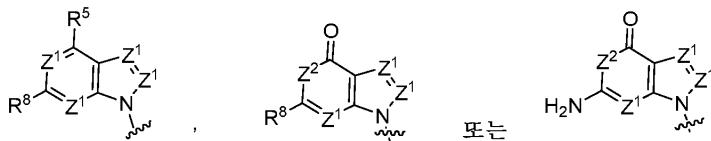
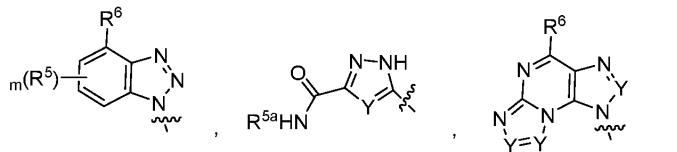
[1296] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



[1297]

[1298] 여기서

[1299] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로



[1300]

이고;

[1302] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[1303] Z^2 는 NR^b 이고;

[1304] R^a 는 H, 할로겐, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1305] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1306] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[1307] R^5 는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$

또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1308] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[1309] R^6 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1310] R^8 은 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[1311] Y는 CR^5 또는 N이고;

[1312] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[1313] 또 다른 측면에서, 예시된 실시예로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다.

[1314] 또 다른 측면에서,

[1315] (1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디술파닐-2,4,11,13,16-펜타옥사- $3\lambda^5$, $12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디온;

[1316] (1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-8-{4-히드록시-1H-아미다조[2,1-b]퓨린-1-일}-2,4,11,13,16-펜타옥사- $3\lambda^5$, $12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온;

[1317] (1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,12,18-트리히드록시-2,4,11,13,16-펜타옥사- $3\lambda^5$, $12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온;

[1318] 9-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디술파닐리텐-2,4,11,13,16-펜타옥사- $3\lambda^5$, $12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]-6,9-디히드로-1H-퓨린-6-온;

[1319] (1S,6S,8R,9R,15R,17R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-17-{4-클로로-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-7-일}-3-히드록시-12-술파닐-3-술파닐리텐-2,4,11,13,16-펜타옥사- $3\lambda^5$, $12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-12-온;

[1320] (1R,6S,8R,9R,15R,17R,18S)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-17-{4-클로로-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-7-일}-18-플루오로-3,12-디히드록시-2,4,11,13,16-펜타옥사- $3\lambda^5$, $12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온;

[1321] (1R,6S,8R,9R,15R,17R,18S)-17-{4-아미노-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-7-일}-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-2,4,11,13,16-펜타옥사- $3\lambda^5$, $12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온;

[1322] 1-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디술파닐리텐-2,4,11,13,16-펜타옥사- $3\lambda^5$, $12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-17-일]-1H,4H,5H-아미다조[2,1-b]퓨린-4-온;

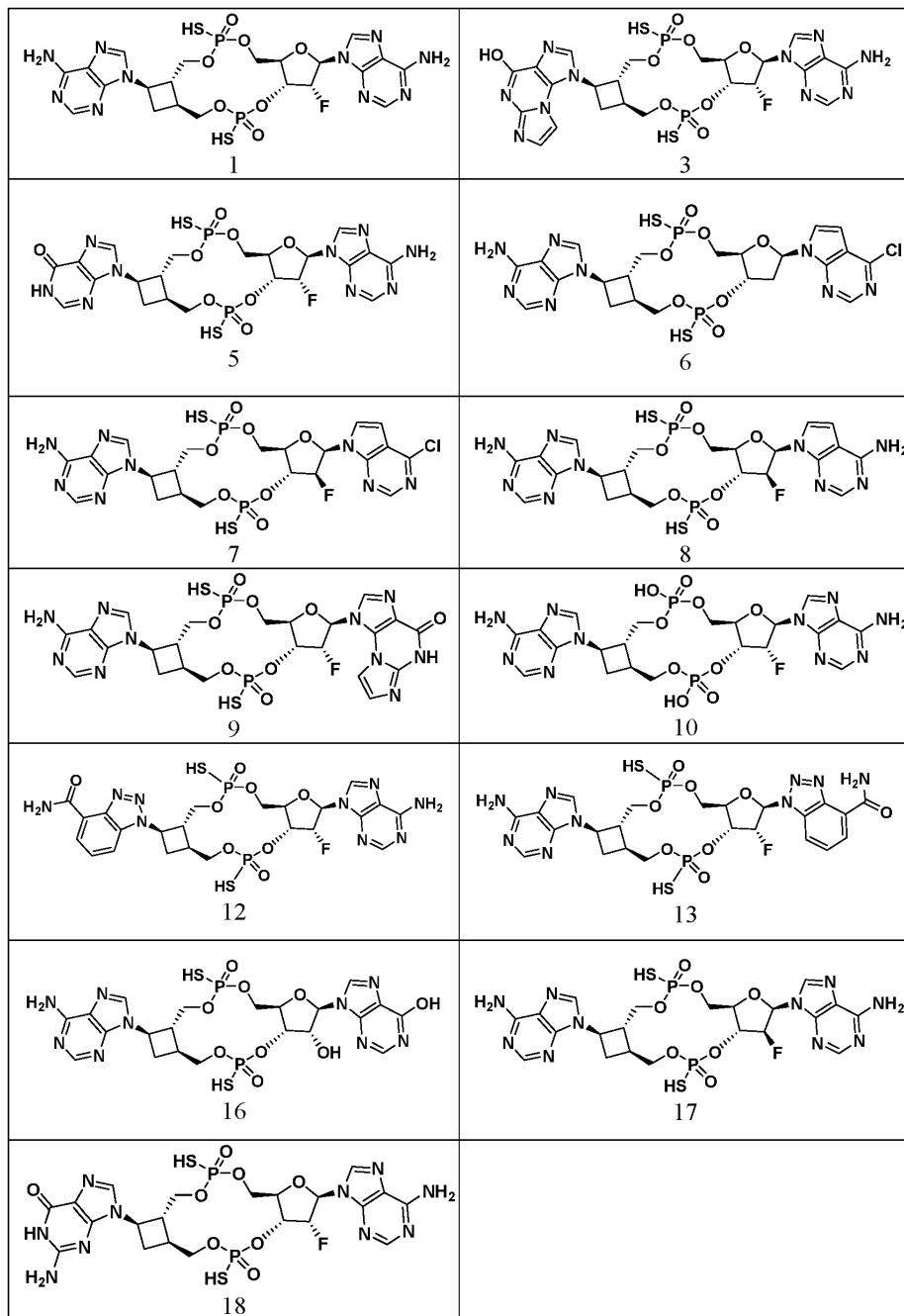
[1323] (1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-2,4,11,13,16-펜

타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디온;

- [1324] 1-[(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-3, 12-디술파닐리텐-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-17-일]- 1H-1, 2, 3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드;
- [1325] 1-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-3, 12-디술파닐리텐-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-17-일]- 1H-1, 2, 3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드;
- [1326] 1-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-3, 12-디술파닐리텐-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]- 1H-1, 2, 3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드;
- [1327] (1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-18-히드록시-8-(6-히드록시-9H-퓨린-9-일)-17-{4-옥소-1H,4H,5H-이미다조[2,1-b]퓨린-1-일}-3, 12-디술파닐-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디온;
- [1328] (1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3, 12, 18-트리히드록시-17-{4-히드록시-1H-이미다조[2,1-b]퓨린-1-일}-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디티온;
- [1329] (1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3, 12, 18-트리히드록시-17-(6-히드록시-9H-퓨린-9-일)-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디티온;
- [1330] (1R,6S,8R,9R,15R,17R,18S)-8, 17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디티온; 및
- [1331] 2-아미노-9-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-3, 12-디술파닐리텐-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]- 6,9-디히드로-1H-퓨린-6-온
- [1332] 으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다.

[1333]

또 다른 측면에서,



[1334]

로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다.

[1335]

또 다른 측면에서, 상기 측면 중 임의의 것의 범주 내에서 화합물의 임의의 하위세트 목록으로부터 선택된 화합물이 제공된다.

[1336]

본 발명의 다른 실시양태

[1337]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체, 및 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[1338]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제조하는 방법을 제공한다.

[1339]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 다양한 유형의 암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 1종 이상의 화합물을 단독으로, 또는 임의로, 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합으로 투여하는 것을 포함하는, 다양한 유형의 암의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을

제공한다.

[1341] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 흑색종, 신세포 암종, 두경부암, 호지킨 림프종, 방광암, 식도 암종, 위 암종, 난소 암종, 자궁경부 암종, 췌장 암종, 전립선 암종, 유방암, 비뇨기 암종, 뇌 종양 예컨대 교모세포종, 비-호지킨 림프종, 급성 림프성 백혈병 (ALL), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 간세포성 암종, 다발성 골수종, 위장 기질 종양, 중피종, 및 다른 고형 종양 또는 다른 혈액암을 포함하는, 다양한 유형의 암의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다.

[1342] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 비체한적으로, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 흑색종, 신세포 암종, 두경부암, 호지킨 림프종 또는 방광암을 비롯한 다양한 유형의 암의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다.

[1343] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위해 본 발명의 화합물을 제공한다.

[1344] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한, 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.

[1345] 치료 용도

[1346] 본 발명의 시클릭 디뉴클레오티드는 인간 세포, 동물 세포 및 인간 혈액에서 제I형 인터페론 및/또는 염증유발 시토카인을 시험관내 유발한다. 인간 또는 동물 세포에서 시험관내 실험에서 확인된 바와 같이, 이들 CDN의 시토카인-유발 활성을 STING의 존재를 요구한다.

[1347] 본 발명의 CDN은 수용체 STING의 효능제이다.

[1348] 용어 "효능제"는 시험관내 또는 생체내에서 생물학적 수용체를 활성화시켜 생리학적 반응을 유발하는 임의의 물질을 지칭한다.

[1349] "STING"은 "인터페론 유전자의 자극제"의 약어이며, 이는 또한 "내형질 세망 인터페론 자극제 (ERIS)", "IRF3 활성화 (MITA)의 매개자", "MPYS" 또는 "막횡단 단백질 173 (TM173)"으로 알려져 있다. STING은 막횡단 수용체 단백질이고, 이는 인간에서 유전자 TMEM173에 의해 코딩된다. 시클릭 디뉴클레오티드 (CDN)에 의한 STING의 활성화는 IRF3 및 NF-κB 경로의 활성화로 이어지고, 따라서 제I형 인터페론 및 염증유발 시토카인의 유도로 각각 이어진다.

[1350] 본 발명의 또 다른 목적은 인간 또는 동물의 치유적 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 시클릭 디뉴클레오티드이다. 특히, 본 발명의 화합물은 인간 또는 동물 건강에서 치료 또는 진단 용도로 사용될 수 있다

[1351] 용어 "치료제"는 감염 또는 질환의 영향을 예방하거나, 치유하거나, 또는 완화시키는 것, 및/또는 달리 인간 또는 동물의 건강을 개선시키는 것을 비롯하여, 인간 또는 동물에서 일부 유형의 치료 효과를 달성하도록 인간 또는 동물에 투여되는 1종 이상의 물질을 지칭한다.

[1352] 용어 "단독요법"은 임의의 임상적 또는 의학적 맥락에서 인간 또는 동물을 치료하기 위한 단일 물질 및/또는 전략의 사용을 지칭하며, 다중 물질 및/또는 전략이 임의의 순서로 순차적으로 또는 공동으로 사용되는 지와 무관하게, 동일한 임상적 또는 의학적 맥락에서 인간 또는 동물을 치료하기 위한 다중 물질 및/또는 전략의 사용과 반대된다.

[1353] 용어 "화학요법제"는 본원에서 종양을 사멸시키거나, 또는 종양의 성장을 저속화하거나 정지시키고/거나, 암성 세포의 분열을 저속화하거나 또는 정지시키고/거나 전이를 예방하거나 또는 저속화하도록 인간 또는 동물에게 투여되는 1종 이상의 화학 물질을 지칭한다. 화학요법제는 흔히 암을 치료하기 위해 투여되지만, 또한 다른 질환에도 지시된다.

[1354] 용어 "화학요법"은 1종 이상의 화학요법제에 의한 인간 또는 동물의 의학적 치료를 지칭한다 (상기 정의 참조).

[1355] 용어 "화학면역요법"은 임의의 순서로 순차적으로 또는 공동으로 화학요법 물질 및/또는 전략 및 면역요법 물질 및/또는 전략의 조합 사용을 지칭한다. 화학면역요법은 흔히 암을 치료하는데 사용되지만, 다른 질환을 치료하는데도 또한 사용될 수 있다.

[1356] 용어 "면역계"는 신체에서 감염을 예방하는 것, 신체에서 감염 동안 또는 질환 동안 신체를 보호하는 것, 및/또는 감염 또는 질환 후 신체를 회복하도록 보조하는 것에 수반되는 문자, 물질 (예를 들어 체액), 해부 구조 (예

를 들어 세포, 조직 및 기관), 및 생리적 과정의 앙상블, 또는 그의 임의의 1종 이상의 구성요소를 지칭한다. "면역계"의 완전한 정의는 본 특허의 범위를 넘어서지만, 그러나 이 용어는 관련 기술분야의 임의의 통상 기술자에 의해 이해될 것이다.

- [1357] 용어 "면역 작용제"는 면역계의 임의의 1종 이상의 구성요소와 상호작용할 수 있는 임의의 내인성 또는 외인성 물질을 지칭한다. 용어 "면역 작용제"는 항체, 항원, 백신 및 그의 구성 성분, 혼합, 합성 약물, 천연 또는 합성 유기 화합물, 시토카인, 천연 또는 변형된 세포, 그의 혼합 유사체 및/또는 그의 단편을 포함한다.
- [1358] 용어 "길항제"는 시험관내 또는 생체내에서 생물학적 수용체를 억제하고/거나 상쇄시키고/거나 하향조절하고/거나 탈감작시켜 생리적 반응을 유발하는 임의의 물질을 지칭한다.
- [1359] 용어 "면역요법"은 인간 또는 동물의 면역계의 1종 이상의 구성요소가 전신 및 또는 국부 효과, 및 예방적 및/또는 치유 효과를 비롯한 일부 치료 이익을 직접적으로 또는 간접적으로 달성하도록 의도적으로 조정되는 임의의 의학적 치료를 지칭한다. 면역요법은 인간 또는 동물 대상체에게 1종 이상의 면역 작용제 (상기 정의 참조)를 임의의 경로 (예를 들어, 정맥내로, 피부로, 경구로, 주입으로, 흡입으로 등)에 의해 전신적으로, 국부로 또는 둘 다로 단독으로 또는 임의의 조합으로 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [1360] "면역요법"은 시토카인의 생산을 유발시키거나, 증가시키거나, 감소시키거나, 중단시키거나, 방지하거나, 차단하거나 또는 달리 조정하고/거나, 시토카인 또는 면역 세포를 활성화하거나 또는 비활성화하고/거나, 면역 세포의 수준을 조정하고/거나, 1종 이상의 치료 또는 진단 물질을 신체의 특정한 위치로 또는 특정한 유형의 세포 또는 조직으로 전달하고/거나, 특정한 세포 또는 조직을 파괴하는 것을 포함할 수 있다. 면역요법은 국부 효과, 전신 효과 또는 둘 다의 조합을 달성하는데 사용될 수 있다.
- [1361] 용어 "면역억제된"은 면역계가 기능적으로 감소되거나, 비활성화되거나 또는 달리 손상되거나, 또는 1종 이상의 면역 구성요소가 기능적으로 감소되거나, 비활성화되거나 또는 달리 손상된 임의의 인간 또는 동물 대상체 상태를 기재한다.
- [1362] "면역억제"는 질환, 감염, 소진, 영양실조, 의학적 치료 또는 일부 다른 생리학적 또는 임상적 상태의 원인, 결과 또는 부산물일 수 있다.
- [1363] 본원에서 동의어로 사용된 용어 "면역조정(immunomodulating 및 immunomodulatory) 물질", "면역조정제 (immunomodulatory agent 및 immunomodulator)"는 인간 또는 동물에게 투여시, 해당 인간 또는 동물의 면역계의 기능에 직접적으로 영향을 미치는 임의의 물질을 지칭한다. 통상의 면역조정제의 예는 항원, 항체 및 소분자 약물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [1364] 용어 "백신"은 인간 또는 동물에서 1종 이상의 항원에 대해 특이적인 면역계 반응 및/또는 보호를 도출하거나 또는 증진시키기 위해 인간 또는 동물에게 투여되는 생물학적 제제를 지칭한다.
- [1365] 용어 "백신접종"은 백신에 의해 인간 또는 동물을 치료하거나 또는 백신을 인간 또는 동물에게 투여하는 활동을 지칭한다.
- [1366] 용어 "아주반트"는 1차 치료 물질과 함께 (임의의 순서로 순차적으로, 또는 공동으로) 투여되어, 1차 치료 물질 단독의 사용을 통해 달성될 수 없는 상보적, 상승작용적 또는 달리 유익한 효과를 달성하는 일부 유형의 2차 치료 물질을 지칭한다. 아주반트는 백신, 화학요법 또는 일부 다른 치료 물질과 함께 사용될 수 있다. 아주반트는 1차 치료 물질의 효능을 증진시키거나, 1차 치료 물질의 독성 또는 부작용을 감소시키거나, 또는 1차 치료 물질을 수용하는 대상체에게 일부 유형의 보호, 예천대, 비제한적으로 면역계의 개선된 기능을 제공할 수 있다.
- [1367] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 시클릭 디뉴클레오티드는 인간 또는 동물에 대해 치료상 유익한 1종 이상의 시토카인의 생체내 생산을 유도하기 위한 인간 또는 동물에 대한 면역요법으로서 투여될 수 있다. 이 유형의 면역요법은 단독으로 또는 다른 치료 전략과 조합하여 임의의 순서로 순차적으로 또는 공동으로 사용될 수 있다. 인간 또는 동물에서 감염 또는 질환의 영향을 예방하고/거나 치료하고/거나 완화시키고/거나, 인간 또는 동물의 면역계를 조정하여 일부 다른 치료 이익을 달성하는데 사용될 수 있다.
- [1368] 하나의 특정한 실시양태에서, 본 발명의 시클릭 디뉴클레오티드는 면역억제된 개체의 시토카인 유도 면역요법에 사용될 수 있다.
- [1369] 본 실시예에서, 화학식 (I)의 시클릭 디뉴클레오티드는 면역억제된 인간 또는 동물 대상체에게 투여되어 인간 또는 동물의 면역계를 직접적으로 또는 간접적으로 증진시키는 1종 이상의 시토카인의 생체내 생산을 유도할 것

이다. 이러한 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 대상체는 자가면역 장애, 면역계 결핍 또는 결함, 미생물 또는 바이러스 감염, 감염성 질환 또는 암을 앓는 대상체를 포함한다.

[1370] 따라서, 본 발명은 면역억제된 개체에서 시토카인을 유도하는 방법을 개시하고, 상기 방법은 시토카인의 유도를 필요로 하는 환자에게 화학식 (I)의 시클릭 디뉴클레오티드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함한다.

[1371] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 시클릭 디뉴클레오티드는 화학요법과 조합하여 시토카인 유도 면역요법에 사용될 수 있다. 이러한 예에서, 화학식 (I)의 시클릭 디뉴클레오티드는 1종 이상의 화학요법제와 함께, 임의의 순서로 순차적으로 또는 병용으로, 암 환자에게 투여되어 해당 환자에서 종양의 성장을 정지시키고/거나 종양을 축소하고/거나 종양을 파괴할 것이다. 본 발명의 화합물(들)에 의해 제공된 시토카인 유도와 화학요법제(들)에 의해 제공된 세포독성의 조합으로부터 유도되는 화학면역요법은, 단독요법으로서 사용된 경우의 화학요법제(들)보다, 환자에게 보다 덜 독성이고/거나, 환자에서 보다 적은 부작용을 일으키고/거나 보다 큰 항종양 효능을 나타낼 수 있다.

[1372] 따라서, 본 발명은 암을 치료하는 방법을 개시하며, 상기 방법은 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 화학요법제; 및 화학식 (I)의 시클릭 디뉴클레오티드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함한다.

[1373] 본 발명의 또 다른 목적은 박테리아 감염, 바이러스 감염 또는 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 시클릭 디뉴클레오티드이다.

[1374] 본원에 사용된 바와 같이, "암"은 비조절 또는 조절이상인 세포 성장 또는 사멸을 특징으로 하는, 대상체에서의 생리학적 조건을 지칭한다. 용어 "암"은 악성 또는 양성의 고형 종양 및 혈액-매개 종양을 포함한다.

[1375] 바람직한 실시양태에서, 암은 하기 군: 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 흑색종, 신세포 암종, 두경부암, 호지킨 림프종 또는 방광암으로부터이다.

[1376] 따라서, 본 발명은 박테리아 감염, 바이러스 감염 또는 암을 치료하는 방법을 개시하고, 상기 방법은 박테리아 감염, 바이러스 감염 또는 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 (I)의 시클릭 디뉴클레오티드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함한다.

[1377] 본 발명의 또 다른 목적은 STING 경로를 통한 면역 반응의 유도에 의해 완화될 수 있는 병리상태의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 시클릭 디뉴클레오티드이다.

[1378] 요법에 사용하기 위해, 화학식 (I)의 화합물 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염이 화합물 자체로서 투여될 수 있는 것이 가능하나, 이는 보다 통상적으로 제약 조성물로서 제공된다.

[1379] 제약 조성물은 단위 용량당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 바람직한 단위 투여 조성물은 활성 성분의 1일 용량 또는 하위-용량, 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것이다. 따라서, 이러한 단위 용량은 1일 1회 초과 투여될 수 있다. 바람직한 단위 투여량 조성물은 활성 성분의 상기 본원에 언급된 바와 같은 1일 용량 또는 하위-용량 (1일 1회 초과 투여를 위함), 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것이다.

[1380] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 암의 유형은 뇌암, 피부암, 방광암, 난소암, 유방암, 위암, 췌장암, 전립선암, 결장암, 혈액암, 폐암 및 골암을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 암 유형의 예는 신경모세포종, 장 암종 예컨대 직장 암종, 결장 암종, 가족성 선종성 폴립증 암종 및 유전성 비-폴립증 결장직장암, 식도 암종, 구순 암종, 후두 암종, 비인두암, 구강암, 타액선 암종, 복막암, 연부 조직 육종, 요로상피암, 한선 암종, 위 암종, 선암종, 수질성 갑상선 암종, 유두상 갑상선 암종, 신암종, 신장 실질 암종, 난소 암종, 자궁경부 암종, 자궁체부 암종, 자궁내막 암종, 췌장 암종, 전립선 암종, 고환 암종, HER2 음성을 포함한 유방암, 비뇨기 암종, 흑색종, 뇌 종양 예컨대 교모세포종, 성상세포종, 수막종, 수모세포종 및 말초 신경외배엽 종양, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 베켓 림프종, 급성 림프성 백혈병 (ALL), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 성인 T-세포 백혈병 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 간세포성 암종, 다발성 골수종, 정상피종, 골육종, 연골육종, 항문관 암, 부신 피질 암종, 척삭종, 난관암, 위장 기질 종양, 골수증식성 질환, 중피종, 담도암, 유잉 육종 및 다른 희귀한 종양 유형을 포함한다.

[1381] 본 발명의 화합물은 그 자체로 또는 다른 치료제 또는 방사선 요법과 조합으로 또는 공-투여로 특정 유형의 암

의 치료에 유용하다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 세포증식억제성 또는 항신생물성 활성을 갖는 방사선 요법 또는 제2 치료제와 공-투여된다. 적합한 세포증식억제성 화학요법 화합물은 (i) 항대사물; (ii) DNA-단편화제, (iii) DNA-가교제, (iv) 삽입제, (v) 단백질 합성 억제제, (vi) 토포이소머라제 I 독소, 예컨대 캄프토테신 또는 토포테칸; (vii) 토포이소머라제 II 독소, (viii) 미세관-지정 작용제, (ix) 키나제 억제제, (x) 기타 조사중인 작용제, (xi) 호르몬 및 (xii) 호르몬 길항제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 화합물은 상기 12개 부류에 속하는 임의의 알려져 있는 작용제뿐만 아니라 현재 개발 중인 임의의 미래 작용제와의 조합에 유용할 수 있는 것으로 고려된다. 특히, 본 발명의 화합물은 현행 표준 관리뿐만 아니라 예전가능한 미래에 걸쳐 발전되는 임의의 것과의 조합에 유용할 수 있는 것으로 고려된다. 구체적 투여량 및 투여 요법은 의사의 발전하는 지식 및 관련 기술분야의 일반적 기술에 기초할 것이다.

[1382] 본 발명의 화합물을 1종 이상의 면역-종양학 작용제와 함께 투여하는 치료 방법이 본원에 추가로 제공된다. 본 원에 사용된 면역-항암제 (또한 암 면역요법으로도 알려짐)는 대상체에서 면역 반응을 증진, 자극 및/또는 상향-조절하는데 효과적이다. 한 측면에서, 면역-종양학 작용제와 함께 본 발명의 화합물의 투여는 종양 성장을 억제하는데 상승작용적 효과를 갖는다.

[1383] 한 측면에서, 본 발명의 화합물(들)은 면역-종양학 작용제의 투여 전에 순차적으로 투여된다. 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물(들)은 면역-항암제와 공동으로 투여된다. 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물(들)은 면역-항암제의 투여 후에 순차적으로 투여된다.

[1384] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 면역-종양학 작용제와 공-제제화될 수 있다.

[1385] 면역-종양학 작용제는, 예를 들어 소분자 약물, 항체, 또는 다른 생물학적 분자 또는 소분자를 포함한다. 생물학적 면역-종양학 작용제의 예는 암 백신, 항체, 및 시토카인을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 측면에서, 항체는 모노클로날 항체이다. 또 다른 측면에서, 모노클로날 항체는 인간화 또는 인간 항체이다.

[1386] 한 측면에서, 면역-종양학 작용제는 (i) 자극 (공동-자극 포함) 수용체의 효능제 또는 (ii) T 세포에 대한 억제 (공동-억제 포함) 신호의 길항제이며, 이를 둘 다는 항원-특이적 T 세포 반응의 증폭을 생성한다 (종종 면역 체크포인트 조절제로 지칭됨).

[1387] 특정 자극 및 억제 분자는 이뮤노글로불린 슈퍼 패밀리 (IgSF)의 구성원이다. 공동-자극 또는 공동-억제 수용체에 결합하는 막-결합 리간드의 1종의 중요한 패밀리는 B7 패밀리이며, 이는 B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA), 및 B7-H6을 포함한다. 공동-자극 또는 공동-억제 수용체에 결합하는 막 결합된 리간드의 또 다른 패밀리는 동족 TNF 수용체 패밀리 구성원에 결합하는 분자의 TNF 패밀리이며, 이는 CD40 및 CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, 림프독소 α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, 림프독소 α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR을 포함한다.

[1388] 한 측면에서, T 세포 반응은 본 발명의 화합물과, (i) T 세포 활성화를 억제하는 단백질 (예를 들어, 면역 체크포인트 억제제) 예컨대 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, 갈렉틴 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectin-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, 및 TIM-4의 길항제, 및 (ii) T 세포 활성화를 자극하는 단백질 예컨대 B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD28H의 효능제 중 1종 이상의 조합에 의해 자극될 수 있다.

[1389] 암의 치료를 위해 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 다른 작용제는 NK 세포 상의 억제 수용체의 길항제 또는 NK 세포 상의 활성화 수용체의 효능제를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 KIR의 길항제, 예컨대 리릴루맙과 조합될 수 있다.

[1390] 조합 요법을 위한 다른 작용제는 RG7155 (W011/70024, W011/107553, W011/131407, W013/87699, W013/119716, W013/132044) 또는 FPA-008 (W011/140249; W013/169264; W014/036357)을 포함한 CSF-1R 길항제 항체와 같은 CSF-1R 길항제를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 대식세포 또는 단핵구를 억제 또는 고갈시키는 작용제를 포함한다.

[1391] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 양성 공동자극 수용체를 라이게이션하는 효능작용제, 억제 수용체를 통해 신호전달을 감쇠시키는 차단제, 길항제, 및 항종양 T 세포의 빈도를 전신적으로 증가시키는 1종 이상의 작용

제, 종양 미세환경 내에서 별개의 면역 억제 경로를 극복하는 (예를 들어, 억제 수용체 결속 (예를 들어, PD-L1/PD-1 상호작용)을 차단하거나, Treg을 고갈 또는 억제하거나 (예를 들어, 항-CD25 모노클로날 항체 (예를 들어, 다클리주맙)를 사용하여 또는 생체외 항-CD25 비드 고갈에 의해), 대사 효소 예컨대 IDO를 억제하거나, 또는 T 세포 무반응 또는 소진을 역전/예방하는) 작용제, 및 종양 부위에서 선천성 면역 활성화 및/또는 염증을 촉발하는 작용제 중 1종 이상과 함께 사용될 수 있다.

[1392] 한 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CTLA-4 길항제, 예컨대 길항작용 CTLA-4 항체이다. 적합한 CTLA-4 항체는 예를 들어, 예르보이 (이필리무맙) 또는 트레멜리무맙을 포함한다.

[1393] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 PD-1 길항제, 예컨대 길항작용 PD-1 항체이다. PD-1 항체는 옵디보 (니볼루맙), 키트루다 (펩브롤리주맙), PDR001 (노파르티스(Novartis); WO2015/112900 참조), MEDI-0680 (AMP-514) (아스트라제네카(AstraZeneca); WO2012/145493 참조), REGN-2810 (사노피(Sanofi)/레제네론(Regeneron); WO2015/112800 참조), JS001 (타이저우 준시(Taizhou Junshi)), BGB-A317 (베이진(Beigene); WO2015/35606 참조), INC-SHR1210 (SHR-1210) (인사이트/지양수 행루이 메디신(Jiangsu Hengrui Medicine); WO2015/085847 참조), TSR-042 (ANB001) (테사라(Tesara)/아남티스바이오(AnaptysBio); WO2014/179664 참조), GLS-010 (우시 (Wuxi)/하빈 글로리아 파카슈티칼스(Harbin Gloria Pharmaceuticals)), AM-0001 (아르모(Armo)/리간드 (Ligand)), 또는 STI-1110 (소렌토(Sorrento); WO2014/194302 참조)로부터 선택된다. 면역-항암제는 피딜리주맙 (CT-011)을 포함할 수 있으나, PD-1 결합에 대한 그의 특이성에 의문이 제기되었다. PD-1 수용체를 표적화하기 위한 또 다른 접근법은 AMP-224로 불리는, IgG1의 Fc 부분에 융합된 PD-L2 (B7-DC)의 세포외 도메인으로 구성된 재조합 단백질이다.

[1394] 한 측면에서,

[1395] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 PD-L1 길항제, 예컨대 길항작용 PD-L1 항체이다. PD-L1 항체는 테센트릭 (아테졸리주맙), 두르발루맙, 아벨루맙, STI-1014 (소렌토; WO2013/181634 참조) 또는 CX-072 (시톰엑스 (CytomX); WO2016/149201 참조)에서 선택될 수 있다.

[1396] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 LAG-3 길항제, 예컨대 길항작용 LAG-3 항체이다. 적합한 LAG3 항체는 예를 들어, BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), 또는 IMP-731 또는 IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273)을 포함한다.

[1397] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CD137 (4-1BB) 효능제, 예컨대 효능작용 CD137 항체이다. 적합한 CD137 항체는 예를 들어, 우렐루맙 및 PF-05082566 (WO12/32433)을 포함한다.

[1398] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 GITR 효능제, 예컨대 효능작용 GITR 항체이다. 적합한 GITR 항체는, 예를 들어 BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116) 및 MK-4166 (WO11/028683)을 포함한다.

[1399] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 IDO 길항제이다. 적합한 IDO 길항제는, 예를 들어, INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), 인독시모드, 또는 NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237)를 포함한다.

[1400] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 OX40 효능제, 예컨대 효능작용 OX40 항체이다. 적합한 OX40 항체는 예를 들어, MEDI-6383 또는 MEDI-6469를 포함한다.

[1401] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 OX40L 길항제, 예컨대 길항작용 OX40 항체이다. 적합한 OX40L 길항제는 예를 들어, RG-7888 (WO06/029879)을 포함한다.

[1402] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CD40 효능제, 예컨대 효능작용 CD40 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 면역-종양학 작용제는 CD40 길항제, 예컨대 길항작용 CD40 항체이다. 적합한 CD40 항체는, 예를 들어 루카투무맙 또는 다세투주맙을 포함한다.

[1403] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CD27 효능제, 예컨대 효능작용 CD27 항체이다. 적합한 CD27 항체는, 예를 들어 바클리루맙을 포함한다.

[1404] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 MGA271 (B7H3에 대함) (WO11/109400)이다.

[1405] 조합 요법은 이들 치료제를 순차적 방식으로 투여하는 것, 즉 각각의 치료제를 상이한 시간에 투여하는 것, 뿐만 아니라 이들 치료제 또는 치료제 중 적어도 2종을 실질적으로 동시에 방식으로 투여하는 것을 포괄하도록 의도

된다. 실질적으로 동시 투여는, 예를 들어 대상체에게 고정된 비의 각각의 치료제를 갖는 단일 투여 형태를 투여하거나, 또는 각각의 치료제에 대한 단일 투여 형태를 다중으로 투여함으로써 달성될 수 있다. 각각의 치료제의 순차적 또는 실질적으로 동시 투여는 경구 경로, 정맥내 경로, 종양내 경로, 근육내 경로, 및 점막 조직을 통한 직접 흡수를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 임의의 적절한 경로에 의해 실시될 수 있다. 치료제는 동일한 경로에 의해 또는 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합의 제1 치료제가 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있으며, 조합의 다른 치료제가 경구로 투여될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어 모든 치료제가 경구로 투여될 수 있거나, 또는 모든 치료제가 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다. 조합 요법은 또한 다른 생물학적 활성 성분 및 비-약물 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선 치료)과 추가로 조합된 상기 기재된 바와 같은 치료제의 투여를 포함할 수 있다. 조합 요법이 비-약물 치료를 추가로 포함하는 경우에, 비-약물 치료는 치료제의 투여 및 비-약물 치료의 공동-작용으로부터 유익한 효과가 달성되는 한, 임의의 적합한 시간에 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우에, 유익한 효과는 비-약물 치료가 치료제의 투여로부터 아마도 수일 또는 짧지 않은 주간으로 떨어져 있는 경우에도 여전히 달성된다.

[1406] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 바람직한 측면의 모든 조합을 포함한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께, 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각각의 개별 요소는 그 자체의 독립적 실시양태인 것으로 이해된다. 게다가, 한 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하는 것으로 의도된다.

[1407] 제약 조성물 및 투여

[1408] 본 발명은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 (첨가제) 및/또는 희석제, 및 임의로 상기 기재된 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 제제화된, 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 중 1종 이상을 포함하는 제약상 허용되는 조성물을 또한 제공한다. 하기 상세하게 기재된 바와 같이, 본 발명의 제약 조성물은 하기의 적합화된 것들을 포함하여, 고체 또는 액체 형태로의 투여를 위해 구체적으로 제제화될 수 있다: (1) 경구 투여, 예를 들어, 드렌치 (수성 또는 비-수성 용액 또는 혼탁액), 정제, 예를 들어, 협죽, 설하 및 전신 흡수에 대해 표적화된 것, 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용을 위한 페이스트; (2) 비경구 투여 예를 들어, 멀균 용액 또는 혼탁액, 또는 지속 방출 제제로서의, 예를 들어, 피하, 근육내, 종양내, 정맥내 또는 경막외 주입; (3) 국소 적용, 예를 들어 피부에 적용되는 크림, 연고 또는 제어 방출 패치, 또는 스프레이; 또는 종양내로.

[1409] 어구 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 화합물을, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하는 것으로 본원에 사용된다.

[1410] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는 담체"는 대상 화합물을 한 기관 또는 신체 일부로부터 또 다른 기관 또는 신체 일부로 운반 또는 수송하는 것에 수반되는, 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조제 (예를 들어, 윤활제, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 또는 스테아르산아연, 또는 스테아르산), 또는 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 유해하지 않다는 관점에서 "허용되는" 것이어야 한다.

[1411] 본 발명의 제제는 경구, 종양내, 비강, 국소 (협죽 및 설하 포함), 직장, 질 및/또는 비경구 투여에 적합한 것을 포함한다. 제제는 편리하게는 단위 투여 형태로 제공될 수 있고, 제약 기술분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 환자 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 생성하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중, 이 양은 활성 성분의 약 0.1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30%의 범위일 것이다.

[1412] 특정 실시양태에서, 본 발명의 제제는 시클로렉스트린, 셀룰로스, 리포솜, 미셀 형성제, 예를 들어 담즙산, 및 중합체 담체, 예를 들어 폴리에스테르 및 폴리무수물로 이루어진 군으로부터 선택된 부형제; 및 본 발명의 화합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 언급된 제제는 본 발명의 화합물을 경구로 생체이용가능하게 한다.

[1413] 이들 제제 또는 조성물을 제조하는 방법은 본 발명의 화합물을 담체, 및 임의로, 1종 이상의 보조 성분과 화합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 본 발명의 화합물을 액체 담체, 또는 미분된 고체 담체, 또는 이

들 둘 다와 균일하고 친밀하게 회합되도록 하고, 이어서, 필요한 경우에, 생성물을 성형함으로써 제조된다.

- [1414] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 캡슐, 카쉐, 환제, 정제, 로렌지 (향미 베이스, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 사용), 분말, 과립의 형태로, 또는 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 혼탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀젼으로서, 또는 엘리시르 또는 시럽으로서, 또는 파스틸 (불활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 사용)로서 및/또는 구강 세정제 등으로서 존재할 수 있으며, 각각은 활성 성분으로서 미리 결정된 양의 본 발명의 화합물을 함유한다. 본 발명의 화합물은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.
- [1415] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 1종 이상의 화합물을 1종 이상의 제약상 허용되는 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 혼탁액 또는 에멀젼, 또는 사용 직전에 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말과 조합으로 포함하며, 이는 당, 알콜, 항산화제, 완충제, 정박테리아제, 제제를 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질, 또는 혼탁화제 또는 중점제를 함유할 수 있다.
- [1416] 일부 경우에, 약물의 효과를 지속시키기 위해, 피하, 종양내 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 혼탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 이어서, 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 좌우되며, 이는 또한 결정 크기 및 결정질 형태에 좌우될 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여되는 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히를 중에 약물을 용해 또는 혼탁시킴으로써 달성된다.
- [1417] 주사가능한 데포 형태는 생분해성 중합체 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드 중에서 대상 화합물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비, 및 사용되는 특정한 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사가능한 제제는 또한 약물을 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀젼 중에 포획시킴으로써 제조된다.
- [1418] 본 발명의 화합물이 인간 및 동물에게 제약으로서 투여되는 경우에, 이들은 그 자체로서 또는 예를 들어 제약상 허용되는 담체와 조합된 0.1 내지 99% (보다 바람직하게는, 10 내지 30%)의 활성 성분을 함유하는 제약 조성물로서 제공될 수 있다.
- [1419] 선택된 투여 경로와 상관없이, 적합한 수화 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 화합물, 및/또는 본 발명의 제약 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법에 의해 제약상 허용되는 투여 형태로 제제화된다.
- [1420] 본 발명의 제약 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은, 특정한 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하기에 효과적이며 환자에 대해 독성이 없는 활성 성분의 양이 수득되도록 변경될 수 있다.
- [1421] 선택된 투여량 수준은 사용된 본 발명의 특정한 화합물 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용할 특정한 화합물의 배출 또는 대사 속도, 흡수 속도 및 정도, 치료 지속기간, 사용된 특정한 화합물과 조합되어 사용된 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료할 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 유사 인자를 포함한 다양한 인자에 좌우될 것이다.
- [1422] 관련 기술분야의 통상의 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 요구되는 제약 조성물의 유효량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 제약 조성물에 사용되는 본 발명의 화합물의 용량을 목적하는 치료 효과를 달성하는데 요구되는 것보다 더 낮은 수준에서 출발하여 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.
- [1423] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 생성하는데 효과적인 최저 용량인 화합물의 양 일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 환자에 대한 본 발명의 화합물의 경우, 정맥내, 뇌실내 및 피하 용량은 1일에 체중 킬로그램당 약 0.01 내지 약 50 mg 범위일 것이다.
- [1424] 본 발명의 화합물을 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 화합물을 제약 제제 (조성물)로서 투여하는 것이 바람직하다.
- [1425] 정의

- [1426] 본원에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 단수에 대한 언급은 복수를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, 단수 형은 하나, 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.
- [1427] 달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 헤테로원자는 원자가를 만족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.
- [1428] 명세서 및 첨부된 청구범위 전반에 걸쳐, 주어진 화학식 또는 명칭은 이성질체가 존재하는 경우에 모든 입체 및 광학 이성질체 및 그의 라세미체를 포괄할 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명의 범주 내이다. C=C 이중 결합, C=N 이중 결합, 고리계 등의 많은 기하 이성질체가 화합물에 또한 존재할 수 있으며, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스- 및 트랜스- (또는 E- 및 Z-) 기하 이성질체가 기재되며, 이성질체들의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학 활성 형태는 라세미 형태의 분해에 의해 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 사용되는 모든 방법 및 도중에 제조된 중간체는 본 발명의 일부인 것으로 간주된다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 생성물이 제조되는 경우에, 이들은 통상적인 방법에 의해, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다. 방법 조건에 따라, 본 발명의 최종 생성물은 유리 (중성) 또는 염 형태로 수득된다. 이를 최종 생성물의 유리 형태 및 염 둘 다는 본 발명의 범주 내이다. 원하는 경우에, 화합물의 한 형태는 또 다른 형태로 전환될 수 있다. 유리 염기 또는 산은 염으로 전환될 수 있고; 염은 유리 화합물 또는 또 다른 염으로 전환될 수 있고; 본 발명의 이성질체 화합물들의 혼합물은 개별 이성질체로 분리될 수 있다. 본 발명의 화합물, 그의 유리 형태 및 염은, 수소 원자가 분자의 다른 부분으로 전위되고 결과적으로 분자의 원자들 사이의 화학 결합이 재배열된 다중 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체 형태는 존재할 수 있는 한, 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.
- [1429] 명료함을 위해 및 관련 기술분야의 표준 규정에 따라, 기호 는 구조의 코어/핵에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 제시하기 위해 화학식 및 표에 사용된다.
- [1430] 추가적으로, 명확성을 위해, 치환기가 2개의 문자 또는 기호 사이가 아닌 대시 (-)를 갖는 경우에; 이는 치환기에 대한 부착 지점을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어, -CONH₂는 탄소 원자를 통해 부착된다.
- [1431] 추가로, 명확성을 위해, 실선의 말단에 제시된 치환기가 존재하지 않는 경우에, 이는 결합에 연결된 메틸 (CH₃) 기가 존재함을 나타낸다.
- [1432] 추가적으로, 포스포로티오에이트 기는 로 그려질 수 있다
- [1433] 용어 "반대 이온"은 음으로 하전된 종 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 히드록시드, 아세테이트 및 술페이트, 또는 양으로 하전된 종 예컨대 나트륨 (Na⁺), 칼륨 (K⁺), 암모늄 (R_nNH_m⁺, 여기서 n=0-4이고, m=0-4임) 등을 나타내는데 사용된다.
- [1434] 용어 "전자 끄는 기" (EWG)는 그 자체를 향해 및 다른 결합된 원자로부터 멀어지도록 전자 밀도를 끄는, 결합을 분극화시키는 치환기를 지칭한다. EWG의 예는 CF₃, CF₂CF₃, CN, 할로겐, 할로알킬, NO₂, 술폰, 술폭시드, 에스테르, 술폰아미드, 카르복스아미드, 알콕시, 알콕시에테르, 알케닐, 알키닐, OH, C(O)알킬, CO₂H, 폐닐, 헤테로아릴, -O-폐닐, 및 -O-헤테로아릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. EWG의 바람직한 예는 CF₃, CF₂CF₃, CN, 할로겐, SO₂(C₁₋₄ 알킬), CONH(C₁₋₄ 알킬), CON(C₁₋₄ 알킬)₂, 및 헤테로아릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. EWG의 보다 바람직한 예는 CF₃ 및 CN을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [1435] 본원에 사용된 용어 "아민 보호기"는 에스테르 환원제, 이치환된 히드라진, R₄-M 및 R₇-M, 친핵체, 히드라진 환원제, 활성화제, 강염기, 장애 아민 염기 및 고리화제에 대해 안정한, 아민 기의 보호를 위한 유기 합성 기술분야에 공지된 임의의 기를 의미한다. 이를 기준에 적합한 이러한 아민 보호기는 문헌 [Wuts, P. G. M. and Greene, T.W. Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007) 및 The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, New York (1981)]에 열거된 것을 포함하고, 그의 개

시내용은 본원에 참조로 포함된다. 아민 보호기의 예는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: (1) 아실 유형 예컨대 포르밀, 트리플루오로아세틸, 프탈릴, 및 p-톨루엔술포닐; (2) 방향족 카르바메이트 유형 예컨대 벤질옥시카르보닐 (Cbz) 및 치환된 벤질옥시카르보닐, 1-(p-비페닐)-1-메틸에톡시카르보닐, 및 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc); (3) 지방족 카르바메이트 유형 예컨대 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 에톡시카르보닐, 디이소프로필메톡시카르보닐, 및 알릴옥시카르보닐; (4) 시클릭 알킬 카르바메이트 유형 예컨대 시클로펜틸옥시카르보닐 및 아다만틸옥시카르보닐; (5) 알킬 유형 예컨대 트리페닐메틸 및 벤질; (6) 트리알킬실란 예컨대 트리메틸실란; (7) 티올 함유 유형 예컨대 폐닐티오카르보닐 및 디티아숙시노일; 및 (8) 알킬 유형 예컨대 트리페닐메틸, 메틸, 및 벤질; 및 치환된 알킬 유형 예컨대 2,2,2-트리클로로에틸, 2-페닐에틸, 및 t-부틸; 및 트리알킬실란 유형 예컨대 트리메틸실란.

[1436] 본원에 언급된 용어 "치환된"은, 정상 원자가가 유지되고 치환이 안정한 화합물을 생성하는 것을 조건으로, 적어도 1개의 수소 원자가 비-수소 기로 대체된 것을 의미한다. 본원에 사용된 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합 (예를 들어, C=C, C=N, 또는 N=N)이다.

[1437] 본 발명의 화합물 상에 질소 원자 (예를 들어, 아민)가 존재하는 경우에, 이들은 산화제 (예를 들어, mCPBA 및/또는 과산화수소)로의 처리에 의해 N-옥시드로 전환되어 본 발명의 다른 화합물을 제공할 수 있다. 따라서, 제시되고 청구된 질소 원자는 제시된 질소 및 그의 N-옥시드 ($N \rightarrow O$) 유도체 둘 다를 포함하는 것으로 간주된다.

[1438] 임의의 가변기가 화합물에 대한 임의의 구성성분 또는 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 각 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어 기가 0-3개의 R로 치환된 것으로 제시된 경우에, 상기 기는 임의로 3개 이하의 R 기로 치환될 수 있고, 각 경우에 R은 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용 가능하다.

[1439] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 제시된 경우에, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합된 원자를 나타내지 않으면서 이러한 치환기가 열거된 경우에, 이러한 치환기는 이러한 치환기 내의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용 가능하다.

[1440] 본 발명은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 수소의 동위원소는 1H (수소), 2H (중수소) 및 3H (삼중수소)로 나타낼 수 있다. 이들은 또한 통상적으로 중수소에 대해 D 및 삼중수소에 대해 T로 나타낸다. 본 출원에서, CD_3 은 수소 원자 모두가 중수소인 메틸 기를 나타낸다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 이용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다.

[1441] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 기 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 및 산성 기 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비-독성 염은 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술팜산, 인산 및 질산으로부터 유도된 것; 및 유기 산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 폐닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세토시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산 및 이세티온산 등으로부터 제조된 염을 포함한다.

[1442] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 둘의 혼합물 중에서 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로, 비수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition,

Allen, L. V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, London, UK (2012)]에서 발견되며, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[1443] 또한, 화학식 I의 화합물은 전구약물 형태를 가질 수 있다. 생체내에서 전환되어 생물활성제 (즉, 화학식 I의 화합물)를 제공할 임의의 화합물은 본 발명의 범주 및 취지 내의 전구약물이다. 전구약물의 다양한 형태는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 전구약물 유도체의 예에 대해서는 하기를 참조한다:

[1444] a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

[1445] b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);

[1446] c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);

[1447] d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988);

[1448] e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984); 및

[1449] f) Rautio, J (Editor). Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol 47, Wiley-VCH, 2011.

[1450] 카르복시 기를 함유하는 화합물은 신체 내에서 가수분해되어 화학식 I의 화합물을 그 자체로 생성시킴으로써 전구약물로서 기능하는 생리학상 가수분해성 에스테르를 형성할 수 있다. 가수분해는 다수의 경우에서 주로 소화효소의 영향 하에 일어나기 때문에, 이러한 전구약물은 바람직하게는 경구로 투여된다. 비경구 투여는 에스테르가 그 자체로 활성인 경우에, 또는 가수분해가 혈액 내에서 일어나는 경우에 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 생리학상 가수분해성 에스테르의 예는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬벤질, 4-메톡시벤질, 인다닐, 프탈릴, 메톡시메틸, C₁₋₆ 알카노일옥시-C₁₋₆알킬 (예를 들어, 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸 또는 프로피오닐옥시메틸), C₁₋₆알콕시카르보닐옥시-C₁₋₆알킬 (예를 들어, 메톡시카르보닐-옥시메틸 또는 에톡시카르보닐옥시메틸, 글리실옥시메틸, 폐닐글리실옥시메틸, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)-메틸), 및 예를 들어, 폐니실린 및 세팔로스포린 기술분야에서 사용되는 다른 널리 공지된 생리학상 가수분해성 에스테르를 포함한다. 이러한 에스테르는 관련 기술분야에 공지된 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다.

[1451] 전구약물의 제조는 관련 기술분야에 널리 공지되고, 예를 들어 문헌 [King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2nd edition, reproduced, 2006); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, 3rd edition, Academic Press, San Diego, CA (2008)]에 기재되어 있다.

[1452] 용어 "용매화물"은 유기 또는 무기에 관계 없이, 본 발명의 화합물과 1개 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. 용매화물 중의 용매 분자는 규칙적 배열 및/또는 비-규칙적 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자를 포함할 수 있다. "용매화물"은 용액 상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 및 이소프로판올레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용매화 방법은 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[1453] 본원에 사용된 용어 "환자"는 본 발명의 방법에 의해 치료될 유기체를 지칭한다. 이러한 유기체는 바람직하게는 포유동물 (예를 들어, 뮤린, 원숭이, 말, 소, 돼지, 개, 고양이 등)을 포함하나, 이에 제한되지는 않으며, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.

[1454] 본원에 사용된 용어 "유효량"은, 예를 들어 연구원 또는 임상의에 의해 추구되는 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출할 약물 또는 제약 작용제, 즉 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 추가로, 용어 "치료 유효량"은 이러한 양을 제공받지 않은 상응하는 대상체와 비교하여, 질환, 장애 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 호전, 또는 질환 또는 장애의 진행 속도의 감소를 유발하는 임의의 양을 의미한다. 유효량은 1회 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있으며, 특정한 제제화 또는 투여 경로로 제한하는

것으로 의도되지는 않는다. 상기 용어는 또한 정상적인 생리학적 기능을 증진시키기에 효과적인 양을 그의 범주 내에 포함한다.

[1455] 본원에서 사용된 용어 "치료하는"은 예를 들어 상태, 질환, 장애 등의 개선을 초래하는 경감, 감소, 조절, 호전 또는 제거, 또는 그의 증상의 호전의 임의의 효과를 포함한다.

[1456] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물"은 조성물을 특히 생체내 또는 생체외 진단 또는 치료 용도에 적합하게 하는 불활성 또는 활성인 담체와 활성제의 조합을 지칭한다.

[1457] 염기의 예는 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨) 수산화물, 알칼리 토금속 (예를 들어, 마그네슘), 수산화물, 암모니아, 및 화학식 NW_4^+ 의 화합물 (여기서 W는 C₁₋₄ 알킬임) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[1458] 치료 용도의 경우, 본 발명의 화합물의 염은 제약상 허용되는 것으로 고려된다. 그러나, 제약상 허용되지 않는 산 및 염기의 염은 또한 예를 들어 제약상 허용되는 화합물의 제조 또는 정제에서 용도를 찾을 수 있다.

[1459] 제조 방법

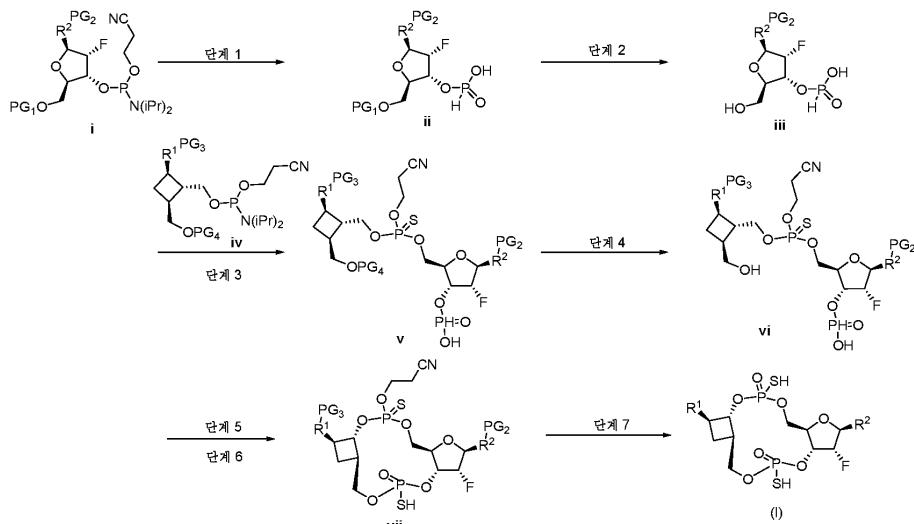
[1460] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같은 그에 대한 변형을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 방법을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 인용되는 모든 참고문헌은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[1461] 본 발명의 화합물은 본 섹션에 기재된 반응 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 반응은 사용되는 시약 및 물질에 적절하고 변환을 실시하기에 적합한 용매 중에서 수행된다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 설명에서 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건은 그 반응을 위한 표준 조건이 되도록 선택되며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인지되어야 하는 것으로 이해되어야 한다. 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기는 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것이 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 이러한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이며, 따라서 대안적 방법이 사용되어야 한다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나, 또는 하나의 특정한 공정 반응식을 또 다른 공정 반응식에 비해 선택하는 것에 대한 판단을 필요로 할 것이다. 또한, 이 분야의 임의의 합성 경로의 계획에서 또 다른 주요 고려사항은, 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호를 위해 사용되는 보호기의 신중한 선택임이 인지될 것이다. 숙련된 진료의에게 많은 대안을 기재하는 권위있는 설명은 문헌 [Greene and Wuts Protective Groups In Organic Synthesis, Fourth Edition, Wiley and Sons, 2007)]이다.

[1462] 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식에 예시된 방법을 참조하여 제조될 수 있다. 그에 제시된 바와 같이, 최종 생성물은 화학식 (I)-(III)과 동일한 구조 화학식을 갖는 화합물이다. 화학식 (I)-(III)의 임의의 화합물은 적절한 치환을 갖는 시약의 적합한 선택에 의해 반응식에 의해 제조될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 용매, 온도, 압력, 및 다른 반응 조건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 제조된다. 화합물의 구성성분은 여기에 또는 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같다.

[1463]

반응식 1



[1464]

[1465]

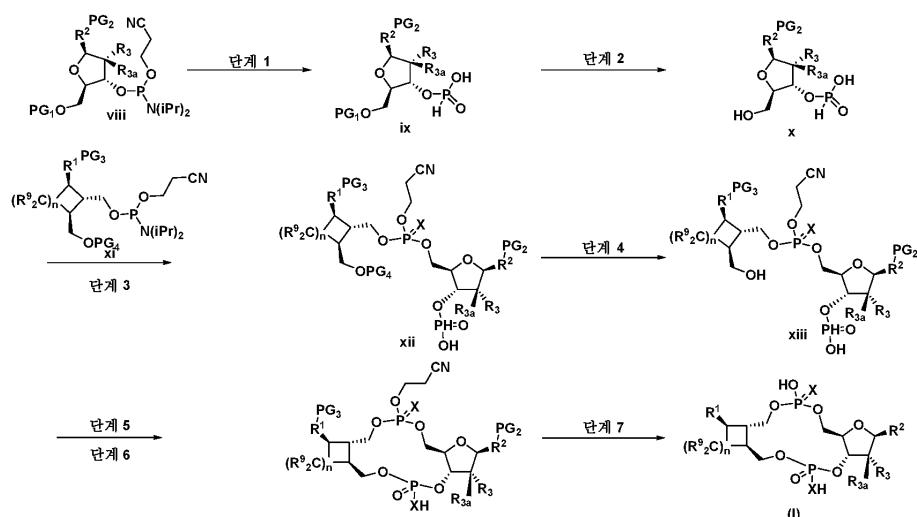
본 개시내용의 실시예의 제조 방법은 반응식 1에 기재된다. 방법은 2'-F 리보-뉴클레오시드 (i)에서 출발하며, 여기서 핵염기 (R^1 또는 R^2)는 예컨대 벤조일 기로 적절하게 보호하고 (PG_2 또는 PG_3), 5'-히드록시 기는 예컨대 DMTr 에테르로 적절하게 보호하고 (PG_1), 3'-위치는 포스포르아미다이트 관능기이다. 단계 1에서, 적절한 시약 예컨대 피리딘 트리플루오로아세테이트에 이어서 부틸아민으로 처리하여 H-포스포네이트 (ii)를 수득한다. 산성 조건 ($PG_1 = DMTr$) 하에, 단계 2에서 5'-OH 보호기를 후속 제거하여 화학식 iii의 화합물을 수득한다. 생성된 화학식 iii의 화합물은 단계 3에서 완전히 보호된 포스포르아미다이트 (iv)와 반응한 다음, 즉시 예를 들어 DTT로 황화시켜 화학식 v의 화합물을 수득할 수 있다. 적절한 조건 (예를 들어 $PG_4 = TBDPS$ 인 경우 트리메틸아민 트리히드로플루오라이드) 하에, 단계 4에서 제2 리보-뉴클레오시드로부터 보호기를 제거하여 화학식 vi의 화합물을 수득한다. 화합물 vi은 단계 5에서의 적절한 고리화 시약 예컨대 DMOCP로 처리한 다음, 단계 6에서의 황화 시약 예컨대 3H-1,2-벤조디티올-3-온으로 즉시 처리하여 화학식 vii의 화합물을 수득한다. 화학식 vii의 화합물은 적절한 시약, 예를 들어 $NH_4OH/MeOH$ 로 처리하여 시아노에틸 보호기 및 핵염기의 보호기를 제거하여 (예를 들어, PG_2 및 PG_3 = 벤조일인 경우) 화학식 (I)의 화합물을 수득할 수 있다.

[1466]

추가의 본 발명의 실시예는 반응식 2에 따라 제조할 수 있다.

[1467]

반응식 2



[1468]

[1469]

방법은 적절하게 치환된 시클로알킬 또는 리보-뉴클레오시드 (viii)에서 출발하며, 여기서 핵염기 (R^1 또는 R^2)

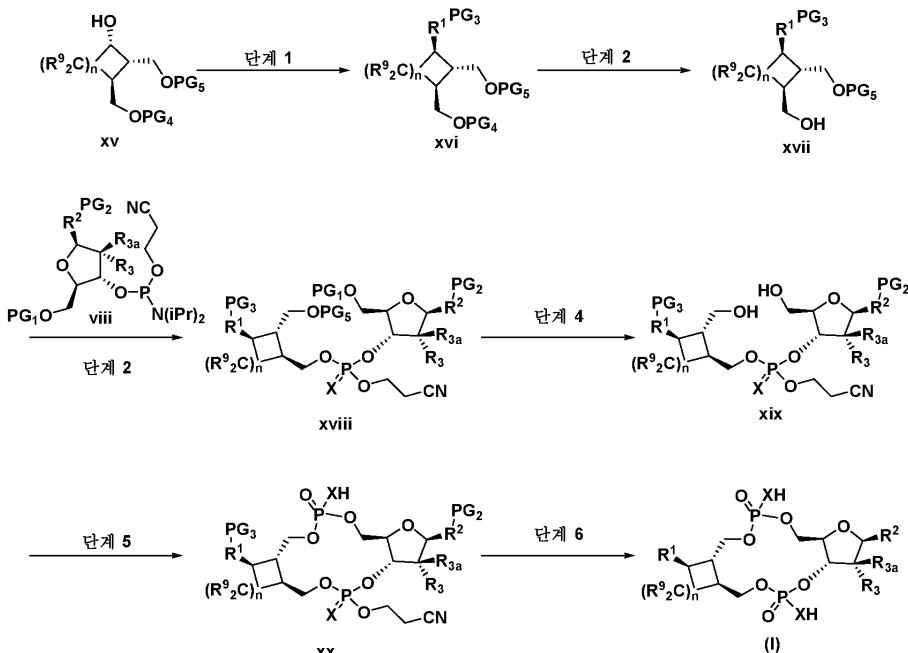
는 예컨대 벤조일 기로 적절하게 보호하고 (PG_2 또는 PG_3), 5'-하드록시 기는 예컨대 DMTr 에테르로 적절하게 보호하고 (PG_1), 3'-위치는 포스포르아미다이트 관능기이다. 단계 1에서, 적절한 시약 예컨대 피리딘 트리플루오로아세테이트에 이어서 부틸아민으로 처리하여 H-포스포네이트 (x)를 수득한다. 산성 조건 ($\text{PG}_1 = \text{DMTr}$) 하에, 단계 2에서 5'-OH 보호기를 후속 제거하여 화학식 x의 화합물을 수득한다. 생성된 화학식 x의 화합물은 단계 3에서 완전히 보호된 포스포르아미다이트 (xi)과 반응한 다음, 예를 들어 t-부틸히드로페옥시드 ($X = 0$)로 산화시키거나 또는 예를 들어 DDTT ($X = S$)로 황화시켜 화학식 xii의 화합물을 수득할 수 있다. 적절한 조건 (예를 들어 $\text{PG}_4 = \text{TBDPS}$ 인 경우 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드) 하에, 단계 4에서 xii로부터 보호기를 제거하여 화학식 xiii의 화합물을 수득한다. 화합물 xiii을 단계 5에서 적절한 고리화 시약 예컨대 DMOCP로 처리한 다음, 단계 6에서 예를 들어 t-부틸히드로페옥시드 ($X = 0$)로 산화시키거나 또는 예를 들어 DDTT ($X = S$)로 황화시켜 화학식 xiv의 화합물을 수득한다. 화학식 xiv의 화합물은 적절한 시약, 예를 들어 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$ 로 처리하여 핵염기의 잔여 보호기 (PG_2 및 PG_3 = 벤조일)를 제거하여 화학식 (I)의 화합물을 수득할 수 있다.

[1470]

본 개시내용의 실시예의 제조를 위한 추가의 방법은 반응식 3에 기재된다.

[1471]

반응식 3



[1472]

[1473]

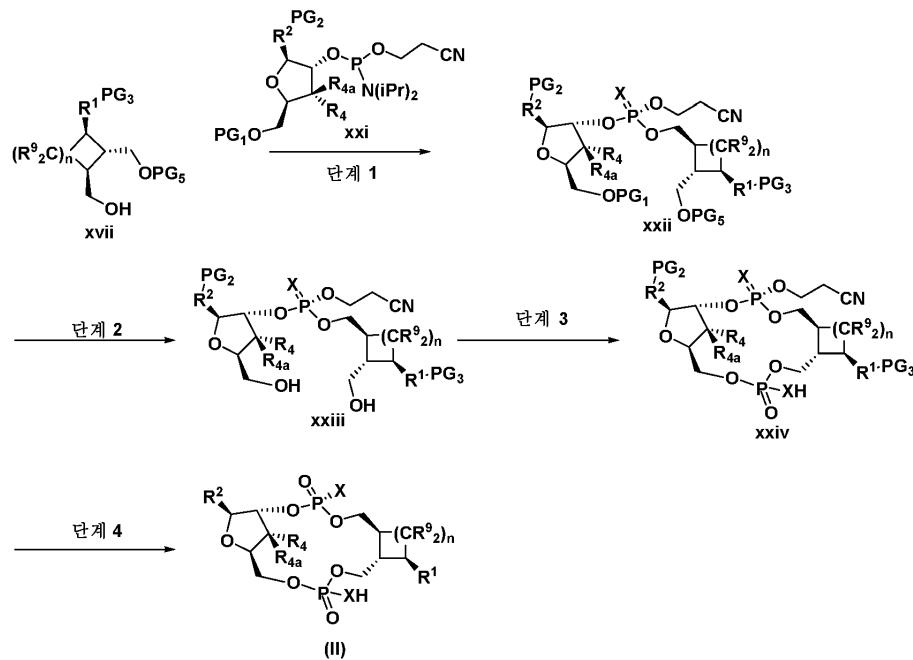
화학식 XVI의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다수의 방법을 통해 화학식 XV의 적절하게 보호된 화합물로부터 제조할 수 있다. 예를 들어, 미크로부 조건 하에 적절한 헤테로시클릭 화합물로 XV (여기서 $\text{PG}_5 = \text{트리틸}$ 및 $\text{PG}_4 = \text{Ac}$)를 처리하여 화학식 XVI의 화합물을 수득한다. 예를 들어 $\text{PG}_4 = \text{Ac}$ 인 경우, 1개의 보호기의 선택 제거는 다수의 조건 하에, 예를 들어 암모니아 또는 MeMgCl 로 처리함으로써 달성하여 화학식 XVII의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 XVII의 화합물과 적절하게 보호된 포스포르아미다이트 (VIII)를 커플링한 다음, 예를 들어 t-부틸히드로페옥시드 ($X = 0$)로 산화시키거나 또는 예를 들어 DDTT ($X = S$)로 황화시켜 화학식 XVIII의 화합물을 수득한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 조건 하에 (예를 들어 TFA에 의해), 보호기 (예를 들어 $\text{PG}_5 = \text{트리틸}$ 또는 TBDPS , $\text{PG}_1 = \text{DMTr}$)를 후속 제거하여 화학식 XIX의 화합물을 수득한다. 화학식 XIX의 화합물의 마크로고리화는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다수의 방법으로 달성할 수 있다. 예를 들어, 디페닐 포스파이트로 처리한 다음, 예를 들어 t-부틸히드로페옥시드 ($X = 0$)로 산화시키거나 또는 예를 들어 DDTT ($X = S$)로 황화시켜 화학식 XX의 화합물을 수득한다. 모든 나머지 보호기를 제거하여 화학식 (I)의 화합물을 수득한다.

[1474]

본 개시내용의 실시예의 제조를 위한 추가의 방법은 반응식 4에 기재된다.

[1475]

반응식 4



[1476]

[1477]

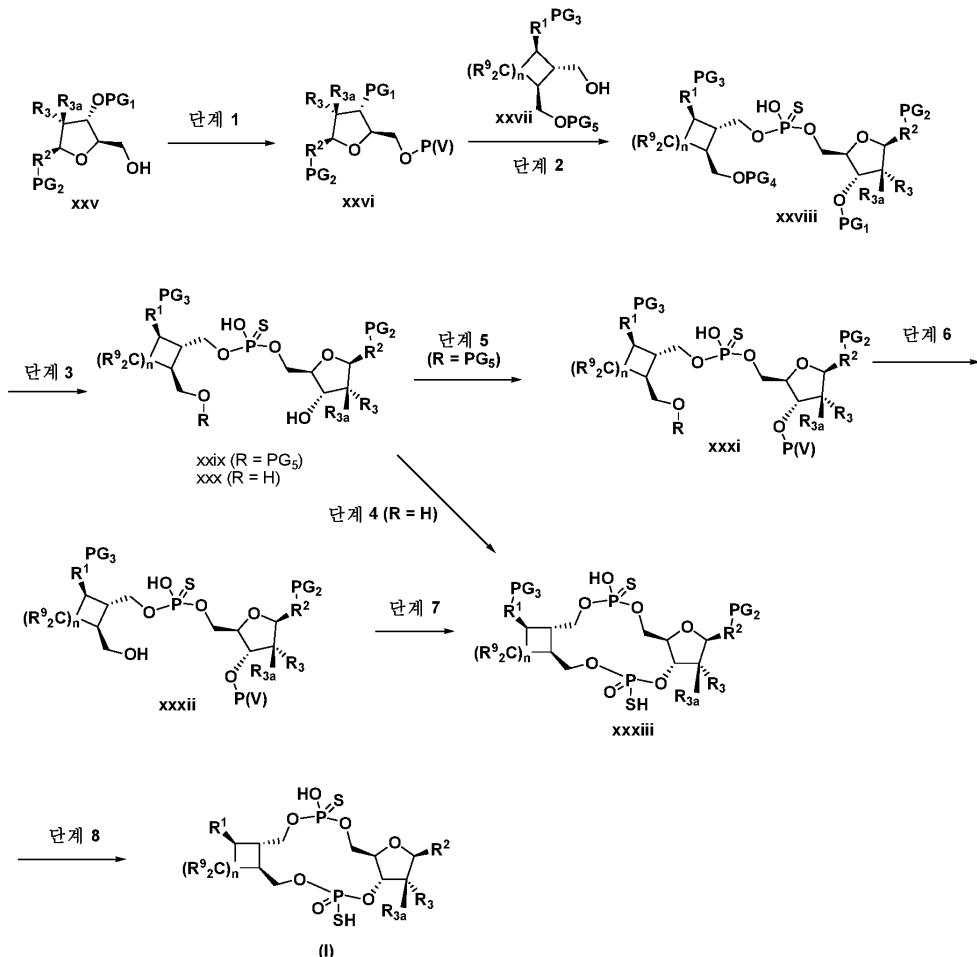
화학식 xvii의 화합물의 반응은 또한 화학식 xxii의 포스포르아미다이트와 함께 수행한 다음, 예를 들어 t-부틸 히드로페옥시드 (X = O)로 산화시키거나 또는 예를 들어 DDTT (X = S)로 황화시켜 화학식 xxiii의 화합물을 수득할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 조건 하에 (예를 들어 TFA에 의해), 보호기 (예를 들어 PG₅ = 트리틸 또는 TBS, PG₁ = DMTr)를 후속 제거하여 화학식 xxiii의 화합물을 수득한다. 화학식 xxiii의 화합물의 마크로고리화는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다수의 방법으로 달성할 수 있다. 예를 들어, 디페닐 포스파이트로 처리한 다음, 예를 들어 t-부틸히드로페옥시드 (X = O)로 산화시키거나 또는 예를 들어 DDTT (X = S)로 황화시켜 화학식 xxiv의 화합물을 수득한다. 모든 나머지 보호기를 제거하여 화학식 (II)의 화합물을 수득한다.

[1478]

대안적으로, 본 개시내용의 실시예의 제조를 위한 추가의 방법은 반응식 5에 기재된다.

[1479]

반응식 5



[1480]

[1481]

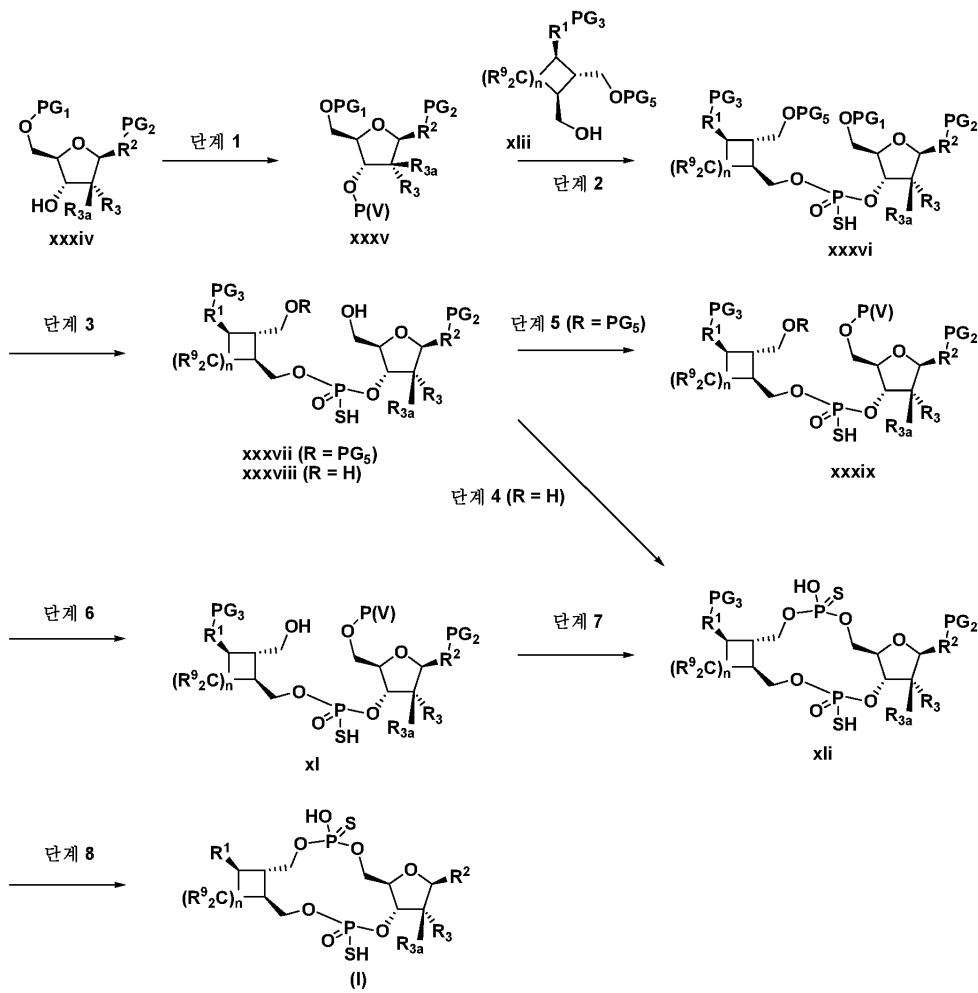
방법은 적절하게 치환된 천연 또는 변형된 뉴클레오시드 (xxv)로부터 출발하며, 여기서 핵염기 (R^2)는 예컨대 벤조일 기로 적절하게 보호한다 (PG = 보호기). 단계 1에서, 적절한 염기 (예를 들어 DBU)에서, 적절한 용매 (예컨대 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드)에서, 적절한 유기인 (V) 시약, 예를 들어 표 1에 열거된 것 중 하나로 xxv를 처리하여 화학식 xxvi의 화합물을 수득한다. 단계 2에서 염기 (예를 들어 DBU)의 존재 하에 적절한 용매 (예를 들어 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드)에서 적절하게 보호된 알콜 (예를 들어 xxvii)로 처리하여 화학식 xxviii의 화합물을 수득한다. 단계 3에서, 1개 또는 둘 다의 보호기 (PG₁ 및 PG₅)는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 조건 하에 제거하여 알콜 (xxix) 또는 디올 (xxx)을 수득할 수 있다. 적절한 염기 (예를 들어 DBU)에서, 적절한 용매 (예컨대 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드)에서, 적절한 유기인 (V) 시약, 예를 들어 표 1에 열거된 것 중의 하나로 화학식 xxx의 화합물을 처리하여 화학식 xxxiii의 화합물을 수득할 수 있다. 대안적으로, 적절한 염기 (예를 들어 DBU)에서, 적절한 용매 (예컨대 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드)에서, 적절한 유기인 (V) 시약, 예를 들어 표 1에 열거된 것 중 하나로 화학식 xxix의 화합물을 처리하여 화학식 xxxi의 화합물을 수득할 수 있다. 단계 6에서, 보호기 (R = PG₅)는 제거하여 알콜 xxxii를 수득한다. 필요한 경우, 나머지 보호기를 제거하여 화학식 (I)의 화합물을 수득한다.

[1482]

본 개시내용의 실시예의 제조를 위한 추가의 방법은 반응식 6에 기재된다.

[1483]

반응식 6



[1484]

[1485]

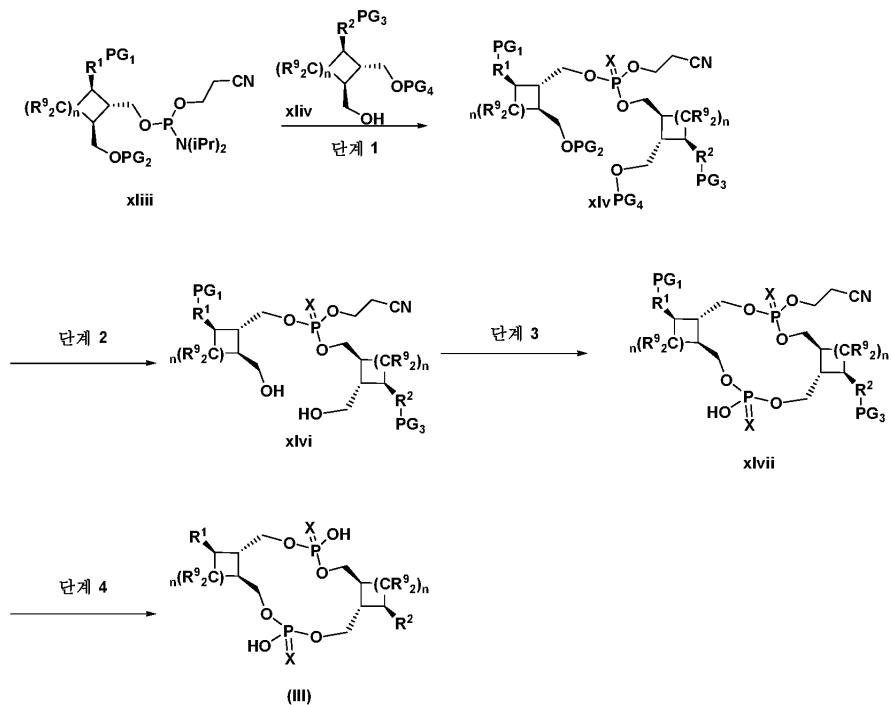
방법은 적절하게 치환된 천연 또는 변형된 뉴클레오시드 (XXXIV)에서 출발하며, 여기서 핵염기 (R^2)는 예컨대 벤조일 기로 적절하게 보호한다 (PG = 보호기). 단계 1에서, 적절한 염기 (예를 들어 DBU)에서, 적절한 용매 (예컨대 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드)에서, 적절한 유기인 (V) 시약, 예를 들어 표 1에 열거된 것 중 하나로 XXXIV를 처리하여 화학식 XXXV의 화합물을 수득한다. 단계 2에서 염기 (예를 들어 DBU)의 존재 하에 적절한 용매 (예를 들어 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드)에서 적절하게 보호된 알콜 (예를 들어 xlii)로 처리하여 화학식 XXXVI의 화합물을 수득한다. 단계 3에서, 1개 또는 둘 다의 보호기 (PG_1 및 PG_5)는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 조건 하에 제거하여 알콜 (XXXVII) 또는 디올 (XXXVIII)을 수득할 수 있다. 적절한 염기 (예를 들어 DBU)에서, 적절한 용매 (예컨대 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드)에서, 적절한 유기인 (V) 시약, 예를 들어 표 1에 열거된 것 중 하나로 화학식 XXXVIII의 화합물을 처리하여 화학식 XLI의 화합물을 수득할 수 있다. 대안적으로, 적절한 염기 (예를 들어 DBU)에 의해, 적절한 용매 (예컨대 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드)에서, 적절한 유기인 (V) 시약, 예를 들어 표 1에 열거된 것 중 하나로 화학식 XXXVII의 화합물을 처리하여 화학식 XXXIX의 화합물을 수득할 수 있다. 단계 6에서, 보호기 ($R = PG_5$)는 제거하여 알콜 XLI를 수득할 수 있다. 단계 7에서, 적절한 염기 (예를 들어 DBU)에 의해 XLI를 처리하여 화학식 XLI의 화합물을 수득한다. 필요한 경우, 나머지 보호기를 제거하여 화학식 (I)의 화합물을 수득한다.

[1486]

본 개시내용의 실시예의 제조를 위한 추가의 방법은 반응식 7에 기재된다.

[1487]

반응식 7



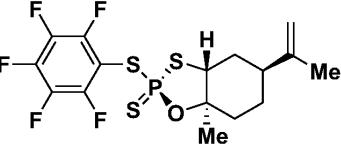
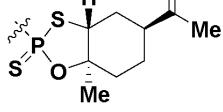
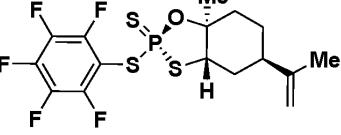
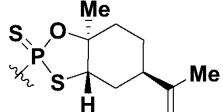
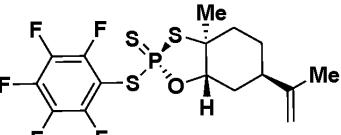
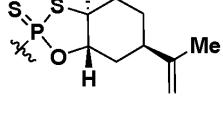
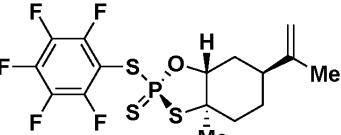
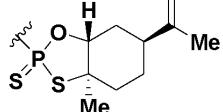
[1488]

[1489]

방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 제조된 적절하게 보호된 포스포르아미다이트 (xliii)에서 출발한다. 화학식 xliii의 화합물과 적절하게 보호된 알콜 (xliv)을 커플링한 다음, 예를 들어 t-부틸히드로페옥시드 ($X = O$)로 산화시키거나 또는 예를 들어 DDTT ($X = S$)로 황화시켜 화학식 xv의 화합물을 수득한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 조건 하에 (예를 들어 TFA에 의해), 보호기 (예를 들어 PG_4 = 트리틸 또는 TBDPS, PG_2 = DMTr)를 후속 제거하여 화학식 xlvi의 화합물을 수득한다. 화학식 xlvi의 화합물의 마크로고리화는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다수의 방법으로 달성할 수 있다. 예를 들어, 디페닐 포스파이트로 처리한 다음, 예를 들어 t-부틸히드로페옥시드 ($X = O$)로 산화시키거나 또는 예를 들어 DDTT ($X = S$)로 황화시켜 화학식 xviii의 화합물을 수득한다. 모든 나머지 보호기를 제거하여 화학식 (III)의 화합물을 수득한다.

[1490]

표 1. 유기인 시약 및 상응하는 -P(V) 기

유기인 (V) 시약	-P(V)
 시약-1	
 시약-2	
 시약-3	
 시약-4	

[1491]

실시예

[1492]

본 발명은 하기 실시예에서 추가로 정의된다. 실시예는 단지 예시로서 주어진 것으로 이해되어야 한다. 상기 논의 및 실시예로부터, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 필수적인 특징을 확인할 수 있으며, 본 개시내용의 취지 및 범주에서 벗어나지 않으면서, 본 발명을 다양한 용도 및 조건에 적합하도록 다양하게 변화 및 변형시킬 수 있다. 그 결과, 본 발명은 하기 본원에 제시된 예시적인 예에 의해 제한되지 않고, 오히려 본원에 첨부된 청구범위에 의해 규정된다.

[1493]

약어

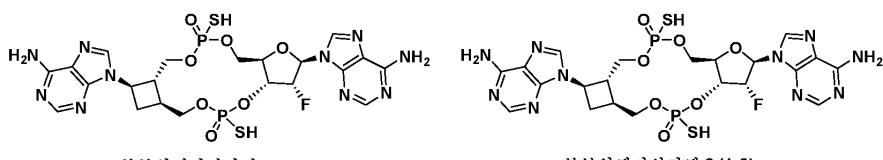
[1495] 하기 약어가 하기 실시에 섹션 및 본원 다른 곳에서 사용될 수 있다.

약어	정식 명칭
Ac	아세틸
ACN	아세토니트릴
aq.	수성
DCM	디클로로메탄
DDTT	((디메틸아미노-메틸리텐)아미노)-3H-1,2,4-디티아졸린-3-티온
DMSO	디메틸 솔咎시드
DMOCP	2-클로로-5,5-디메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 옥시드
DMTr	4,4'-디메톡시트리틸
EtOAc	에틸 아세테이트
Et ₃ N 또는 TEA	트리에틸아민
EtOH	에탄올
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
iPr	이소프로필
MeOH	메탄올
RT	실온
포화. 또는 포화'd	포화
TBDPS	tert-부틸디페닐실릴
TBS	t부틸디메틸실릴
TFA	트리플루오로아세트산
t _R	체류 시간
Trt	트리틸

[1496]

[1497]

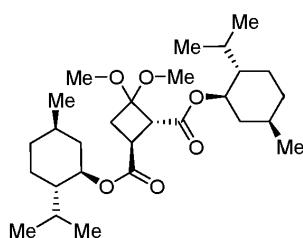
(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-12-히드록시-3-술파닐-12-술파닐리덴-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3-온



[1499]

[1500]

중간체 1A의 제조:

**1A**

[1501]

[1502]

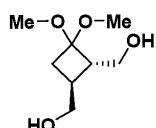
톨루엔 (64 mL) 중 비스((1R,2S,5R)-2-아이소프로필-5-메틸시클로헥실) 푸마레이트 (5 g, 12.7 mmol)의 -78°C 용액에 질소 하에 디에틸알루미늄 클로라이드 (25 mL, 25 mmol)를 적가하였다. 반응물을 -78°C에서 10분 동안 교반한 다음, 1,1-디메톡시에텐 (1.3 mL, 14 mmol)을 첨가하고, 반응물을 추가로 10분 동안 교반하였다. 반응물을 1 mL 메탄올 및 15% 수성 수산화나트륨 1 mL의 적가로 켄칭하였다. 메탄올 (2.5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물에 황산마그네슘 1 g을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼탁액을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 120 g의 실리카 젤 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (20분 구배, 헥산 중 0-10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제한 다음, 95:5 메탄올:물로부터 재결정화하여 중간체 1A (5.6 g, 91%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1503]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.85 – 4.66 (m, 2H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 3.36 – 3.28 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.61 (dd, J=11.9, 10.7 Hz, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 3H), 1.62 – 1.34 (m, 8H), 1.12 – 0.84 (m, 18H), 0.80 – 0.75 (m, 6H).

[1504]

중간체 1B의 제조:

**1B**

[1505]

[1506]

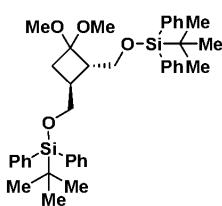
THF (88 mL) 중 중간체 1A (17 g, 35.4 mmol)의 0°C 용액에 수소화알루미늄리튬 (2.0 g, 53.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 천천히 가온한 다음, 55°C에서 5시간 동안 가열한 다음, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 5 mL 물, 5 mL 15% 수성 NaOH로 켄칭하고, 실온으로 천천히 가온하고, 10분 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 10 g MgSO₄를 첨가하고, 교반을 10분 동안 계속하였다. 이어서, 이를 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 물질을 헥산 200 mL 중에 용해시키고, 물 (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 수성 추출물을 황산암모늄으로 포화시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 125 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 1B (3.7 g, 60%)를 투명한 무색 오일로서 수득하였다.

[1507]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 3.84 – 3.71 (m, 3H), 3.56 (dd, J=10.4, 8.3 Hz, 1H), 3.21 (d, J=2.2 Hz, 6H), 2.49 – 2.24 (m, 2H), 2.23 – 1.95 (m, 2H), 1.72 (ddd, J=12.4, 7.6, 1.0 Hz, 2H).

[1508]

중간체 1C의 제조

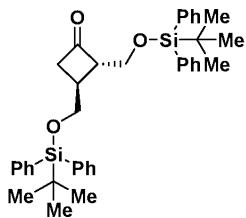
**1C**

[1509]

[1510] DCM (28 mL) 중 용액 중간체 1B (1 g, 5.7 mmol) 및 이미다졸 (0.97 g, 14 mmol)에 실온에서 tert-부틸클로로디페닐실란 (3 mL, 11.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 및 50% 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 80 g의 실리카 젤 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (20분 구배, 헥산 중 0-10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 중간체 1C (3.7 g, 100%)를 투명한 무색 오일로서 수득하였다.

[1511] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.74 - 7.62 (m, 8H), 7.45 - 7.32 (m, 12H), 3.88 (dd, $J=10.3$, 8.4 Hz, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 3H), 3.20 (d, $J=8.8$ Hz, 6H), 2.51 - 2.45 (m, 1H), 2.25 (dd, $J=11.7$, 8.8 Hz, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.03 (d, $J=4.2$ Hz, 18H).

[1512] 중간체 1D의 제조:



1D

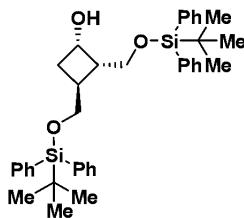
[1513]

[1514] 아세톤 28 mL 중 중간체 1C (3.6 g, 5.5 mmol) 및 토스산 (0.10 g, 0.55 mmol)의 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 혼합물을 EtOAc 사이에 분배하고, 물, 유기 층을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 80 g의 실리카 젤 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (20분 구배, 헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 중간체 1D (3.3 g, 97%)를 투명한 무색 오일로서 수득하였다.

[1515]

^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.69 - 7.63 (m, 8H), 7.47 - 7.35 (m, 12H), 3.99 (dd, $J=10.6$, 4.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.71 (dd, $J=10.6$, 3.8 Hz, 1H), 3.34 - 3.28 (m, 1H), 3.04 - 2.80 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 1H), 1.10 - 0.98 (m, 18H).

[1516] 중간체 1E의 제조:



1E

[1517]

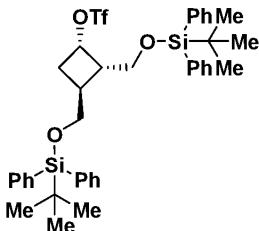
[1518] THF 27 mL 중 중간체 1D (3.3 g, 5.4 mmol)의 -78°C 용액에 질소 하에 L-셀렉트리드 (5.9 mL, 5.9 mmol)를 적가하였다. 반응물을 -78°C 에서 20분 동안 교반한 다음, 물로 천천히 켄칭하였다. 과산화수소 (0.55 mL, 5.4 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 50% 수성 중탄산나트륨을 첨가하고, 이를 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (황산나트륨)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 80 g의 실리카 젤 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (15분 구배, 헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 중간체 1E (2.38 g, 73%)를 투명한 무색 오일로서 수득하였다.

[1519]

^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.79 - 7.54 (m, 8H), 7.48 - 7.28 (m, 12H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 3.19 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.53 (br s, 1H), 2.38 (dquin, $J=10.4$, 5.3 Hz, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.16 - 2.12 (m, 1H), 1.11 - 1.08 (m, 9H), 1.05 - 1.04 (s, 9H).

[1520]

중간체 1F의 제조:

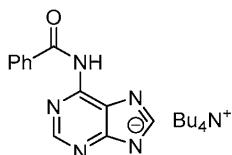
**1F**

[1521]

디클로로메탄 2 mL 중 중간체 1E (0.38 g, 0.62 mmol) 및 피리딘 (0.08 mL, 0.94 mmol)의 0°C 용액에 디클로로메탄 1 mL 중 트리플산 무수물 (0.13 mL, 0.75 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 빙수로 켄칭하고, 디클로로메탄 10 mL로 희석하였다. 용액을 5% 수성 중황산나트륨 5 mL로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 중간체 1F를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1523]

중간체 1G의 제조:

**1G**

[1524]

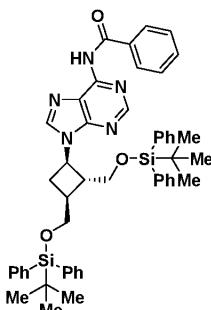
DCM (41.8 mL) 중 N-(9H-퓨린-6-일)벤즈아미드 (2 g, 8.36 mmol)의 혼탁액에 실온에서 테트라부틸암모늄 히드록시드 (40% 수성) (5.45 mL, 8.36 mmol)를 첨가하였다. 5분 후, 반응물을 혼탁한 용액이 되었다. 용매를 진공 하에 제거하고, 생성된 물질을 톨루엔 및 30 mL의 EtOAc와 함께 2 x 30 mL 공비혼합하여 회백색 고체를 수득하였다. 고체를 Et₂O로 연화처리한 다음, 진공 여과에 의해 수집하여 중간체 1G (4 g, 8mmol)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1526]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 8.10 (br d, J=7.2 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 3H), 3.21 - 3.11 (m, 8H), 1.57 (quin, J=7.9 Hz, 8H), 1.31 (sxt, J=7.3 Hz, 8H), 0.94 (t, J=7.3 Hz, 12H).

[1527]

중간체 1H의 제조:

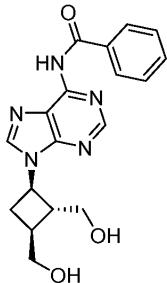
**1H**

[1528]

THF (32 mL) 중 중간체 1G (1.56 g, 3.24 mmol)의 0°C 혼탁액에 디클로로메탄 2 mL 중 중간체 1F (2.4 g, 3.2 mmol)의 용액을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 유기 층을 물 및 염수로 세척한 다음, 건조 (황산나트륨)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 40 g의 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (15분 구배, 헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 중간체 1H (0.49 g, 18%)를 오일로서 수득하였다.

[1530] LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 830$

[1531] 중간체 1I의 제조:

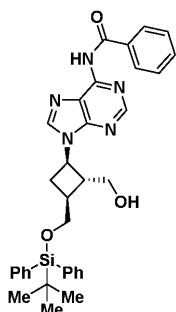
**1I**

[1532]

아세토니트릴 (2.6 mL) 중 중간체 1H (0.44 g, 0.53 mmol) 및 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (0.34 mL, 2.1 mmol)의 혼합물을 테플론 플라스크 중에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 12 g의 실리카 젤 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (10분 구배, 디클로로메탄 중 0-20% 메탄올)에 의해 정제하여 중간체 1I (0.126 g, 67%)를 백색 발포체로서 수득하였다.

[1534] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 354$.

[1535] 중간체 1J의 제조:

**1J**

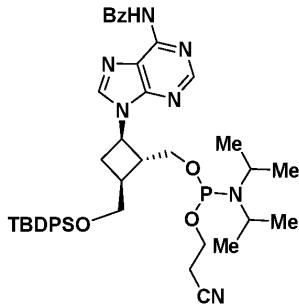
[1536]

DMF (5.7 mL)/DIPEA (3.2 mL, 18 mmol) 중 중간체 1I (0.64 g, 1.8 mmol)의 2상 혼합물에 실온에서 TBDPS-Cl (0.93 mL, 3.6 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 유기 층을 1N HCl에 이어서 포화 중탄산나트륨으로 세척한 다음, 건조 (황산나트륨)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 40 g의 실리카 젤 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (20분 구배, 디클로로메탄 중 0-20% 메탄올)을 사용하여 정제하여 생성물의 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 150 g 골드 C18 상에서 역상 이스코에 의해 25-100% 용매 A: 0.05% TFA를 함유하는 95% 물: 5% ACN, 용매 B (95% ACN: 0.05% TFA를 함유하는 5% 물)을 사용하여 정제하여 중간체 1J (0.22 g)를 백색 발포체로서 수득하였다.

[1538] LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 592$

[1539]

중간체 1K의 제조:



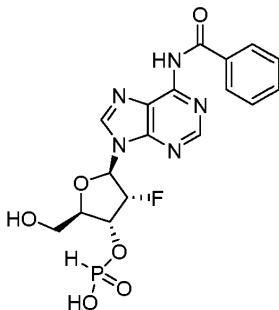
[1540]

[1541]

DCM (0.51 mL) 중 중간체 1J (0.061 g, 0.10 mmol)의 용액에 0.2 mL ACN 중 1H-이미다졸-4,5-디카르보니트릴 (8.5 mg, 0.072 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물에 3-((비스(디이소프로필아미노)포스파닐)옥시)프로판니트릴 (0.049 mL, 0.155 mmol)을 첨가하고, 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 회석하고, 50% 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 4 g의 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (10분 구배, 헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 중간체 1K (0.072 g)를 고체로서 수득하였다.

[1542]

중간체 1L의 제조:



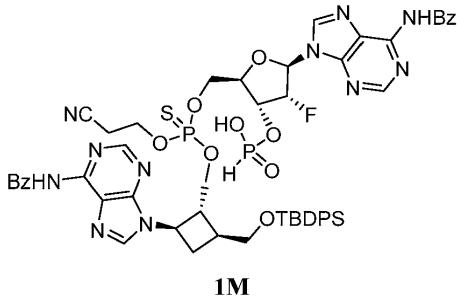
[1543]

[1544]

ACN (5 mL) 중 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-퓨린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-플루오로테트라하이드로푸란-3-일 2-시아노에틸 디이소프로필포스포르아미다이트 (시그마-알드리치, 2 g, 2.3 mmol)의 용액을 물 (0.05 mL, 2.7 mmol)로 처리한 다음, 피리딘 트리플루오로아세테이트 (0.53 g, 2.7 mmol) 무색 용액을 10분 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 담분홍색 밤포체를 수득하였다. 생성된 고체를 MeCN (5 mL) 중에 용해시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 물질을 MeCN (5 mL) 중 다시 용해시켰다. ACN (6 mL) 및 니트로메탄 (1 mL, 18.3 mmol) 중 DBU (2.75 mL, 18.3 mmol)의 용액을 제조하였다. 이 DBU 용액에 상기로부터의 ACN 용액을 1 부분으로 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 KH₂PO₄ (25 mL) 및 2-MeTHF (20 mL)의 15 wt% 수용액에 붓고, 교반하였다. 수성 층을 2-MeTHF (20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 KH₂PO₄ (2 x 20 mL)의 15 wt% 수용액에 이어서 염수 (20 mL)의 용액으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 겔을 2-MeTHF (30-40 mL/g 총, 8-10 mL 양으로 충전함)와 함께 공비 증류시켜 건조시켰다. 이어서, 조 물질을 DCM (20 mL) 중에 용해시켰다. 메탄올 (1 mL)을 첨가하고, 이어서 디클로로아세트산 (0.8 mL, 10.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 피리딘 (2 mL, 27 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 진공 하에 겔-유사 잔류물로 농축시켰다. 디메톡시에탄 (10 mL)을 첨가하고, 백색 고체가 침전하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, DME (2.5 mL/g)에 재현탁시키고, 필터 상에서 스패츌라로 조심스럽게 교반하였다. 고체를 다시 여과하고, 공정을 2회 더 반복하여 중간체 1L (1 g, 72%)을 백색 분말로서 수득하였다.

[1545]

중간체 1M의 제조:



[1546]

[1547]

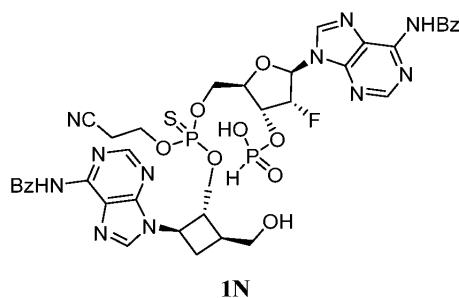
중간체 1K (0.12 g, 0.150 mmol)를 ACN (3x1 mL)과 공비혼합한 다음, ACN 0.5 mL 중에 용해시켰다. 중간체 1L (0.08 g, 0.173 mmol) 및 피리딘 트리플루오로아세테이트 (0.04 g, 0.225 mmol)를 합하고, 피리딘 (2 x 0.5 mL)에 이어서 ACN 1 mL과 공비혼합하고, ACN 0.5 mL 중에 용해시켰다. 이 용액에, 질소 하에 상기로부터의 중간체 1K의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물에 (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미드아미드 (0.032 g, 0.158 mmol)를 첨가하고, 생성된 밝은 황색 용액을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc와 10% 수성 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 총을 분리하고, 수성 층을 2x5 mL EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (황산나트륨)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 물질을 150 g C18 칼럼 상에서 역상 이스코에 의해 25-100% 용매 A:(물:ACN:아세트산암모늄 95/5/0.01M) 용매 B:(ACN:물:아세트산암모늄 95/5/0.01M)을 사용하여 정제하여 동결건조 후에 중간체 1M (0.054 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1548]

LCMS, $[M+H]^+ = 1161.5$.

[1549]

중간체 1N의 제조:



[1550]

[1551]

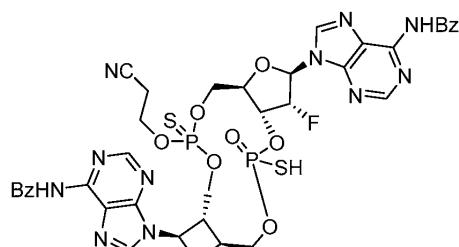
ACN (2 mL) 중 중간체 1M (0.06 g, 0.053 mmol)의 용액에 실온에서 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (0.086 mL, 0.526 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 50°C로 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 탄산칼슘 (0.16 g, 1.58 mmol)으로 켄칭한 다음, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 50 g C18 칼럼 상에서 역상 이스코에 의해 0-100% 물:ACN:아세트산암모늄 95/5/0.01M에서 ACN:물:아세트산암모늄 95/5/0.01M)을 사용하여 정제하여 동결건조 후 중간체 1N (20 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1552]

LCMS, $[M+H]^+ = 922.2$.

[1553]

중간체 10의 제조:



[1554]

[1555]

중간체 1N (0.02 g, 0.022 mmol)을 피리딘 (5x1 mL)과 공비혼합한 다음, 피리딘 (2 mL) 중에 용해시켰다. 2-클로로-5,5-디메틸-1,3,2-디옥사포스파난 2-옥시드 (0.012 g, 0.065 mmol)를 피리딘 (5 x 1 mL)과 공비혼합하고, 이어서 피리딘 (2 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 이어서, 상기로부터 수득한 중간체 1N의 용액을 20분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 실온으로 천천히 가온한 다음, 30분 동안 교반하였다. 반응물에 (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미드아미드 (5.8 mg, 0.03 mmol) 및 물 (8 μL, 0.4 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 혼합물을 C18 50 g 상에서 역상 이스코에 의해 0~100% 물:ACN:아세트산암모늄 95/5/0.01M에서 ACN:물:아세트산암모늄 95/5/0.01M을 사용하여 정제하여 중간체 10 (0.0196 g)을 동결건조 후 백색 고체로서 수득하였다.

[1556]

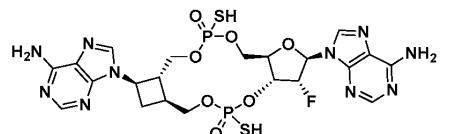
LCMS, $[M+H]^+$ = 936.2.

[1557]

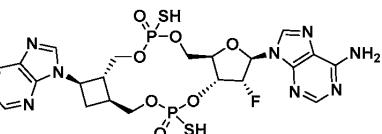
실시예 1-1 및 1-2

[1558]

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-12-히드록시-3-술파닐-12-술파닐리덴-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3-온



부분입체이성질체 1 (1-1)



부분입체이성질체 2 (1-2)

[1559]

아세토니트릴 (0.5 mL)/MeOH (0.5 mL) 중 중간체 10 (0.0196 g, 0.021 mmol) 및 암모니아 (MeOH 중 7 M) (0.5 mL, 3.50 mmol)의 혼합물을 40°C에서 16시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하여 2종의 부분입체이성질체를 수득하였다: 칼럼: 애질런트 보너스 RP 21.2 x 100 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 20-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 0~6분 동안 0% B 유지. 20분에 걸쳐 0%-40% B에 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심증발을 통해 건조시켰다.

[1561]

실시예 1-1: 1.9 mg. 체류 시간: 2.14분. (칼럼: 애질런트 보너스 RP, 2.1 mm x 50 mm, 1.8 μm 입자; 이동상 A: 20 mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 아세토니트릴. 온도: 50°C; 구배: 1분 동안 0% B 유지에 이어서 4분에 걸쳐 0% B에서 100% B에 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm)).

[1562]

관찰된 질량: 675.01.

[1563]

실시예 1-2: 2.5 mg, 체류 시간: 2.28분 (칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:10 mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:10 mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0% B에서 100% B에 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm)).

[1564]

관찰된 질량: 675.16.

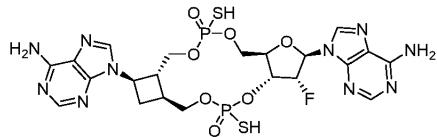
[1565]

대안적으로, 실시예 1-1 및 1-2는 하기 기재된 바와 같이 실시예 2-1 및 2-2와 함께 제조할 수 있다.

[1566]

실시예 2-1, 1-1, 2-2 및 1-2

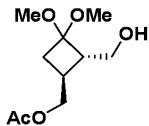
[1567] (1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디솔파닐-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디온



부분입체이성질체 1 (2-1)
부분입체이성질체 2 (1-1)
부분입체이성질체 2 (2-2)
부분입체이성질체 4 (1-2)

[1568]

[1569] 중간체 2A의 제조:



2A

[1570]

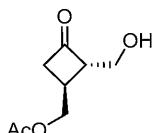
[1571] 실온에서 툴루엔 (1.3 L) 중 중간체 1B (24 g, 136 mmol)의 용액에 비닐 아세테이트 (129 g, 1500 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 돼지 췌장으로부터의 리파제 (시그마(Sigma), 36 g, 136 mmol)를 한 번에 첨가하고, 생성된 회박한 혼탁액을 실온에서 21.6시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc로 행구었다. 이어서, 합한 여과물을 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 330 g 이스코 칼럼을 사용하고, 헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 중간체 2A (30 g, 137 mmol)를 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 반응에 그대로 사용하였다.

[1572]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.27 – 3.99 (m, 2H), 3.88 – 3.61 (m, 2H), 3.33 – 3.05 (m, 6H), 2.46 – 2.32 (m, 2H), 2.32 – 2.17 (m, 1H), 2.12 – 2.00 (m, 3H), 1.88 – 1.73 (m, 1H).

[1573]

중간체 2B의 제조:



2B

[1574]

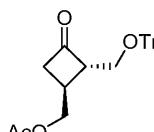
[1575] 토스산 (1.3 g, 6.9 mmol)을 아세톤 (500 mL) 중 2A (30 g, 137 mmol)의 용액에 실온에서 한 번에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였으며, 그 시점에 반응이 완료되었다. Et₃N (1.92 mL, 13.8 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 증발시켰다. 이어서, 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트 구배를 사용하여 이스코에 의해 정제하였다 – 생성물을 순수한 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 이어서, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 증발시켰다. 증발 동안, 어떠한 열도 적용되지 않았고, 2B (22 g, 93%)를 오일로서 수득하였다.

[1576]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.44 – 4.22 (m, 2H), 4.02 – 3.88 (m, 1H), 3.85 – 3.69 (m, 1H), 3.41 – 3.25 (m, 1H), 3.17 – 3.02 (m, 1H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.85 – 2.66 (m, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 3H), 1.86 – 1.72 (m, 1H).

[1577]

중간체 2C의 제조:



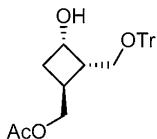
2C

[1578]

[1579] 질소 분위기 하에 실온에서 무수 DCM (920 mL) 중 용액 2B (23.7 g, 140 mmol)를 Et₃N (30.7 mL, 220 mmol)에 이어서 DMAP (1.68 g, 13.8 mmol)로 처리하였다. 이어서, (클로로메탄트리일)트리벤젠 (49.8 g, 179 mmol)을 한 번에 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨 용액 (200 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 이어서, 수성 층을 DCM (100 mL)의 추가의 부분으로 추출한 다음, 합한 유기부를 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 증발시켰다. 이어서, 생성된 오일을 330 g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0~40% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 2C (31.83 g)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1580] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.57 – 7.39 (m, 6H), 7.39 – 7.18 (m, 9H), 4.41 – 4.21 (m, 2H), 3.57 – 3.42 (m, 1H), 3.34 – 3.24 (m, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 2H), 2.95 – 2.78 (m, 2H), 2.07 – 1.93 (m, 3H).

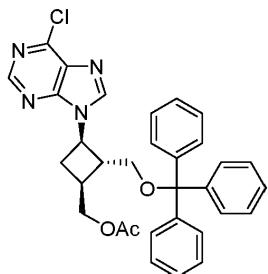
[1581] 중간체 2D의 제조:

**2D**

[1582] [1583] LS-셀렉트리드 (36.2 mL, 36.2 mmol)를 질소 분위기 하에 -78°C에서 2C (12 g, 29.0 mmol)의 교반 용액에 대해 압력 평형화한 깔때기를 통해 적가하였다. 이어서, 첨가는 완료하는데 총 30분이 소요되었다. 반응물을 -78°C에서 40분 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (85 mL)의 느린 첨가에 의해 켄칭한 다음, 냉각 조를 제거하고, 빙수조로 대체하였다. 내부 온도가 0°C에 도달한 때, 과산화수소 (59.1 mL, 580 mmol)를 유리 피펫을 통해 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 ~4시간 동안 교반되도록 한 후, 물로 희석하고 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 증발시켰다. 이 조 물질을 이스코 시스템 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 0~40% 에틸 아세테이트/헥산 구배로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 수집하고, 증발시켜 2D (7.75 g, 18.61 mmol)를 수득하였다.

[1584] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.60 – 7.42 (m, 6H), 7.42 – 7.18 (m, 10H), 4.61 – 4.40 (m, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 2H), 3.47 – 3.27 (m, 2H), 2.71 – 2.65 (m, 1H), 2.65 – 2.44 (m, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 2H), 2.11 – 2.02 (m, 3H).

[1585] 중간체 2E의 제조:

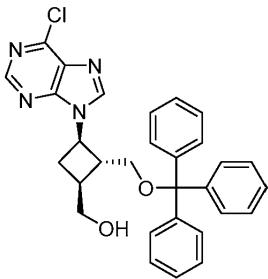
**2E**

[1586]

[1587] THF (20 mL)/톨루엔 (4 mL) 중 Ph₃P (1.07 g, 4.1 mmol)의 0°C 용액에 DIAD (0.70 mL, 3.6 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응물에 6-클로로-9H-퓨린 (0.557 g, 3.60 mmol) 및 2D (1.0 g, 2.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조물질을 40 g의 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (15분 구배, 헥산 중 0~100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 2E (1.0 g, 1.8 mmol)를 백색 밤포체로서 수득하였다.

[1588] [M+H]⁺ = 553.2.

[1589] 중간체 2F의 제조:

**2F**

[1590]

[1591] THF (16 mL) 중 2E (1.74 g, 3.15 mmol)의 0°C 용액에 메틸마그네슘 클로라이드 (THF 중 3 M) (2.1 mL, 6.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 반응을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 포화 수성 염화암모늄으로 켄칭하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc 사이에 분배하고, 물, 유기 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (황산나트륨)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 80 g의 실리카 젤 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (15분 구배, 0-100% EtOAc/DCM)을 사용하여 정제하여 2F (1.16 g, 2.27 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1592]

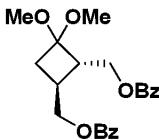
LCMS, $[M+H]^+$ = 511.3.

[1593]

대안적으로, 하기 기재된 바와 같이 1B로부터 2F를 제조할 수 있다:

[1594]

중간체 2G의 제조:

**2G**

[1595]

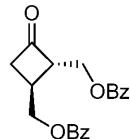
[1596] 0°C에서 피리딘 (60 mL) 중 중간체 1B (4.0 g, 22.70 mmol)의 용액에 벤조일 클로라이드 (6.59 mL, 56.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하고, 분리 깔때기에 옮기고, 1M HCl (3x), 염수 (2x), 포화 중탄산나트륨 (3x), 염수 (3x)로 세척한 다음, 건조 (황산나트륨)시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 최소량의 헥산 중에 용해시키고, 이스코 컴페니언 크로마토그래피 시스템 (220 g 실리카 카트리지, 0-25% 에틸 아세테이트/헥산에 이어서 25-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시킴, 150 mL/분) 상에서 정제하여 중간체 2G (8.06 g, 20.97 mmol)를 수득하였다.

[1597]

^1H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.21 - 7.91 (m, 4H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.42 (q, $J=7.4$ Hz, 4H), 4.74 - 4.53 (m, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 3H), 3.25 (d, $J=15.5$ Hz, 6H), 2.93 - 2.66 (m, 1H), 2.58 - 2.44 (m, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 2.04 - 1.82 (m, 1H).

[1598]

중간체 2H의 제조:

**2H**

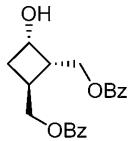
[1599]

[1600] 0°C에서 아세토니트릴 (100 mL) 중 중간체 2G (6.2 g, 16.1 mmol)의 용액에 진한 황산 (1.63 mL, 29.0 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 포화 중탄산나트륨 (3x), 및 염수 (3x)로 세척하였다. 유기 층을 건조 (황산나트륨)시

키고, 여과하고, 농축시켜 조 백색 고체를 수득하였다. 고체를 최소량의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 220 g 이스코 칼럼 (0% 구배에서 2분 유지에 이어서 헥산 중 0-75% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 2H (4.44 g, 13.12 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1601] ^1H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.19 - 7.89 (m, 4H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 7.45 (dd, $J=8.1, 3.1$ Hz, 4H), 4.60 (d, $J=6.4$ Hz, 4H), 3.80 - 3.59 (m, 1H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H).

[1602] 중간체 2I의 제조:



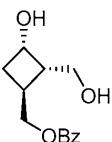
2I

[1603]

LS-셀렉트리드 (1 M THF) (21.0 mL, 21.0 mmol)를 THF (85 mL) 중 중간체 2H (5.93 g, 17.53 mmol)의 -78°C 용액에 15분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C 에서 45분 동안 교반하였다. 반응을 물 (6 mL)로 켄칭한 다음, 과산화수소 (30%) (2.15 mL, 21.0 mmol)를 첨가하였다. 냉각 조를 제거하고, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 분리 깔때기로 끓기고, 포화 중탄산나트륨을 사용하여 분배하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수 (3x)로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 농축시켜 투명한 오일을 수득하였다. 오일을 최소량의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 330 g 이스코 칼럼 (28분 구배, 0-60% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시킴, 200 mL/분)을 사용하여 정제하여 중간체 2I (3.66 g, 10.75 mmol)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[1605] LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 341$.

[1606] 중간체 2J의 제조:



2J

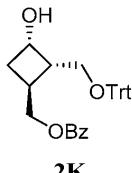
[1607]

0°C 에서 THF (35 mL) 중 중간체 2I, (2.49 g, 7.32 mmol)의 용액에 수소화붕소리튬 (THF 중 2 M, 4.02 mL, 8.05 mmol)을 첨가하였다. 25분 후, 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 아세트산 (0.44 mL, 7.68 mmol)을 천천히 첨가하고, 이어서 물 (30 mL)을 첨가하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 분리 깔때기로 끓기고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 오일로 농축시켰다. 오일을 최소량의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 120 g 이스코 칼럼 (19분 구배, 0-8% 메탄올/디클로로메탄으로 용리시킴, 80 mL/분)을 사용하여 정제하여 중간체 2J (1.09 g, 4.61 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1609] LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 237$.

[1610] ^1H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.06 (dd, $J=8.3, 1.3$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 4.91 - 4.57 (m, 1H), 4.37 (dd, $J=9.5, 6.4$ Hz, 2H), 3.96 (br s, 2H), 2.54 (br d, $J=5.4$ Hz, 3H), 2.39 - 2.07 (m, 3H).

[1611] 중간체 2K의 제조:



[1612]

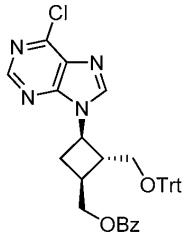
[1613] 피리딘 (25 mL) 중 중간체 2J (1.05 g, 4.44 mmol)의 0°C 용액에 트리틸 클로라이드 (1.86 g, 6.67 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 메탄올 (10 mL)로 켄칭하고, 10분 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 분리 깔때기로 옮기고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 투명한 오일을 수득하였다. 오일을 최소량의 디클로로메탄 및 메탄올 중에 용해시키고, 칼럼 크로마토그래피 80 g 이스코 칼럼 (26분 구배, 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시킴, 60 mL/분)을 사용하여 정제하여 중간체 2K (1.78 g, 3.72 mmol)를 농후한 투명한 오일로서 수득하였다.

[1614]

¹H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.16 – 7.98 (m, 2H), 7.68 – 7.54 (m, 1H), 7.48 (dd, J=8.5, 1.3 Hz, 8H), 7.38 – 7.30 (m, 6H), 7.28 (s, 4H), 4.65 – 4.46 (m, 1H), 4.44 – 4.24 (m, 2H), 3.59 – 3.28 (m, 2H), 2.68 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.39 – 2.15 (m, 2H).

[1615]

중간체 2L의 제조:



[1616]

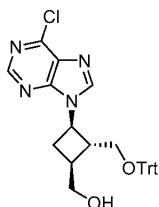
[1617] 디이소프로필 (E)-디아젠-1,2-디카르복실레이트 (120 mg, 0.61 mmol)를 THF (2 mL) 중 중간체 2K (145 mg, 0.30 mmol), 6-클로로-9H-퓨린 (94 mg, 0.61 mmol) 및 트리페닐포스핀 (159 mg, 0.61 mmol)의 0°C 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 다음, MeOH (0.2 mL), 디클로로메탄 (2.5 mL) 및 트리에틸아민 (0.1 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 24 g 이스코 칼럼 (0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시킨 다음, 50-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 플러싱함), 35 mL/분)을 사용하여 정제하여 중간체 2L (169 mg, 0.275 mmol)을 수득하였다.

[1618]

LCMS, [M+H]⁺ = 615.

[1619]

중간체 2F의 제조:



[1620]

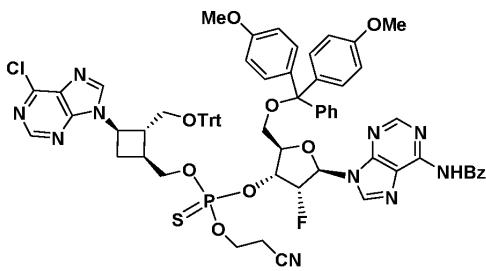
[1621] 메틸마그네슘 클로라이드 (1.008 mL, 3.02 mmol)를 THF (2 mL) 중 중간체 2L (186 mg, 0.30 mmol)의 0°C 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 메탄올로 켄칭하고, 포화 염화암모늄 용액 및 에틸 아세테이트로 희석하고, 교반하여 투명한 층을 수득하였다. 혼합

물을 분리 깔때기로 옮기고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 염화암모늄 용액에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 오일을 최소량의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 24 g 이스코 칼럼 (0-100% 에틸 아세테이트/헥산, 35 mL/분을 사용하여 용리함)을 사용하여 정제하여 2F (60 mg, 0.117 mmol)를 수득하였다.

[1622] LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 511$.

[1623] ^1H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 9.07 – 8.57 (m, 1H), 8.29 – 7.89 (m, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 6H), 7.28 (s, 9H), 4.86 – 4.61 (m, 1H), 3.88 – 3.65 (m, 2H), 3.51 – 3.28 (m, 2H), 3.04 – 2.84 (m, 1H), 2.72 – 2.60 (m, 1H), 2.54 – 2.42 (m, 1H), 2.40 – 2.26 (m, 2H).

[1624] 중간체 2M의 제조:

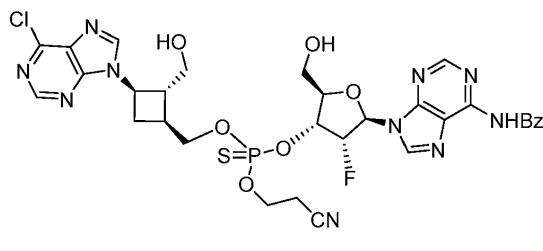


[1625]

[1626] 1H-테트라졸 (33 mg, 0.470 mmol) 및 중간체 2F의 혼합물 (200 mg, 0.39 mmol)을 아세토니트릴 (3 x 5 mL)과 공비혼합한 다음, 아세토니트릴 (2.5 mL) 중에 재현탁시키고, 질소 분위기 하에 두었다. 개별적으로, (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-퓨린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-플루오로테트라하이드로푸란-3-일 (2-시아노에틸) 디이소프로필포스포르아미다이트 (시그마-알드리치, 377 mg, 0.431 mmol)를 아세토니트릴 (3x5 mL)과 공비혼합하고, 아세토니트릴 (2.5 mL) 중에 재용해시켰다. 이 용액을, 질소 하에 중간체 2F 및 상기에서 제조한 1H-테트라졸의 용액을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반되도록 한 다음, (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미드아미드 (96 mg, 0.47 mmol)를 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH 중에 용해시키고, 역상 이스코 골드 150 g C18 칼럼, 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:10 mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:10 mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 15 칼럼 부피에 걸쳐 0-100% B를 사용하여 정제하여 중간체 2M (450 mg, 0.341 mmol)을 동결건조 후 백색 고체로서 수득하였다.

[1627] LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1317/1318$.

[1628] 중간체 2N의 제조:

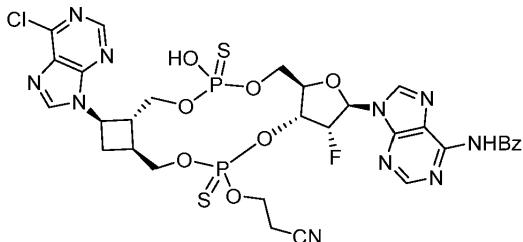


[1629]

[1630] DCM (8 mL) 중 중간체 2M의 용액에 트리에틸실란 (1 mL, 6.26 mmol)을 첨가한 다음, TFA (0.15 mL, 1.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 피리딘 (0.31 mL, 3.8 mmol)으로 처리하고, 오일로 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 중에 용해시키고, 역상 이스코 골드 50g C18 칼럼, 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 2 칼럼 부피 동안 0% B 유지, 20 칼럼 부피에 걸쳐 0-100% B를 사용하여 정제하여 중간체 2N (225 mg, 0.291 mmol)을 동결건조 후 고체로서 수득하였다.

[1631] LCMS, $[M+H]^+$ = 773.

[1632] 중간체 20의 제조:

**20**

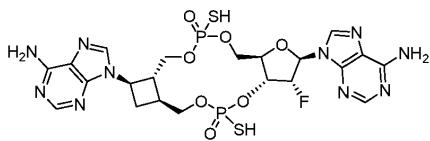
[1633]

페리딘 (16.2 ml) 중 중간체 2N (0.25 g, 0.323 mmol)의 용액에 디페닐 포스포네이트 (0.09 ml, 0.45 mmol)를 실온에서 20분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물에 (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미드아미드 (0.11 g, 0.52 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미드아미드 (0.11 g, 0.52 mmol)의 또 다른 부분을 첨가하고, 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 메탄을 중에 용해시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 물질을 역상 이스코 골드 50 g C18 칼럼, 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.01 M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.01 M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 5-100%, 15분 구배를 사용하여 정제하여 중간체 20 (230 mg, 0.270 mmol)을 동결건조 후 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[1635] LCMS, $[M+H]^+$ = 851.

[1636] 실시예 2-1, 1-1, 2-2 및 1-2:

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디술파닐-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디온



부분입체이성질체 1 (2-1)
부분입체이성질체 2 (1-1)
부분입체이성질체 2 (2-2)
부분입체이성질체 4 (1-2)

[1638]

부분입체이성질체 혼합물인 중간체 20 (0.23 g, 0.270 mmol)에 수산화암모늄 (5.26 ml, 135 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 40°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 부분입체이성질체를 용리액으로서 물/아세토니트릴 (0.1% 포름산)을 사용한 엑스셀렉트 RP 정제용 C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19 x150mm을 갖는 위터 오토 퓨어 상에서 분리하여 실시예 2-1, 1-1, 2-2 및 1-2를 수득하였다.

[1640]

실시예 2-1: 7.5 mg. 분석용 LCMS 방법 A; t_R : 0.38분; 관찰된 질량: 675.1;

[1641]

실시예 1-1: 6 mg. 분석용 LCMS 방법 A; t_R : 0.40분; 관찰된 질량: 675.0;

[1642]

실시예 2-2: 11 mg. 분석용 LCMS 방법 A; t_R : 0.42분; 관찰된 질량: 675.1;

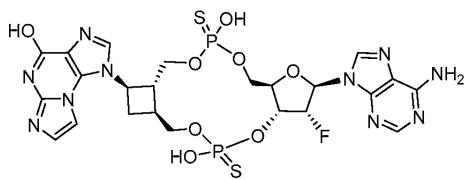
[1643]

실시예 1-2: 15.8 mg. 분석용 LCMS 방법 A; t_R : 0.46분; 관찰된 질량: 675.1;

[1644]

실시예 3

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-8-{4-히드록시-1H-이미다조[2,1-b]퓨린-1-일}-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온

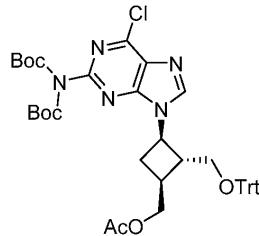


부분입체이성질체 1 (3-1)
부분입체이성질체 2 (3-2)
부분입체이성질체 3 (3-3)
부분입체이성질체 3 (3-4)

[1646]

[1647]

중간체 3A의 제조



3A

[1648]

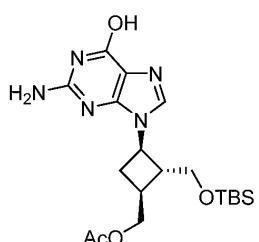
THF (12 mL)/톨루엔 (6 mL)의 혼합물 중 트리페닐포스핀 (732 mg, 2.79 mmol)을 함유하는 용액을 냉각시키고, DIAD (0.53 mL, 2.70 mmol)로 적가 처리하였다. 생성된 슬러리에 THF (5 mL) 중 중간체 2D (750 mg, 1.801 mmol) 및 ((1S,2R,3R)-3-(2-(비스(tert-부톡시카르보닐)아미노)-6-클로로-9H-퓨린-9-일)-2-(트리틸옥시메틸)시클로부틸)메틸 아세테이트 (문헌 [Journal of Organic Chemistry (2000), 65(22), 7697-7699]에서와 같이 제조함; 999 mg, 2.70 mmol)을 함유하는 용액을 첨가하였다. 냉조를 제거하고, 반응물을 35°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 80 g 이스코 실리카 젤 칼럼을 충전하고, 텔레다인 이스코 시스템을 사용하여, 0-100% DCM/EtOAc로 20분 구배에 걸쳐 용리시켜 정제하여 중간체 3A (900 mg, 1.171 mmol)를 수득하였다.

[1650]

LCMS, $[M+H]^+ = 768$

[1651]

중간체 3B의 제조:



3B

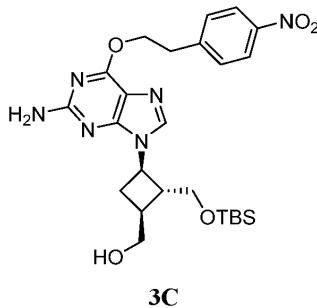
[1652]

[1653]

디옥산 (3 mL) 중 중간체 3A (1.9 g, 2.473 mmol)의 용액에 포름산 (6 mL, 156 mmol) 및 H₂O (1 mL, 55.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75°C에서 3.5시간 동안 교반한 다음, 50°C에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 톨루엔 2회에 이어서 MeOH와 공증발시켰다. 잔류물을 MeOH (70 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시키고, EtOH 중 암모니아 (2 M, 2.473 mL, 4.95 mmol)로 처리하고, 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 또 다른 양의 EtOH 중 암모니아 (2 M, 1.0 mL)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 DMF (8 mL) 중에 용해시켰다. 이미다졸 (0.505 g, 7.42 mmol) 및 TBS-Cl (0.745 g, 4.95 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 10% LiCl, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 (40 g, 0-10% 구배 MeOH/DCM)에 의해 정제하여 중간체 3B (0.57 g, 1.35 mmol)를 수득하였다.

[1654]

중간체 3C의 제조:



[1655]

[1656] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 중간체 3B (0.57 g, 1.35 mmol), 2-(4-나트로페닐)에탄-1-올 (0.34 g, 2.03 mmol) 및 Ph₃P (0.53 g, 2.03 mmol)의 용액에 DIAD (0.39 mL, 2.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (24 g, 0-100% EtOAc/DCM)에 의해 정제하고, 수득된 생성물을 추가의 역상 C18 이스코 칼럼 크로마토그래피 (50 g 골드, 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.01 M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.01 M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 5-100%B)에 의해 정제하였다. 생성된 생성물을 MeOH (5 mL) 중에 용해시키고, NH₃ (MeOH 중 7 N, 1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. NH₃의 또 다른 부분 (MeOH 중 7 N, 9 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시켜 중간체 3C (415 mg, 0.785 mmol)를 수득하였다.

[1657]

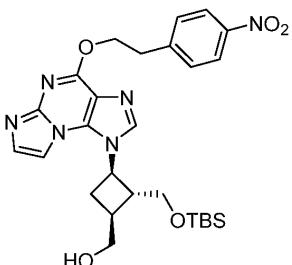
¹H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.23 – 8.14 (m, 2H), 8.04 – 8.00 (m, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 4.84 – 4.72 (m, 2H), 4.63 (q, J=8.7 Hz, 1H), 3.90 – 3.77 (m, 1H), 3.76 – 3.69 (m, 3H), 3.30 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.06 – 2.90 (m, 1H), 2.63 – 2.47 (m, 1H), 2.35 – 2.12 (m, 2H), 0.79 (s, 9H), 0.02 (d, J=3.0 Hz, 6H).

[1658]

LCMS, [M+H]⁺ = 529.

[1659]

중간체 3D의 제조:



[1660]

[1661]

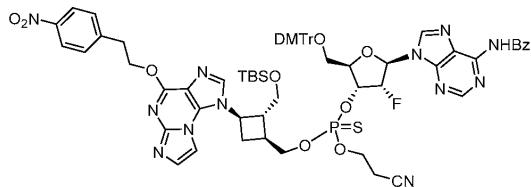
EtOH /pH = 4.5 아세트산암모늄 완충제 (12 mL/12 mL) 중 중간체 3C (415 mg, 0.79 mmol)의 용액에 2-브로모아세트알데히드 (에탄올/1 M HCl 중 1.3 M, 3.0 mL, 3.90 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 2-브로모아세트알데히드 (에탄올/1 M HCl 중 1.3 M, 3.0 mL, 3.90 mmol)의 또 다른 부분을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시켜 대부분의 EtOH를 제거하고, 수성 층을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g, 0-10% 구배 MeOH/DCM)에 의해 정제하여 중간체 3D (154 mg, 0.279 mmol)를 수득하였다.

[1662]

LCMS, [M+H]⁺ = 553.

[1663]

중간체 3E의 제조:



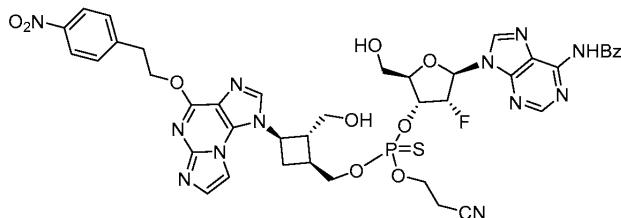
3E

[1664]

MeCN (6 mL) 중 중간체 3D (100 mg, 0.181 mmol) 및 1H-테트라졸 (63.4 mg, 0.905 mmol)의 용액을 회전 증발기 상에서 건조 농축시켰다. 이 과정을 2회 반복하고, 최종 회에 ~3 mL CH₃CN 잔류물을 농축시켰다. 활성화된 MS 4Å (8 조각)을 첨가하고, 혼합물을 N₂ (g) 분위기 하에 교반하였다. 개별적으로, (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-퓨린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 (2-시아노에틸) 디이소프로필포스포르아미다이트 (시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), 238 mg, 0.27 mmol)를 MeCN으로 2회 공비혼합하고, 최종적으로 공비혼합하여 ~3 mL CH₃CN 잔류물을 남겼다. 활성화된 MS 4Å (8 조각)을 첨가하였다. 이 용액을 캐뉼라에 의해 상기 용액으로 옮기고, 완전한 전달을 위해 건조 MeCN (2 x 2 mL)으로 세정하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미드아미드 (74 mg, 0.36 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 수성 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기 층을 농축시켜 중간체 3E (246 mg)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[1666]

중간체 3F의 제조:



3F

[1667]

[1668]

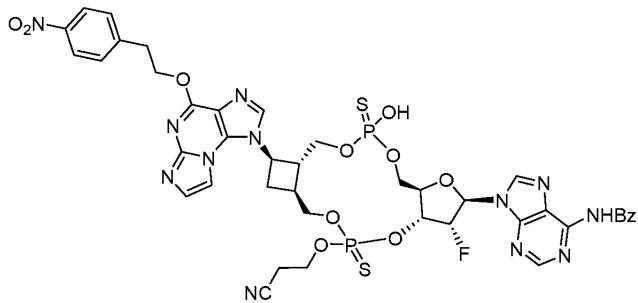
DCM (4 mL) 중 조 중간체 3E (246 mg, 0.18 mmol)의 용액에 MeOH (0.07 mL, 1.81 mmol) 및 디클로로아세트산 (0.06 mL, 0.72 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 20분 동안 교반하고, 추가의 디클로로아세트산 (0.06 mL, 0.72 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 페리딘 (0.5 mL)을 첨가한 다음, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 톨루엔과 공증발시켰다. 생성된 잔류물을 셀라이트 상에 로딩하고, 역상 C18 칼럼 (50 g 골드, 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.01 M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.01 M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 0-100%B)을 사용하여 정제하여 0-((2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일) 0-(((1S,2R,3R)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-3-(4-(4-나이트로펜에톡시)-1H-이미다조[2,1-b]퓨린-1-일)시클로부틸)메틸) 0-(2-시아노에틸) 포스포로티오에이트 (100 mg) 및 중간체 3F를 수득하였다. 상기에서 단리한 0-((2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일) 0-(((1S,2R,3R)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-3-(4-(4-나이트로펜에톡시)-1H-이미다조[2,1-b]퓨린-1-일)시클로부틸)메틸) 포스포로티오에이트 (100 mg)를 TFA/DCM (1.5mL/1.5 mL)으로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 톤루엔으로 희석하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기 층을 상기로부터의 중간체 3F와 합하고, 농축하고, 셀라이트 상에 로딩하고, 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (12 g 칼럼, 0-10% 구배 MeOH/DCM)에 의해 정제하여 중간체 3F (119 mg, 0.126 mmol)를 수득하였다.

[1669]

LCMS, $[M+H]^+$ = 943.

[1670]

중간체 3G의 제조:

**3G**

[1671]

[1672]

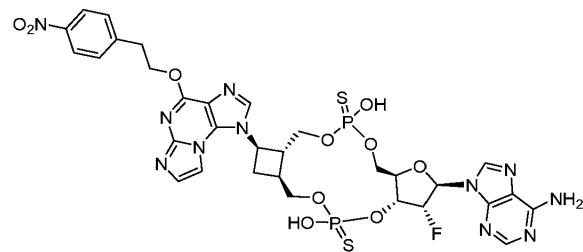
중간체 3F (119 mg, 0.126 mmol)를 피리딘 (6 mL)과 공비혼합하고, 피리딘 (25 mL) 중에 용해시킨 다음, 약 ~15 mL로 농축시켰다. 실온에서, 피리딘 (1.5 mL) 중 디페닐 아인산염 (59.1 mg, 0.252 mmol)의 용액을 4시간에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미드아미드 (78 mg, 0.38 mmol)를 한 번에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물 (0.1 mL)로 켄칭하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH 중에 용해시키고, 셀라이트 상에 로딩하고, 역상 이스코 골드 50 g C18 칼럼, 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 0~100% B에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 중간체 3G (113 mg)를 수득하였다.

[1673]

LCMS, $[M+H]^+$ = 1021.

[1674]

중간체 3H의 제조:

**3H**

[1675]

[1676]

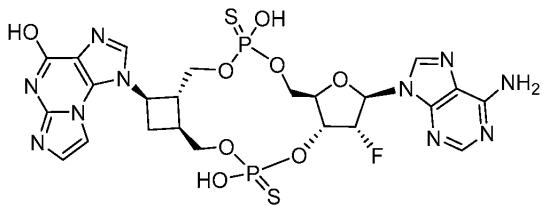
MeOH (4 mL) 중 중간체 3G (110 mg, 0.11 mmol)의 용액에 NH₄OH (27% 수성, 7 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 초음파처리한 다음, 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 동결기에 3일 동안 보관한 다음, 실온으로 가온하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 소량의 MeOH 및 물 중에 용해시키고, 고체 로딩 카트리지 상에 로딩하고, 극성 화합물에 대해 역상 이스코 골드 50 g C18Aq 칼럼; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 0~70% B에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 중간체 3H (120 mg, 0.139 mmol)를 수득하였다.

[1677]

실시예 3-1, 3-2, 3-3, 3-4

[1678]

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-8-{4-히드록시-1H-օ}미다조[2,1-b]퓨린-1-일)-2,4,11,13,16-펜타옥사-3^λ⁵,12^λ⁵-디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온



부분 입체이성질체 1 (3-1)
부분 입체이성질체 2 (3-2)
부분 입체이성질체 3 (3-3)
부분 입체이성질체 3 (3-4)

[1679]

[1680]

중간체 3H (110 mg, 0.127 mmol)를 피리딘 (2 mL) 중에 용해시키고, DBU (0.288 mL, 1.910 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30°C에서 2일 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 아세토니트릴로 회석하고, AcOH (0.11 mL, 1.91 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 ACN과 2회 더 공비혼합하였다. 생성된 잔류물을 H₂O/아세토니트릴 중에 용해시키고, 역상 이스코 골드 50 g C18 칼럼; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 0~30% B에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켜 부분입체이성질체 (87 mg)의 혼합물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC 크로마토그래피 조건: 기기: 워터스 오토퍼어; 칼럼: 엑스셀렉트 RP 정제용 C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19 X150mm; 유량: 20.0 mL/분; 이동상: A: 100mM NH₄OAc(pH 6.5); B: MeOH (%A=100-%B); 구배: 2분에 걸쳐 5%B 유지, 24.5분에 걸쳐 5~26%B, 0.5분에 걸쳐 29~95%B, 1분에 걸쳐 95~5%B. 검출: 260 nm에 의해 분리하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 실시예 3-1, 3-2, 3-3 및 3-4를 수득하였다.

[1681]

실시예 3-1: 6.4 mg; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 7; 관찰된 질량: 715.2; t_R: 9.14분.

[1682]

¹H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 9.02 ~ 8.97 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.41 (d, J=15.4 Hz, 1H), 5.52 ~ 5.36 (m, 1H), 5.35 ~ 5.20 (m, 1H), 5.07 ~ 4.97 (m, 1H), 4.54 (dt, J=11.4, 2.8 Hz, 1H), 4.48 ~ 4.37 (m, 2H), 4.31 (dd, J=11.4, 2.1 Hz, 1H), 4.22 ~ 4.14 (m, 1H), 4.12 ~ 3.98 (m, 2H), 3.13 ~ 3.01 (m, 1H), 2.75 ~ 2.59 (m, 2H), 2.32 (q, J=10.0 Hz, 1H).

[1683]

실시예 3-2: 12.1 mg; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 7; 관찰된 질량: 715.2; t_R: 10.05분.

[1684]

¹H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 9.05 ~ 8.90 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.28 (br d, J=1.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J=15.1 Hz, 1H), 5.53 ~ 5.30 (m, 1H), 5.24 ~ 5.07 (m, 1H), 5.05 ~ 4.96 (m, 1H), 4.61 ~ 4.52 (m, 1H), 4.50 ~ 4.41 (m, 2H), 4.24 (br d, J=9.4 Hz, 2H), 4.13 ~ 3.98 (m, 2H), 3.25 ~ 3.14 (m, 1H), 2.65 (br t, J=6.4 Hz, 2H), 2.40 ~ 2.27 (m, 1H).

[1685]

실시예 3-3: 9.6 mg; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 7; 715.2; t_R: 13.36분.

[1686]

¹H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.72 ~ 8.61 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J=15.5 Hz, 1H), 5.66 ~ 5.45 (m, 1H), 5.39 ~ 5.23 (m, 1H), 5.15 ~ 5.02 (m, 1H), 4.60 (dt, J=11.7, 3.1 Hz, 1H), 4.50 ~ 4.37 (m, 2H), 4.28 (br dd, J=11.7, 3.0 Hz, 1H), 4.21 ~ 4.07 (m, 2H), 4.06 ~ 3.95 (m, 1H), 3.11 ~ 2.99 (m, 1H), 2.73 ~ 2.59 (m, 2H), 2.35 ~ 2.19 (m, 1H).

[1687]

실시예 3-4: 9.5 mg; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 7; 715.2; t_R: 14.78분.

[1688]

¹H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.72 ~ 8.59 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J=15.1, 1.1 Hz, 1H), 5.61 ~ 5.41 (m, 1H), 5.10 ~ 5.04 (m, 2H), 4.56 (dt, J=11.8, 3.6 Hz, 1H), 4.49 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 4.36 ~ 4.21 (m, 3H), 4.17 ~ 4.06 (m, 1H), 3.99 (dt, J=10.5, 7.0 Hz, 1H), 3.17 ~ 3.09 (m, 1H), 3.08 ~ 3.01 (m, 1H), 2.67 ~ 2.58 (m, 2H).

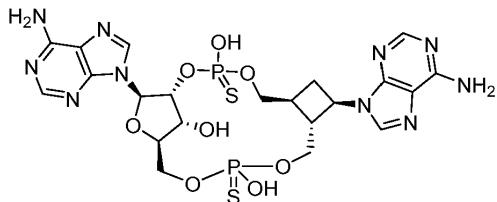
[1689]

분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 7

[1690] 기기: 애질런트 1290; 칼럼: 엑스셀렉트 CSH C18 칼럼, 3.5 μm, 2.0 X150mm; 유량: 0.3mL/분; 이동상: A: 20mM NH₄OAc (pH 6.5); B: MeOH (%A=100-%B); 구배: 15분에 걸쳐 0~50%B, 2분에 걸쳐 50~95%B.

[1691] 실시예 4-1 및 4-2:

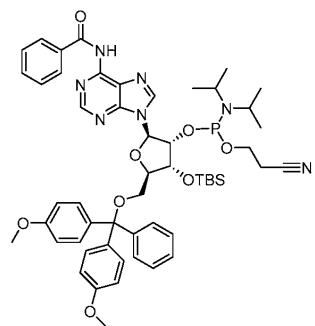
[1692] (1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3, 12, 18-트리히드록시-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ⁵, 12 λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디티온



부분입체이성질체 1 (4-1)
부분입체이성질체 2 (4-2)

[1693]

[1694] 중간체 4A의 제조:



4A

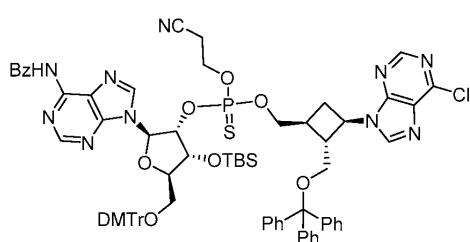
[1695]

[1696] 무수 DCM (50 mL) 중 N-(9-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-히드록시테트라히드로푸란-2-일)-9H-퓨린-6-일)벤즈아미드 (아크팜 인크(ArkPharm Inc), 10.3 g, 13.07 mmol)의 용액에 1H-이미다졸-4, 5-디카르보니트릴 (아세토니트릴 중 1.0 M, 9.15 mL, 9.15 mmol)을 첨가하고, 이어서 3-((비스(디이소프로필아미노)포스피노)옥시)프로판니트릴 (4.73 g, 15.69 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 추가의 3-((비스(디이소프로필아미노)포스피노)옥시)프로판니트릴 (3 g, 9.89 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 무수 MeOH (1.2 mL)으로 켄칭하고, 10분 동안 교반한 다음, DCM으로 회석하고, 포화 NaHCO₃으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. TEA (1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 120 g 이스코 칼럼 (칼럼을 1% TEA/헥산으로 전처리한 다음, EtOAc/헥산=0~100%로 실행하였음)을 사용하여 정제하여 중간체 4A (12.8 g, 12.95 mmol)를 수득하였다.

[1697]

LCMS, [M+H]⁺ = 905.

[1698] 중간체 4B의 제조:



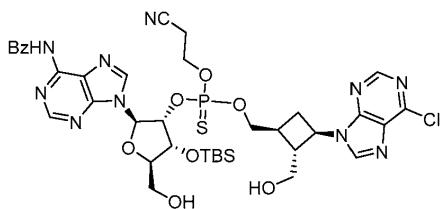
4B

[1699]

[1700] 무수 아세토니트릴 (5 mL) 중 중간체 2F (0.32 g, 0.63 mmol) 및 1H-테트라졸 (0.05 g, 0.76 mmol)의 혼합물을 회전 증발기 (2 x 5 mL) 상에서 건조 농축시킨 다음, 아세토니트릴 (2.5 mL) 중에 재현탁시키고, 질소 분위기 하에 두었다. 개별적으로, 무수 ACN (2.5 mL) 중 중간체 4A (0.685 g, 0.693 mmol)를 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 ACN (1 mL) 중에 용해시키고, 상기로부터의 교반 혼합물에 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에 16시간 동안 교반하였다. 이어서, (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미드아미드 (0.155 g, 0.76 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 24 g의 실리카 젤 (15분 구배, DCM 중 0-20% MeOH를 사용)을 사용하여 정제하여 중간체 4B (0.9 g, 0.68 mmol)를 밸포체로서 수득하였다.

[1701] LCMS, $[M+H]^+$ = 1429.9

[1702] 중간체 4C의 제조:



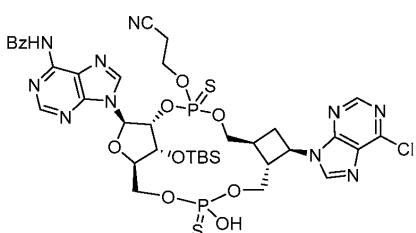
4C

[1703]

[1704] 디클로로메탄 (14 mL) 중 중간체 4B (0.97 g, 0.68 mmol) 및 트리에틸실란 (1.08 mL, 6.8 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (0.16 mL, 2.04 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물 (5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 기체의 발생이 중지될 때까지 포화 수성 중탄산나트륨으로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 디에틸 에테르 중에 현탁시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하여 미분을 형성하고, 이어서 이를 진공 여과에 의해 수집하고, 헥산 및 디에틸 에테르로 세척하였다. 물질을 헥산과 메탄올 사이에 분배하였다. 메탄올 층을 분리하고, 헥산 (2 x 10 mL)으로 세척하였다. 이어서, 메탄올 층을 진공 하에 농축시켜 중간체 4C (0.48 g)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[1705] LCMS, $[M+H]^+$ = 885.

[1706] 중간체 4D의 제조:



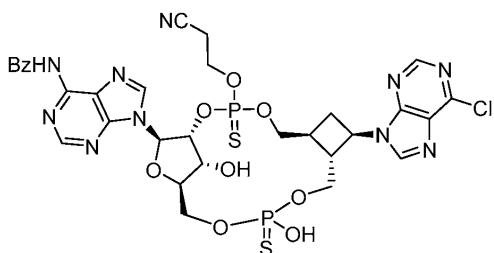
4D

[1707]

[1708] 중간체 4D를 중간체 20에 대해 기재된 절차에 따라 중간체 4C로부터 제조하였다. 조 물질을 역상 이스코 골드 50 g C18 칼럼, 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.01 M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.01 M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 15분에 걸쳐 0-100%를 사용하여 정제하여 중간체 4D (0.2 g, 0.21 mmol)를 고체로서 수득하였다.

[1709] LCMS, $[M+H]^+$ = 963.

[1710] 중간체 4E의 제조:



4E

[1711]

피리딘 (1.7 mL) 중 중간체 4D (0.165 g, 0.171 mmol) 및 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (0.14 mL, 0.86 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 탄산칼슘 (0.86 g, 8.56 mmol)으로 켄칭하고, MeOH로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 중간체 4E의 2종의 부분입체이성질체 (0.145 g, 0.171 mmol)의 혼합물을 오일로서 수득하였다.

[1713]

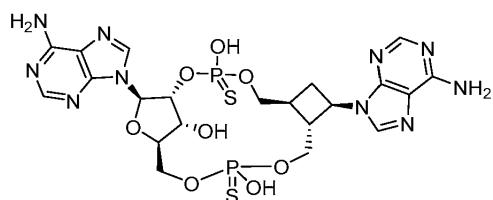
LCMS, $[M+H]^+$ = 849.

[1714]

실시예 4-1 및 4-2:

[1715]

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,12,18-트리히드록시-2,4,11,13,16-펜타옥사-
3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온



부분입체이성질체 1 (4-1)

부분입체이성질체 2 (4-2)

[1716]

중간체 4E의 부분입체이성질체 혼합물 (0.045 g, 0.053 mmol) 및 포화 수산화암모늄 (2 mL, 51.4 mmol)을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 50°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음, 고체 조생성물로 동결건조시켰다. 조물질을 정제용 LC를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 애질런트 보너스 RP, 200 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 20-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 20-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 0% B에서 6-분 유지, 20분에 걸쳐 0-25% B, 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25°C. 분획 수집은 MS 신호에 의해 측발되었다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 부분입체이성질체를 단리시켰다.

[1718]

실시예 4-1: 1.4 mg; 분석용 LCMS 방법 B; t_R : 2.19분; 관찰된 질량: 672.82.

[1719]

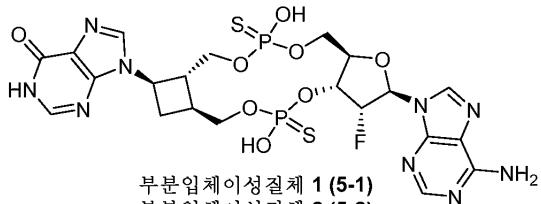
실시예 4-2: 3.2 mg; 분석용 LCMS 방법 B; t_R : 2.28분; 관찰된 질량: 672.95.

[1720]

실시예 5-1, 5-2, 5-3 및 5-4:

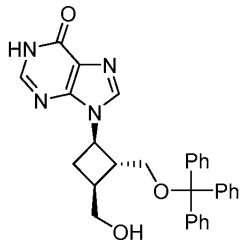
[1721]

9-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디솔파닐리덴-
2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]- 6,9-디히드로-1H-퓨린-6-온



[1722]

[1723] 중간체 5A의 제조:

**5A**

[1724]

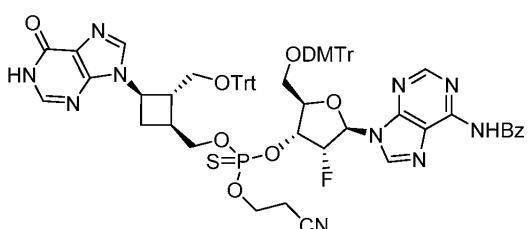
디옥산 (9.04 ml) 중 중간체 2E (0.6 g, 1.085 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (0.121 g, 3.04 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반한 다음, 60°C에서 3일 동안 교반하였다. 이어서, LiOH (1.0 M 수성, 3.25 ml, 3.25 mmol)을 첨가하고, 반응물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 나머지 수성 상을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 40 g의 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (15분 구배, DCM 중 0~10% MeOH를 사용)를 사용하여 정제하여 중간체 5A를 고체로서 수득하였다.

[1726]

LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493.4$

[1727]

중간체 5B의 제조:

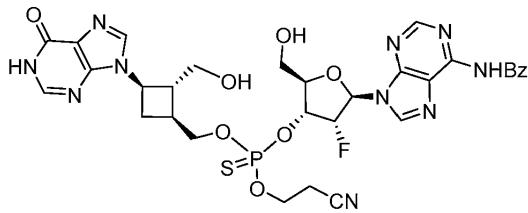
**5B**

[1728]

중간체 5B를 중간체 4B에 대해 기재된 동일한 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 40 g의 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (15분 구배, DCM 중 0~20% MeOH를 사용)를 사용하여 정제하여 중간체 5B 및 중간체 5C의 혼합물 (1.0 g)을 오일로서 수득하였다.

[1730]

중간체 5C의 제조:

**5C**

[1731]

[1732]

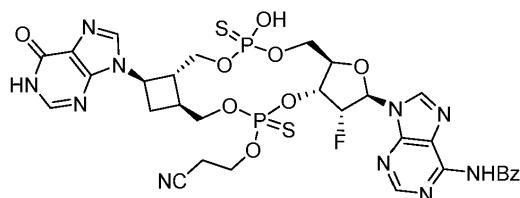
디클로로메탄 (15 mL) 중 상기로부터의 중간체 5B 및 중간체 5C (1.0 g, 0.77 mmol) 및 트리에틸실란 (0.62 mL, 3.9 mmol)의 혼합물에 실온에서 TFA (0.18 mL, 2.31 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 기체의 발생이 중지될 때까지 포화 수성 중탄산나트륨으로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (2x10 mL) 및 2-Me-THF (2x10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 중에 혼탁시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 미분을 형성하고, 진공 여과로 수집하고, 헥산 및 디에틸 에테르로 세척하였다. 물질을 헥산과 메탄을 사이에 분배하였다. 메탄을 층을 분리하고, 헥산 (2x10 mL)으로 세척하였다. 메탄 올 층을 진공 하에 농축시켜 중간체 5C (0.49 g, 0.65 mmol)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[1733]

LCMS, $[M+H]^+$ = 755.

[1734]

중간체 5D의 제조:

**5D**

[1735]

[1736]

피리딘 (21.20 mL) 중 중간체 5C (0.44 g, 0.583 mmol)의 0°C 용액에 피리딘 (2.1 mL) 중 디페닐 포스포네이트 (0.14 mL, 0.70 mmol)의 용액을 1시간의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미드아미드 (0.180 g, 0.875 mmol)로 처리하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 이스코 골드 50 g C18 칼럼, 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 15분에 걸쳐 0-100% B을 사용하여 정제하여 중간체 5D (0.081 g)를 동결건조 후 부분입체이성질체의 고체 혼합물로서 수득하였다.

[1737]

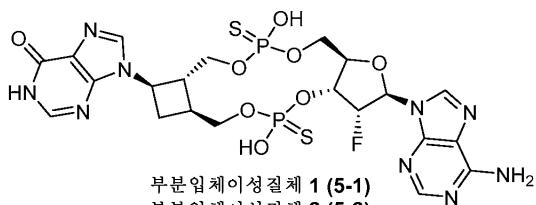
LCMS, $[M+H]^+$ = 833.

[1738]

실시예 5-1, 5-2, 5-3 및 5-4:

[1739]

9-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디술파닐리멘-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]- 6,9-디히드로-1H-퓨린-6-온



[1740]

[1741] 중간체 5D (0.08 g, 0.1 mmol)의 부분입체이성질체 혼합물에 암모니아 (MeOH 중 7 N, 6.95 mL, 48.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 50°C로 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 이스코 골드 50 g C18 칼럼, 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 15분에 걸쳐 0~100% B에 의해 정제하여 부분입체이성질체의 혼합물을 수득하였으며, 이를 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건으로 분리하였다: 칼럼: 애질런트 보너스 RP 21.2 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 20-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 0-6분 동안 0% B 유지. 16분에 걸쳐 0%-25% B에 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[1742]

실시예 5-1: 3.5 mg; 분석용 LCMS 방법 B; 관찰된 질량: 676.0; 채류 시간: 2분.

[1743]

실시예 5-2: 3 mg; 분석용 LCMS 방법 B; 관찰된 질량: 676.0; 채류 시간: 2.05분.

[1744]

실시예 5-3: 3.5 mg; 분석용 LCMS 방법 B; 관찰된 질량: 676.0; 채류 시간: 2.14분.

[1745]

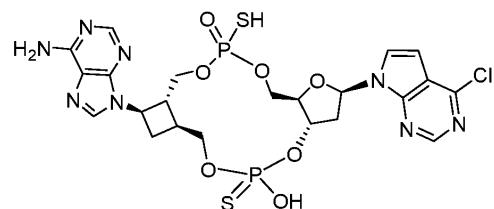
실시예 5-4: 3.1 mg; 분석용 LCMS 방법 B; 관찰된 질량: 676.0; 채류 시간: 2.29분.

[1746]

실시예 6-1, 6-2, 6-3 및 6-4:

[1747]

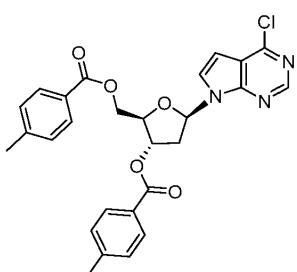
(1S,6S,8R,9R,15R,17R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-17-{4-클로로-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-7-일}-3-히드록시-12-솔파닐-3-솔파닐리텐-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ ⁵,12 λ ⁵-디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-12-온



부분입체이성질체 1 (6-1)
부분입체이성질체 2 (6-2)
부분입체이성질체 3 (6-3)
부분입체이성질체 4 (6-4)

[1748]

[1749] 중간체 6A의 제조:



[1750]

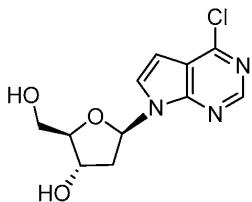
[1751] 동근 바닥 플라스크에 분말 KOH (1.28 g, 22.8 mmol), 무수 아세토니트릴 (50 mL), 트리스(2-(2-메톡시에톡시)에틸)아민 (0.29 mL, 0.91 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 생성된 혼탁액에 4-클로로-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘 (1 g, 6.5 mmol)을 첨가하고, 교반을 실온에서 5분 넘게 계속하였다. 생성된

현탁액에 (2R,3S,5R)-5-클로로-2-(((4-메틸벤조일)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3-일 4-메틸벤조에이트 (카르보신트, 2.53 g, 6.51 mmol)를 5분 기간에 걸쳐 조금씩 첨가하고, 교반을 실온에서 30분 동안 계속하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 잔류물을 MeCN로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 120 g 이스코 칼럼을 사용하는 실리카 젤 크로마토그래피 (27분 구배, 헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트를 사용)에 의해 정제하였다. 분획을 함유하는 생성물을 합하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 6A (1.95 g, 3.85 mmol)를 무색 고체로서 수득하였다.

[1752] ^1H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 3H), 7.85 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.80 - 6.74 (m, 2H), 5.76 (dt, J=6.3, 2.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.50 (m, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.77 (ddd, J=14.3, 6.1, 2.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

[1753] LCMS, [M+H]⁺ = 506.2, t_R: 1.17분, 분석용 LCMS 방법 A.

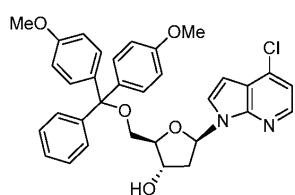
[1754] 중간체 6B의 제조:



[1755] 차가운 암모니아 (메탄올 중 7 N, 0.54 mL, 3.76 mmol) 중 중간체 6A (1.90 g, 3.76 mmol)의 현탁액을 실온으로 가온하고, 질소 분위기 하에 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 백색 잔류물을 80 g의 실리카 젤 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (26분 구배, DCM 중 0-20% MeOH로 용리시킴)에 의해 정제하여 중간체 6B (0.83 g, 3.08 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1757] LCMS, [M+H]⁺ = 270

[1758] 중간체 6C의 제조:



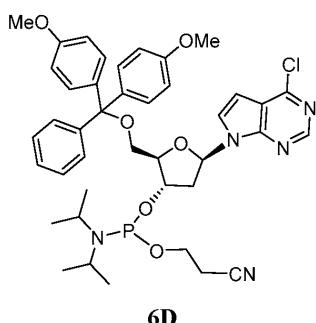
[1759] 피리딘 (3 mL) 중 중간체 6B (0.83 g, 3.1 mmol)의 용액을 회전 증발기 상에서 농축 건조시켰다. 잔류물에 피리딘 (20 mL), DMTr-Cl (1.1 g, 3.2 mmol), DMAP (0.02 g, 0.15 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 메탄올로 켓청하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 80 g 이스코 칼럼을 사용하여 실리카 젤 크로마토그래피 (40분 구배, 0.5% TEA를 함유하는 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시킴)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 6C (1.66 g, 2.90 mmol)를 수득하였다.

[1761] ^1H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 1H), 7.80 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 7H), 6.90 - 6.76 (m, 4H), 6.69 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.63 (t, J=6.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 3.98 (q, J=4.7 Hz, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 6H), 3.17 (d, J=4.9 Hz, 2H), 2.68 (dt, J=13.3, 6.5 Hz, 1H), 2.35 (ddd, J=13.4, 6.6, 4.5 Hz, 1H).

[1762] LCMS, [M+H]⁺ = 571/572.

[1763]

중간체 6D의 제조:



[1764]

[1765]

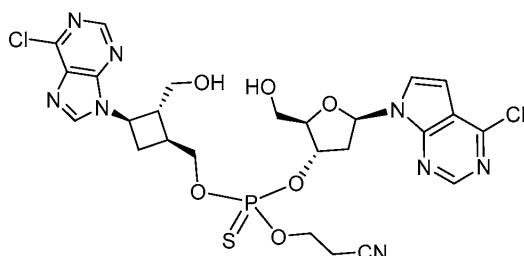
무수 DCM (15 mL) 중 중간체 6C (0.8 g, 1.40 mmol)의 용액에 아세토니트릴 (5.0 mL) 중 4,5-디시아노이미다졸 (0.17 g, 1.40 mmol)의 용액을 첨가하였다. 2-시아노에틸 N,N,N',N'-테트라이소프로필포스포로디아미다이트 (0.70 mL, 2.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DCM으로 회석하고, 포화 NaHCO₃으로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 이어서, 여과물을 진공 하에 농축시키고, 조 잔류물을 40 g 이스코 칼럼을 사용하여 칼럼 크로마토그래피 (13분 구배에 의해 0-50% 구배 DCM-EtOAc로 용리시킴)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 중간체 6D (0.8 g)를 백색 밸포체로서 수득하였다.

[1766]

LCMS, [M+H]⁺ = 689.3.

[1767]

중간체 6E의 제조:



[1768]

[1769]

MeCN (3 mL) 중 1H-테트라졸 (123 mg, 1.76 mmol) 및 중간체 2F (180 mg, 0.35 mmol)의 용액을 회전 증발기 상에서 농축시키고, 공비혼합을 반복하였다 (2x3 mL). 생성된 잔류물을 MeCN (3 mL) 중에 용해시키고, 활성화된 MS 4 Å (150 mg)을 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 유지시켰다. 개별적으로, MeCN (3 mL) 중 중간체 6D (354 mg, 0.46 mmol)를 회전 증발기로 농축시키고, 과정을 반복하였다 (3 x 1 mL). 생성된 잔류물을 MeCN (3 mL) 중에 용해시키고, 상기 교반 용액에 시린지를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DDTT (145 mg, 0.704 mmol)로 처리하고, 30분 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 DCM (6 mL) 및 2,2-디클로로아세트산 (2.027 mL, 3.52 mmol) 중에 혼탁시키고, 트리에틸실란 (0.563 mL, 3.52 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 피리딘 (0.5 mL, 6.18 mmol)으로 켄칭하고, 회전 증발기로 농축시켰다. 잔류물을 12 g 이스코 칼럼 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용매 A: DCM, 용매 B: 20% DCM-MeOH)를 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 중간체 6E (115 mg, 0.172 mmol)를 수득하였다.

[1770]

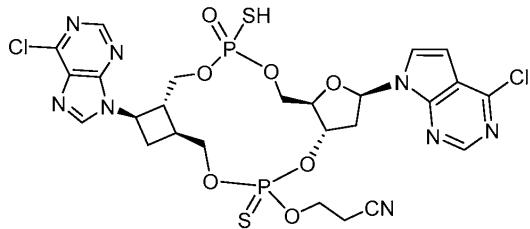
LCMS, [M+H]⁺ = 669/671.

[1771]

불순한 분획 (80 mg)을 회수하고, 역상 이스코 골드 15 g C18 칼럼, 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 20분에 걸쳐 0-100% B에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 동결건조시켜 추가의 중간체 6E (20 mg, 0.030 mmol)를 수득하였다.

[1772] LCMS, $[M+H]^+$ = 669/671.

[1773] 중간체 6F의 제조:

**6F**

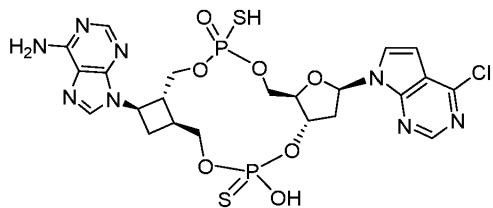
[1774]

건조 피리딘 (6 mL) 중 중간체 6E (0.02 g, 0.030 mmol)의 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 공비혼합을 반복하였다 (2×3 mL). 잔류물을 건조 피리딘 (6 mL) 중에 질소 분위기 하에 재용해시키고, 피리딘 (1 mL) 중 디페닐 아인산염 (0.012 mL, 0.060 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 이어서, DDTT (0.025 g, 0.119 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc 중에 혼탁시키고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 MeCN 중에 용해시키고, 회전 증발기 상에서 농축시키고, 공비혼합을 2회 반복하였다. 침전물이 MeCN에서 형성되었으며, 이를 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 중간체 6F를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1776] LCMS, $[M+H]^+$ = 747.

[1777] 실시예 6-1, 6-2, 6-3 및 6-4:

[1778] (1S,6S,8R,9R,15R,17R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-17-{4-클로로-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-7-일}-3-[λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0 6,9]옥타데칸-12-온



부분임체이성질체 **1 (6-1)**
부분임체이성질체 **2 (6-2)**
부분임체이성질체 **3 (6-3)**
부분임체이성질체 **4 (6-4)**

[1779]

[1780] MeCN (0.6 mL) 중 중간체 6F의 용액에 27% 수산화암모늄 (3 mL, 77 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 45°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 질소의 완만한 스트림 하에 건조시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC 크로마토그래피 조건 하에 정제하여 동결건조 후 실시예 6-1, 6-2, 6-3 및 6-4를 수득하였다; 기기: 워터스 오토퓨어; 칼럼: 엑스셀렉트 RP 정제용 C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19 X150mm; 유량: 20.0 mL/분; 이동상: A: 20 mM TEAA (pH 6.5); B: 80:20 ACN:20 mM TEAA (pH 6.5); 구배: 50분에 걸쳐 5-35%, 2분에 걸쳐 35-95%, 1분에 걸쳐 95-5%.

[1781] 실시예 6-1: 0.80 mg; 관찰된 질량: 676.0; t_R : 15.56분; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 1

[1782] 실시예 6-2: 0.92 mg; 관찰된 질량: 676.0; t_R : 16.15분; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 1

[1783] 실시예 6-3: 0.52 mg; 관찰된 질량: 676.0; t_R : 17.91분; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 1

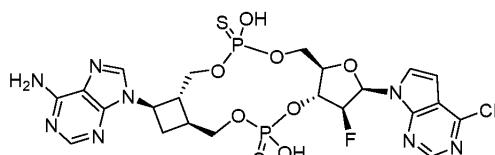
[1784] 실시예 6-4: 1.14 mg; 관찰된 질량: 676.0; t_R : 18.64분; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 1

[1785] 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 1:

[1786] 기기: 애질런트 1290 HPLC/MS; 칼럼: 엑스셀렉트 CSH C18 칼럼, 3.5 μm, 3.0 X150mm; 유량: 0.5 mL/분; 이동상: A: 10 mM TEAA (pH 6.5); B: 80:20 ACN:10 mM TEAA (pH 6.5); 구배: 30분에 걸쳐 5-35%B, 2분에 걸쳐 35-95%B, 1분에 걸쳐 95-5%.

[1787] 실시예 7-1, 7-2, 7-3 및 7-4:

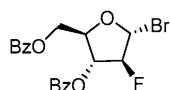
[1788] (1R,6S,8R,9R,15R,17R,18S)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-17-{4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]파리미딘-7-일}-18-플루오로-3,12-디히드록시-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온



부분임체이성질체 1 (7-1)
부분임체이성질체 2 (7-2)
부분임체이성질체 3 (7-3)
부분임체이성질체 4 (7-4)

[1789]

[1790] 중간체 7A의 제조:



7A

[1791]

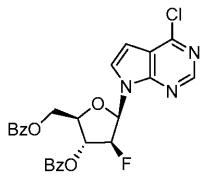
[1792] 무수 DCM (20 mL) 중 (2R,3S,4R,5R)-5-((벤조일옥시)메틸)-3-플루오로테트라하이드로푸란-2,4-디일 디벤조에이트 (아크팜 잉크, 5 g, 10.8 mmol)의 용액에 HBr (아세트산 중 33% 용액, 5.31 mL, 32.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 교반하면서 빙냉 수성 NaHCO₃ 용액에 조금씩 부었다. 추가의 DCM을 첨가하고, 교반을 수성 층이 pH~7-8이 될 때까지 계속하였다. 차가운 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 중간체 7A (~5 g)를 무색 젤로서 수득하였으며, 이를 즉시 후속 단계에 사용하였다.

[1793]

¹H NMR (499 MHz, 클로로포름-D) δ 8.15 - 8.10 (m, 2H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 7.64 (tt, J=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (tt, J=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 6.65 (d, J=12.2 Hz, 1H), 5.70 - 5.51 (m, 2H), 4.88 - 4.78 (m, 2H), 4.76 - 4.68 (m, 1H).

[1794]

중간체 7B의 제조:



7B

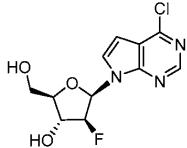
[1795]

[1796] 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]파리미딘 (1.54 g, 10.0 mmol) 및 무수 아세토니트릴 (20 mL)의 혼탁액을 회전 증발기로 농축시키고, 잔류물에 아세토니트릴 (20 mL)을 첨가한 다음, 혼합물을 다시 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 무수 아세토니트릴 (100 mL) 중에 혼탁시키고, 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액, 0.40 g, 10.0 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 실온에서 15분 동안 교반하여 탁한 혼합물을 형성하고, 이에 무수 아세토니트릴 (25 mL) 중 조 중간체 7A (4.23 g, 10 mmol)의 새로이 제조된 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (400 mL) 중에 용해시키고, 물 (2 x

100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 상에서 헥산 중 0-50% EtOAc (2.65 g, 5.34 mmol)를 사용하여 크로마토그래피하여 중간체 7B를 수득하였다.

[1797] LCMS, $[M+H]^+$ = 496.

[1798] 중간체 7C의 제조:



7C

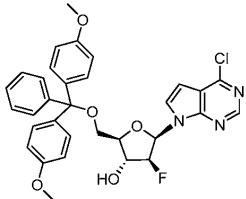
[1799]

[1800] 메탄올 (10 mL) 중 중간체 7B (2.63 g, 5.30 mmol)의 교반 용액에 소듐 메톡시드 (메탄올 중 0.5 M, 10.6 mL, 5.30 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 수성 HCl (1 N, 5.30 mL, 5.30 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 40 g 이스코 칼럼; 구배 DCM 중 0-30% MeOH를 사용하여 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 7C (1.39 g, 4.83 mmol)를 수득하였다.

[1801] ^1H NMR (499 MHz, 클로로포름-D) δ 8.65 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=3.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.74 - 6.65 (m, 2H), 5.26 - 5.09 (m, 1H), 4.78 (ddd, $J=19.0, 5.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.01 (ddd, $J=12.0, 3.7, 1.2$ Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 2.81 (br s, 2H).

[1802] LCMS: m/z 288.1 ($M+H$), t_R : 0.71분, 분석용 LCMS 방법 A.

[1803] 중간체 7D의 제조



7D

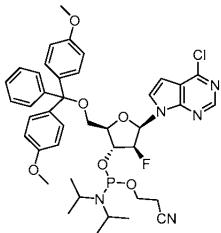
[1804]

[1805] 피리딘 (3 mL) 중 중간체 7C (1.39 g, 4.83 mmol)의 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 잔류물에 피리딘 (20 mL), DMTr-Cl (1.72 g, 5.1 mmol) 및 DMAP (0.030 g, 0.24 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 메탄올로 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 포화 NaHCO_3 용액으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 80g 이스코 칼럼; 구배: 0.5% TEA를 함유하는 헥산 중 0-100% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 7D (2.39 g, 4.05 mmol)를 수득하였다.

[1806] ^1H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=3.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 7H), 6.90 - 6.85 (m, 4H), 6.76 - 6.71 (m, 2H), 6.03 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 5.31 - 5.15 (m, 1H), 4.43 (dq, $J=19.3, 4.6$ Hz, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H).

[1807] LCMS: m/z 590.2 ($M+H$), t_R : 1.11분, 분석용 LCMS 방법 A.

[1808] 중간체 7E의 제조



7E

[1809]

[1810] 무수 DCM (24 mL) 중 중간체 7D (2.38 g, 4.03 mmol)의 용액에 무수 아세토니트릴 (8 mL) 중 1H-이미다졸-4,5-디카르보니트릴 (0.48 g, 4.0 mmol)의 용액에 이어서 순수한 3-((비스(디이소프로필아미노)포스파닐)옥시)프로판니트릴 (2.05 mL, 6.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 수방울의 메탄올로 켄칭하고, DCM으로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 투명한 오일로 농축시켰다. 오일을 최소량의 DCM 중에 용해시키고 헥산 중 0~50% EtOAc를 사용하여 실리카 젤 상에서 크로마토그래피하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시킨 다음 아세토니트릴 (2 x 5 mL)로부터 회전 증발기 상에서 2회 농축시켜 중간체 7D (2.68 g)를 수득하였다.

[1811]

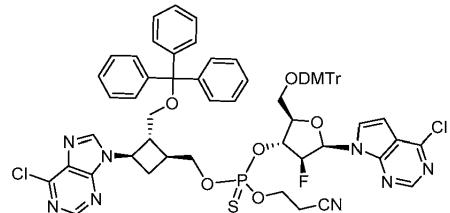
^1H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.76 (ddd, $J=5.5, 3.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.33 – 7.20 (m, 7H), 6.90 – 6.82 (m, 4H), 6.81 – 6.73 (m, 2H), 5.57 – 5.37 (m, 1H), 4.86 – 4.68 (m, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 3.73 (d, $J=3.0$ Hz, 7H), 3.63 – 3.47 (m, 3H), 3.43 – 3.33 (m, 2H), 2.77 – 2.61 (m, 2H), 1.15 – 0.95 (m, 12H).

[1812]

LCMS: m/z 303.1 (DMTr+), 707.2, 709.2 (분석 동안 가수분해된 생성물), t_{R} : 1.09분, 분석용 LCMS 방법 A.

[1813]

중간체 7F의 제조:



7F

[1814]

[1815]

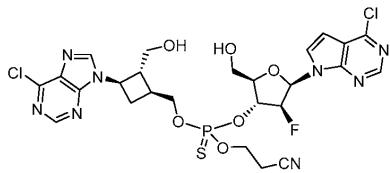
MeCN (3 mL) 중 1H-테트라졸 (68.5 mg, 0.98 mmol) 및 중간체 2F (100 mg, 0.20 mmol)의 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 공비혼합을 반복하였다 (2 x 3 mL). 생성된 잔류물을 MeCN (3 mL) 중에 용해시키고, 활성화된 MS 4Å (150 mg)을 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 두었다. 개별적으로, MeCN (3.00 mL) 중 중간체 7E (186 mg, 235 mmol)를 회전 증발기로 농축시키고, 과정을 반복하였다 (3 x 1 mL). 생성된 잔류물을 MeCN (3.0 mL) 중에 용해시키고, 상기 교반 혼합물에 시린지를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, DDTT (48.3 mg, 0.235 mmol)로 처리하고, 30분 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물, 중간체 7F를 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[1816]

LCMS: m/z 1178.2 (M-H), t_{R} : 1.44분, 분석용 LCMS 방법 C.

[1817]

중간체 7G의 제조:

**7G**

[1818]

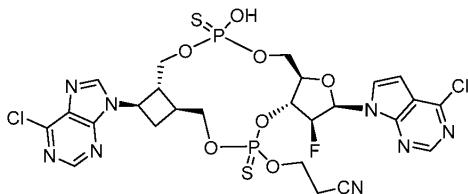
DCM (7 mL) 중 조 중간체 7F (172 mg, 0.14 mmol)의 용액에 물 (1 방울), 트리에틸실란 (0.22 mL, 1.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. DCM (2 mL) 중 디클로로아세트산 (0.092 mL, 1.12 mmol)의 용액을 2분 기간에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DCM으로 회석하고, 포화 수성 NaHCO_3 으로 추출하였다. 합한 유기 총을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시킨 다음, DCM 중 0~20% 메탄올을 이용하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 7G (64 mg, 0.093 mmol)를 무색 겸으로서 수득하였다.

[1820]

LCMS: m/z 686.8 ($\text{M}+\text{H}$), t_{R} 0.80분, 분석용 LCMS 방법 D.

[1821]

중간체 7H의 제조:

**7H**

[1822]

중간체 7G (64 mg, 0.09 mmol)를 무수 피리딘과 3회 공증발시키고, 잔류물을 무수 피리딘 (25 mL) 중에 용해시켰다. 피리딘 (1 mL) 중 디페닐 아인산염 (43.6 mg, 0.19 mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하면서, 반응 혼합물을 LC에 의해 출발 디올이 완전히 소멸할 때까지 피리딘 중 디페닐포스파이트 (총, ~2.5 당량 디페닐포스파이트가 반응을 완료하는데 필요함)로 적정하였다. 반응 혼합물에 DDTT (115 mg, 0.56 mmol)를 첨가하고, 이를 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시켜 대부분의 피리딘을 제거하였다. 생성된 황색 고체를 메탄올 (3 x 5 mL)로 세척하고, 교반하고, 프릿화 보단 투브를 통해 가만히 따랐다. 셀라이트를 여과물에 첨가하고, 혼탁액을 회전 증발기로 농축시키고, 실온에서 1시간 동안 Hvac 하에 유지하였다. 생성된 분말을 고체-로딩 카트리지 상에 로딩하고, 역상 이스코에 의해 레디셉 50 g C-18 칼럼을 사용하여 0.01 M NH_4OAc 을 함유하는 물 중 5~95% MeCN로 용리시키고 ~50%로 유지하면서 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 질소의 완만한 스트림 하에 농축시키고, Hvac 하에 두어 부분입체이성질체 혼합물 중간체 7H (46 mg, 0.060 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1824]

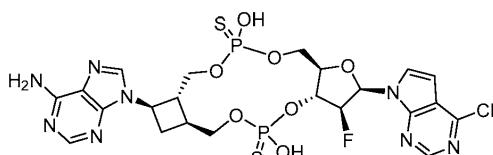
LCMS: m/z 765 ($\text{M}+\text{H}$), t_{R} : 0.82분, 분석용 LCMS 방법 D.

[1825]

실시예 7-1, 7-2, 7-3 및 7-4:

[1826]

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18S)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-17-{4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-18-플루오로-3,12-디하이드록시-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온



부분임체이성질체 1 (7-1)
부분임체이성질체 2 (7-2)
부분임체이성질체 3 (7-3)
부분임체이성질체 4 (7-4)

[1827]

[1828] 부분임체이성질체 혼합물 중간체 7H (46 mg, 0.060 mmol)가 들은 250 mL RB 플라스크에 30% 수성 NH₄OH (10 mL)를 첨가하였다. 플라스크를 격막으로 캡핑하고, 미세 구멍 침상물로 환기시키고, 40°C에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 질소의 스트림 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (~5 mL) 중에 용해시키고, 정제용 HPLC 크로마토그래피 조건; 기기: 워터스 오토퓨어; 칼럼: 엑스셀렉트 RP 정제용 C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19X150mm; 유량: 20.0 mL/분; 이동상: A: 100 mM NH₄OAc(pH 6.5); B: 아세토니트릴 (%A=100-%B); 10분에 걸쳐 10-21%B; 1분에 걸쳐 21-95%; 1분 동안 95%B에서 유지; 검출: 260 nm에 의해 정제하여 실시 예 7-1, 7-2, 7-3 및 7-4를 백색 고체로서 수득하였다.

[1829]

실시예 7-1: 2.2 mg; 분석용 LCMS 방법 D; 관찰된 질량: 693; t_R: 0.44분.

[1830]

실시예 2-2: 4.3 mg; 분석용 LCMS 방법 D; 관찰된 질량: 693; t_R: 0.48분.

[1831]

실시예 7-3: 3.2 mg; 분석용 LCMS 방법 D; 관찰된 질량: 693; t_R: 0.53분.

[1832]

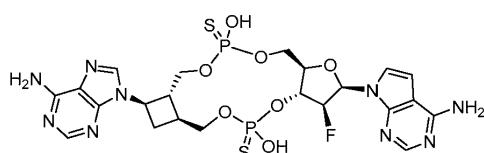
실시예 7-4: 6.7 mg; 분석용 LCMS 방법 D; 관찰된 질량: 693; t_R: 0.58분.

[1833]

실시예 8-1, 8-2, 8-3 및 8-4:

[1834]

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18S)-17-{4-아미노-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-7-일}-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ⁵,12 λ⁵-디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온



부분임체이성질체 1 (8-1)
부분임체이성질체 2 (8-2)
부분임체이성질체 3 (8-3)
부분임체이성질체 4 (8-4)

[1835]

[1836]

실시예 7-1, 7-2, 7-3 및 7-4의 각각의 부분임체이성질체가 들은 개별 2 드롭 압력 바이알에 28% 수성 수산화암 모늄 (500 uL)을 첨가하였다. 바이알을 압력-안전 격막 캡으로 캡핑하고, 50°C에서 16시간 동안 가열한 다음, 냉각시켰다. 부분임체이성질체 실시예 7-1, 7-2 및 7-3로부터 제조한 생성물을 정제용 HPLC 크로마토그래피 조건; 기기: 워터스 오토퓨어; 칼럼: 엑스셀렉트 RP 정제용 C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19 X 150mm; 유량: 20.0 mL/분; 이동상: A: 100 mM NH₄OAc(pH 6.5); B: 아세토니트릴 (%A=100-%B); 6분에 걸쳐 10-13.3%; 0.5분에 걸쳐 13.3-95%; 1.5분 동안 95%B 유지; 검출: 260 nm에 의해 정제하여 실시예 8-1, 8-2 및 8-3, 각각을 수득하였다. 부분임체이성질체 실시예 7-4로부터 제조한 생성물을 정제용 HPLC 크로마토그래피 조건; 기기: 워터스 오토퓨어; 칼럼: 엑스셀렉트 RP 정제용 C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19 X 150mm; 유량: 20.0 mL/분; 이동상: A: 100 mM NH₄OAc(pH 6.5); B: 아세토니트릴 (%A=100-%B); 10분에 걸쳐 10-15.5%; 0.5분에 걸쳐 15.5-95%; 1.5분 동안 95%B 유지; 검출: 260 nm에 의해 정제하여 실시예 8-4를 수득하였다.

[1837]

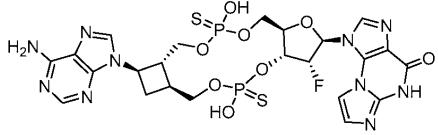
실시예 8-1: 2.2 mg; t_R: 6.33분; M+1 obs = 674.2; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 2

[1838]

실시예 8-2: 4.3 mg; t_R: 6.58분; M+1 obs = 674.2; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 2

- [1839] 실시예 8-3: 3.2 mg; t_R : 6.65분; M+1 obs = 674.2; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 2
- [1840] 실시예 8-4: 6.7 mg; t_R : 8.67분; M+1 obs = 674.2; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 2
- [1841] 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 2:
- [1842] 기기: 애질런트 1290 (LVL-L4021 Lab); 칼럼: 엑스셀렉트 CSH C18 칼럼, 3.5 μ m, 3.0X150mm; 유량: 0.5 mL/분; 이동상: A: 20 mM NH₄OA (pH 6.5); B: ACN (%A=100-%B); 구배: 20분에 걸쳐 5-30% B; 1분 동안 95% B. 검출: 260 nm.
- [1843] 실시예 9-1, 9-2, 9-3 및 9-4:

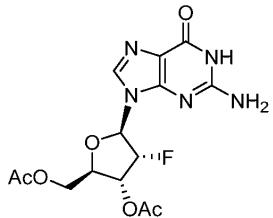
[1844] 1-[(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-3, 12-디술파닐리텐-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-17-일]-1H, 4H, 5H-이미다조[2, 1-b]퓨린-4-온



부분입체이성질체 1 (9-1)
부분입체이성질체 2 (9-2)
부분입체이성질체 3 (9-3)
부분입체이성질체 4 (9-4)

[1845]

[1846] 중간체 9A의 제조:



9A

[1847]

[1848] 2-아미노-9-((2R, 3R, 4R, 5R)-3-플루오로-4-히드록시)-5-(히드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일)-1, 9-디히드로-6H-퓨린-6-온 (아스타테크, 5 g, 17.53 mmol)을 피리딘 (100 mL) 중에 용해시키고, 회전 증발기로 농축시켰다. 이 절차를 반복하고, 잔류물을 피리딘 (125 mL)에 재용해시킨 다음, 아세트산 무수물 (4.96 mL, 52.6 mmol)로 적가방식으로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 MeOH (20 mL)로 처리하고, 5분 동안 교반한 다음, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 물 (100 mL) 중에 혼탁시키고, 초음파처리하고, 미세 침전이 형성될 때까지 교반하였다. 고체를 여과하고, 물 및 디에틸 에테르로 헹구고, 건조시켜 중간체 9A (5 g, 13.54 mmol)를 수득하였다.

[1849]

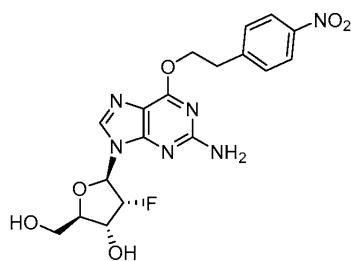
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.57 - 6.50 (bm, 2H), 6.16 - 6.07 (m, 1H), 5.83 - 5.64 (m, 1H), 5.59 - 5.49 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 3H);

[1850]

LCMS, [M+H]⁺ = 370.

[1851]

중간체 9B의 제조:

**9B**

[1852]

[1853]

1,4-디옥산 (100 mL) 중 중간체 9A (5 g, 13.54 mmol), 2-(4-나트로페닐)에탄-1-올 (3.39 g, 20.3 mmol) 및 트리페닐포스핀 (5.33 g, 20.3 mmol)의 용액에 DIAD (3.95 mL, 20.3 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 소량의 DCM에 용해시키고, 120 g 이스코 실리카겔 칼럼 상에 충전하고, 텔레다인 이스코 시스템을 사용하여 5-100% DCM/EtOAc을 사용한 20분 구배로 용리시키면서 정제하여 잔류 트리페닐포스핀 옥시드를 포함하는 생성물을 수득하였다. 물질을 MeOH (10 mL) 중에 용해시키고, 암모니아 (MeOH 중 7 N, 0.293 mL, 13.54 mmol)로 처리하고, 8시간 동안 교반한 다음, ~1/2 부피로 농축시켰다. 이어서, 혼합물을 디에틸 에테르로 처리하고, 5시간 동안 교반되도록 하였다. 침전된 생성물을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하여 중간체 9B (4 g, 9.21 mmol)를 수득하였다,

[1854]

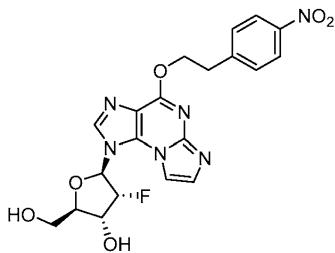
LCMS, $[M+H]^+$ = 435.

[1855]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 – 8.17 (m, 2H), 8.12 – 8.09 (m, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 6.60 – 6.52 (m, 2H), 6.14 – 6.05 (m, 1H), 5.69 – 5.64 (m, 1H), 5.40 – 5.21 (m, 1H), 5.17 – 5.11 (m, 1H), 4.71 – 4.64 (m, 2H), 4.46 – 4.34 (m, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 3.64 – 3.54 (m, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 2H).

[1856]

중간체 9C의 제조:

**9C**

[1857]

[1858]

EtOH (50 mL) 및 아세트산암모늄 완충제 (pH 4.5, 50 mL, 9.2 mmol) 중 용액 중간체 9B (4 g, 9.21 mmol)를 2-브로모아세트알데히드 (EtOH / 1 N HCl 1:1 중 ~1.3 M, 29.5 mL, 36.8 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 35 °C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, ~1/2 부피로 농축시키고, 고체 중탄산암모늄에 의해 pH ~8이 되게 하였다. 침전된 생성물을 여과하고, 빙수 및 디에틸 에테르로 세척하여 중간체 9C (2 g, 4.36 mmol)를 수득하였다,

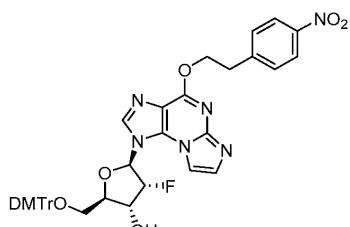
[1859]

m/z (459, M+H).

[1860]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.22 – 8.17 (m, 2H), 7.87 – 7.84 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 6.71 (d, J=14.2 Hz, 1H), 5.78 (d, J=6.7 Hz, 1H), 5.64 – 5.47 (m, 1H), 5.13 (t, J=5.1 Hz, 1H), 4.79 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.46 – 4.33 (m, 1H), 4.08 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 3.80 – 3.67 (m, 1H), 3.58 (ddd, J=12.5, 5.1, 2.8 Hz, 1H), 3.34 (br m, 2H).

[1861] 중간체 9D의 제조:

**9D**

[1862]

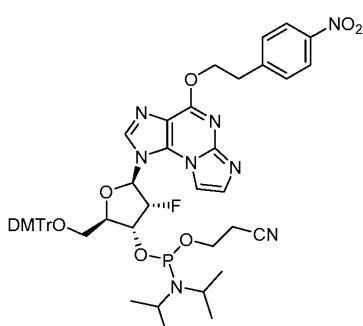
[1863] 중간체 9C (2 g, 4.36 mmol)를 무수 피리딘 (25 mL) 중에 용해시키고, 회전 증발기로 농축시켰다. 절차를 반복한 다음, 잔류물을 질소 하에 피리딘 (25 mL) 중에 재용해시키고, DMTr-Cl (1.478 g, 4.36 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 22시간 동안 교반한 다음, 메탄올 (~2 mL)로 처리하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (200 mL) 중에 용해시키고, 물, 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 80 g 이스코 실리카 걸 칼럼에 충전하고, 텔레다인 이스코 시스템을 사용하여 20분에 걸쳐 0~50% 구배; 용매 A: 0.25% TEA를 갖는 DCM; 용매 B: EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 9D (2.2 g, 2.89 mmol)를 수득하였다.

[1864]

LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 761$.

[1865]

중간체 9E의 제조:

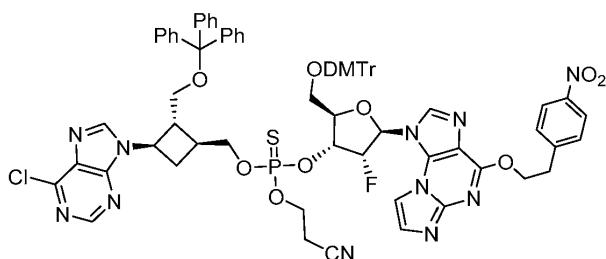
**9E**

[1866]

[1867] DCM (5 mL) 중 중간체 9D (0.5 g, 0.657 mmol) 및 1H-이미다졸-4,5-디카르보니트릴 (0.085 g, 0.72 mmol)의 용액에 3-((비스(디이소프로필아미노)포스파닐)옥시) 프로판니트릴 (0.43 mL, 1.31 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 포화 수성 중탄산나트륨 (10 mL)으로 켄칭하고, DCM (50 mL)으로 회석하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 24 g 이스코 실리카 걸 칼럼 상에 충전하고, 텔레다인 이스코 시스템을 사용하여 10분에 걸쳐 0~50% 구배; 용매 A: 0.25% TEA를 갖는 DCM; 용매 B: EtOAc로 용리시키면서 정제하여 중간체 9D (625 mg, 0.65 mmol)를 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[1868]

중간체 9F의 제조:

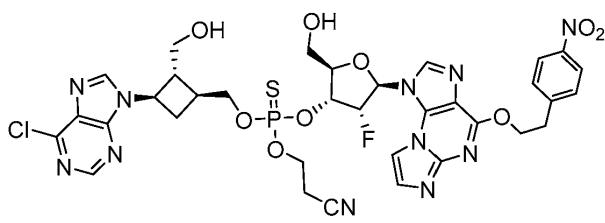
**9F**

[1869]

[1870] 무수 아세토니트릴 (5 mL) 중 중간체 2F (0.26 g, 0.509 mmol) 및 1H-테트라졸 (0.043 g, 0.611 mmol)의 용액을 회전 증발기로 농축시킨 다음, 잔류물을 무수 아세토니트릴 (2.5 mL) 중에 용해시켰다. 무수 아세토니트릴 (2.5 mL) 중 중간체 9E (0.54 g, 0.56 mmol)를 공비혼합한 다음, 아세토니트릴 (1 mL) 중에 용해시키고, 상기로부터의 교반 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에 16시간 동안 교반하였다. 이어서, (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미드아미드 (0.125 g, 0.61 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 12 g의 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (15분 구배, 0~100% DCM/EtOAc)를 사용하여 정제하여 중간체 9F (0.3 g, 0.273 mmol)를 오일로서 수득하였다.

[1871] LCMS, $[M+H]^+$ = 1402/1403.

[1872] 중간체 9G의 제조:

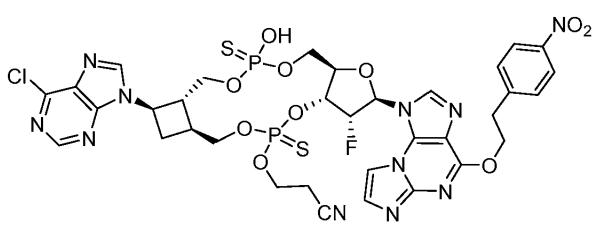


[1873]

[1874] DCM (2 mL) 중 중간체 9F (0.28 g, 0.20 mmol)의 용액에 실온에서 트리에틸실란 (0.32 mL, 1.99 mmol) 및 TFA (0.05 mL, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 50% 수성 중탄산나트륨으로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 THF (2 x 5 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 디에틸 에테르 (3x10 mL)로 연화처리하여 침전물을 형성하고, 이를 여과하고, 건조시켜 중간체 9G (0.250 g, 0.29 mmol)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1875] LCMS, $[M+H]^+$ = 858.

[1876] 중간체 9H의 제조:



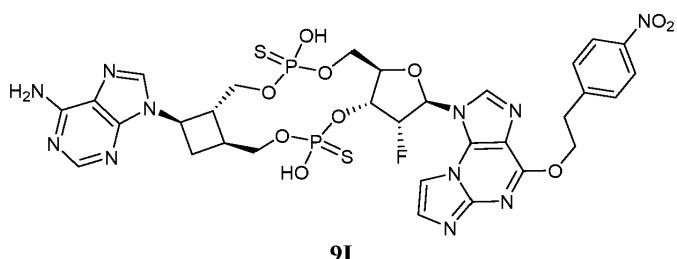
[1877]

[1878] 건조 피리딘 (47.7 mL) 중 중간체 9G (0.25 g, 0.29 mmol)의 용액에 피리딘 (5.3 mL) 중 디페닐 아인산염 (0.09 mL, 0.47 mmol)의 용액을 4시간의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 질소 하에 16시간 동안 교반한 다음, DDTT (0.120 g, 0.583 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 물질을 역상 이스코에 의해 50 g의 C18 상에서, 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물을 갖는 0.01M 아세트산암모늄을 사용하여, 0~100%, 15분 구배에 걸쳐 정제하여 중간체 9H의 부분입체이성질체 (0.168 g, 0.179 mmol)의 혼합물을 동결건조 후 고체로서 수득하였다.

[1879] LCMS, $[M+H]^+$ = 936

[1880]

중간체 9I의 제조:



[1881]

[1882]

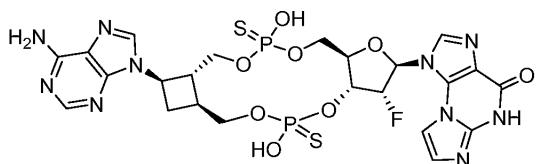
중간체 9H (0.168 g, 0.179 mmol) 및 암모니아 (이소프로필 알콜 중 2 M, 5 mL, 10.00 mmol)의 혼합물을 50°C에서 8시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 질소의 완만한 스트림 하에 감소시키고, 잔류물을 수산화암모늄 (2 mL, 51.4 mmol) 중에 용해시키고, 50°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 질소의 완만한 스트림 하에 환원시키고, 밤새 동결건조시켜 중간체 9I의 부분임체이성질체 혼합물 (0.155 g, 0.179 mmol)을 고체로서 수득하였다.

[1883]

실시예 9-1, 9-2, 9-3 및 9-4:

[1884]

1-[¹R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디술파닐리텐-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 ^λ₅, 12 ^λ₅-디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-17-일]- 1H,4H,5H-이미다조[2,1-b]퓨린-4-온



부분임체이성질체 1 (9-1)

부분임체이성질체 2 (9-2)

부분임체이성질체 3 (9-3)

부분임체이성질체 4 (9-4)

[1885]

[1886]

페리딘 (1.8 mL) 중 중간체 9I (0.155 g, 0.179 mmol) 및 DBU (0.27 mL, 1.795 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 아세트산암모늄/AcOH 완충제 (pH 4.5, 2 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 이스코에 의해 50 g의 C18 상에서, 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물을 사용하여, 0-100%, 15분 구배에 걸쳐 정제하여 동결건조 후 부분임체이성질체 (0.08 g, 0.112 mmol)의 혼합물을 수득하였다. 부분임체이성질체를 정제용 HPLC 크로마토그래피 조건: 기기: 워터스 오토퓨어 칼럼: 엑스셀렉트 RP 정제용 C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19 X150mm; 유량: 20.0 mL/분; 이동상: A: 20mM TEAA (pH 6.5); B: 80:20 ACN:20mM TEAA (pH6.5); 구배: 14분에 걸쳐 7-14%B, 0.5분에 걸쳐 14-95%B, 0.5분에 걸쳐 95%B 유지 및 0.5분에 걸쳐 95-5%B에 의해 분리하여 실시예 9-1, 9-2, 9-3 및 9-4를 동결건조 후 백색 고체로서 수득하였다.

[1887]

실시예 9-1: 5.0 mg; t_R: 0.36분; M+1 obs = 714.9; 분석용 LCMS 방법 A

[1888]

실시예 9-2: 3.1 mg; t_R: 0.39분; M+1 obs = 715.0; 분석용 LCMS 방법 A

[1889]

실시예 9-3: 6.3 mg; t_R: 0.41분; M+1 obs = 715.4; 분석용 LCMS 방법 A

[1890]

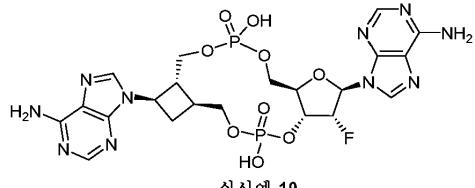
실시예 9-4: 1.8 mg; t_R: 0.46분; M+1 obs = 715.1; 분석용 LCMS 방법 A

[1891]

실시예 10

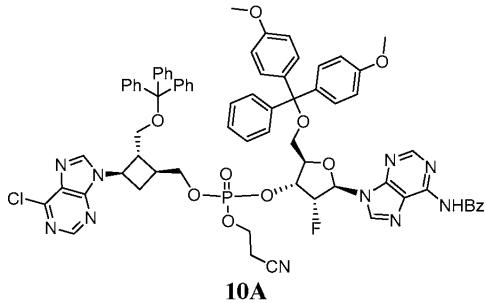
[1892]

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 ^λ₅, 12 ^λ₅-디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디온



[1893]

중간체 10A의 제조:



[1895]

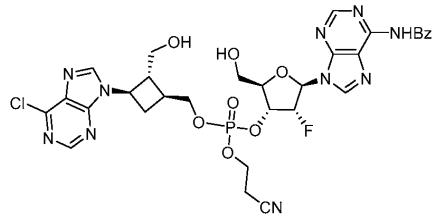
무수 MeCN (1 mL) 중 중간체 2F (0.100 g, 0.20 mmol) 및 1H-테트라졸 (0.016 g, 0.24 mmol)의 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 생성된 잔류물을 무수 MeCN (1 mL) 중에 용해시켰다. 무수 MeCN (2.5 mL) 중 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-퓨린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 (2-시아노에틸) 디이소프로필포스포르아미다이트 (시그마-알드리치, 0.19 g, 0.22 mmol)의 용액을 회전 증발기 상에서 농축시키고, MeCN (1 mL) 중에 재용해시켰고, 상기로부터의 교반 혼합물에 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에 16시간 동안 교반하였다. tert-부틸 히드로퍼옥시드 (0.089 mL, 0.49 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 포화 수성 칼륨 티오술페이트로 켄칭하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 12 g의 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (15분 구배, 0-100% DCM/EtOAc)를 사용하여 정제하여 중간체 10A (0.22 g, 0.169 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1897]

LCMS, $[M+H]^+ = 1301$.

[1898]

중간체 10B의 제조:



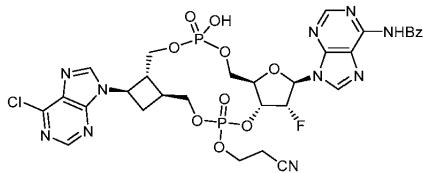
[1899]

DCM (1.69 mL) 중 중간체 10A (0.22 g, 0.17 mmol) 및 트리에틸실란 (0.27 mL, 1.69 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (0.04 mL, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, DCM (5 mL), 물 (5 mL)로 희석하고, 기체의 발생이 중지될 때까지 포화 중탄산나트륨으로 처리하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (2 x 5 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 (3 x 10 mL)에 이어서 헥산 (2 x 10 mL)으로 연화처리하여 중간체 10B (0.089 g, 0.118 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1901]

LCMS, $[M+H]^+ = 757.4$

[1902] 중간체 10C의 제조:



10C

[1903]

[1904] 전조 피리딘 (20 mL) 중 중간체 10B (0.09 g, 0.11 mmol)의 용액에 피리딘 (2.2 mL) 중 디페닐 아인산염 (0.04 mL, 0.18 mmol)의 용액을 4시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 16시간 동안 교반한 다음, 물 (0.04 mL, 2.25 mmol)을 첨가하고, 이어서 아이오딘 (0.043 g, 0.17 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 티오황산나트륨으로 색상이 사라질 때까지 켄칭한 다음, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 10:1 디에틸 에테르:아세토니트릴로 3회 연화처리하여 중간체 10C (0.05 g, 0.061 mmol)를 황색 고체로서 수득하였다.

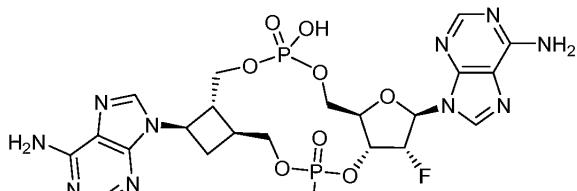
[1905]

LCMS, $[M+H]^+$ = 819

[1906] 실시예 10

[1907]

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0 6,9]옥타데칸-3,12-디온



실시예 10

[1908]

[1909] 중간체 10C (0.05 g, 0.061 mmol) 및 암모니아 (이소프로판올 중 2 M, 6.10 mL, 12.21 mmol)의 혼합물을 50°C에서 8시간 동안 교반하였다. 생성물을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 단리시켰다: 칼럼: 애질런트 보너스 RP 21.2 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 20-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 0-6분 동안 0% B 유지, 16분에 걸쳐 0%-25%B에 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 10 (9.2 mg)을 수득하였다;

[1910]

관찰된 질량: 643.1; 채류 시간: 2.14분.

[1911]

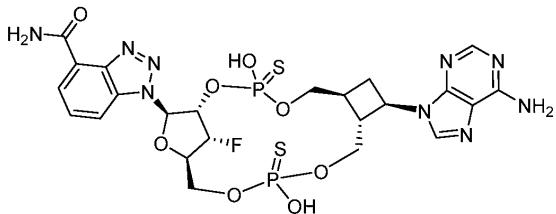
분석용 LCMS 방법 B.

[1912]

실시예 11-1, 11-2, 11-3, 11-4

[1913]

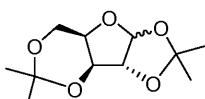
1-[(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디슬파닐리덴-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0 6,9]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드



부분입체이성질체 1 (11-1)
부분입체이성질체 2 (11-2)
부분입체이성질체 3 (11-3)
부분입체이성질체 4 (11-4)

[1914]

[1915] 중간체 11A의 제조:



11A

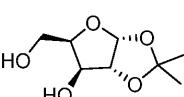
[1916]

[1917] 아세톤 (250 mL) 중 아이오딘 (1.69 g, 6.7 mmol)의 암갈색 용액에 고체로서의 D-(+)-크실로스 (10.0 g, 66.6 mmol)를 첨가하였다. 생성된 불균질 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2.5시간 후, 아세톤 (150 mL) 중 아이오딘 (1.30 g, 5.13 mmol)의 제2 부분을 반응 혼합물에 첨가하였다. 4.5시간 후, 반응물을 10% 수성 티오황산나트륨 (200 mL)으로 켄칭하여 무색 혼합물을 생성하고, 이를 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 수성 상을 DCM (4 x 100 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 11A (13.03 g, 56.6 mmol)를 투명한 무색 오일로서 수득하였다.

[1918]

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 6.01 (d, J=3.7 Hz, 1H), 4.52 (d, J=3.7 Hz, 1H), 4.29 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 2H), 4.04 – 4.01 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

[1919] 중간체 11B의 제조:



11B

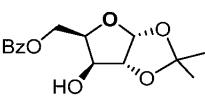
[1920]

[1921] 아세토니트릴 (17.4 mL) 및 물 (18.5 mL) 중 중간체 11A (4.61 g, 20.0 mmol)의 교반 용액에 고체로서의 CAN (0.33 g, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 6시간 후, 반응물을 수산화암모늄 (1.4 mL, 10.00 mmol)으로 켄칭하고, 생성된 혼탁액을 셀리겔 (9:1 w/w 셀라이트/실리카겔)의 패드로 여과하고, MeOH (3 x 10 mL)로 헹궜다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 MeOH와 수회 공증발시킨 다음, 고진공 하에 밤새 건조시켜 중간체 11B (3.83 g, 20.14 mmol)를 투명한 황색 오일로서 수득하였다.

[1922]

¹H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 5.99 (d, J=3.7 Hz, 1H), 4.53 (d, J=3.7 Hz, 1H), 4.33 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 2H), 4.08 – 4.03 (m, 1H), 3.86 (br s, 1H), 2.51 (br s, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

[1923] 중간체 11C의 제조:



11C

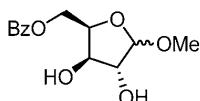
[1924]

[1925] 질소 분위기 하에 CH₂Cl₂ (32 mL) 및 피리딘 (8 mL) 중 중간체 11B (3.80 g, 20.0 mmol)의 냉각시킨 (0°C) 혼탁액에 CH₂Cl₂ (3 mL) 중 벤조일 클로라이드 (2.3 mL, 20.0 mmol)의 용액을 첨가 깔때기를 통해 2시간에 걸쳐 첨

가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 반응물을 0°C로 다시 냉각시키고, 또 다른 양의 CH₂Cl₂ (0.60 mL) 중 벤조일 클로라이드 (0.46 mL, 4.0 mmol)를 첨가 깔때기를 통해 40분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 더 교반한 다음, 반응물을 H₂O (10 mL)로 켄칭하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (100 mL)와 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 포화 수성 중탄산나트륨 (50 mL) 및 물 (3 x 50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류 피리딘을 툴루엔과 수화 공중발시켜 제거하여 중간체 11C (5.46 g, 18.55 mmol)를 투명한 황색 오일로서 수득하였다.

[1926] LCMS, [M+H]⁺ = 295.

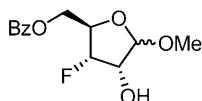
[1927] 중간체 11D의 제조:



11D

[1928] MeOH (90 mL) 중 중간체 11C (10.6 g, 35.8 mmol)의 용액에 고체로서의 아이오딘 (0.90 g, 3.6 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 교반한 다음, 실온에서 주말 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 10% 수성 티오황산나트륨 (100 mL)으로 켄칭하여 무색 혼합물을 생성하고, 이를 진공 하에 농축시켜 메탄올을 제거한 다음, CH₂Cl₂ (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, SiO₂의 플러그 상에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, CH₂Cl₂ 중 0-10% MeOH, 120 g 칼럼, 27.1분 구배)에 의해 정제하여 중간체 11D (7.64 g, 28.5 mmol)를 투명한 무색 오일로서 수득하였다.

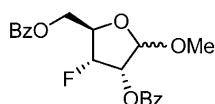
[1930] 중간체 11E의 제조:



11E

[1932] CH₂Cl₂ (142 mL) 중 중간체 11D (7.64 g, 28.5 mmol)의 용액을 시린지를 통해 DAST (18.81 mL, 142 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 교반하였다. 8시간 후, 반응물을 0°C로 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 열음의 2:1 혼합물 (600 mL)을 함유하는 큰 비커에 조심스럽게 부었다. 고체 NaHCO₃을 혼합물에 소량으로 pH가 ~8-9가 될 때까지 첨가하였다. 이어서, 층을 분리하고, 수성 상을 CH₂Cl₂ (3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 소량의 SiO₂의 플러그 상에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 0-75% EtOAc, 220 g 칼럼, 26.7분 구배)에 의해 정제하여 중간체 11E (4.14 g, 15.32 mmol)를 투명한 무색 오일로서 수득하였다.

[1933] 중간체 11F의 제조:



11F

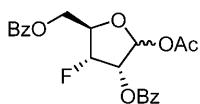
[1934] 피리딘 (30.6 mL) 중 중간체 11E (4.14 g, 15.32 mmol)의 용액에 벤조일 클로라이드 (2.67 mL, 22.98 mmol)를 시린지를 통해 적가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨 (150 mL)을 0°C에서 붓고, Et₂O (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 1 M 수성 HCl (2 x

100 mL), 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 툴루엔으로 2회 공중발시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 주중에 용해시키고, 소량의 SiO_2 의 플러그 상에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 , 헥산 중 0-50% EtOAc, 120 g 칼럼, 27.1분 구배)에 의해 정제하여 β -아노머를 수득하였다: (3.34 g, 8.92 mmol)

[1936] 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.12 - 8.07 (m, 4H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 4H), 5.45 (td, $J=4.9, 1.7$ Hz, 1H), 5.44 (dt, $J=53.1, 4.9$ Hz, 1H), 5.14 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.49 (dd, $J=11.7, 4.7$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H) 투명한 무색 오일 및 α -아노머로서임: (1.66 g, 4.43 mmol).

[1937] 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.15 - 8.11 (m, 2H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 4H), 5.32 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.27 (ddd, $J=55.8, 5.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.12 (ddd, $J=22.6, 5.8, 4.6$ Hz, 1H), 4.70 (td, $J=25.8, 3.7, 1.8$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J=11.9, 4.0$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J=12.1, 3.7$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H) 투명한 무색 오일로서임. (합한 아노머 혼합물, 중간체 11F)

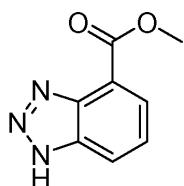
[1938] 중간체 11G의 제조:



11G

[1939] 아세트산 (40.0 mL) 중 중간체 11F (5.00 g, 13.36 mmol)의 아노머 혼합물의 용액에 아세트산 무수물 (4.79 mL, 50.8 mmol)에 이어서 황산 (2.78 mL, 52.1 mmol)을 첨가하였다. 생성된 투명한 황색 용액을 실온에서 교반하였다. 4.5시간 후, 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 얼음 (600 mL)의 교반된 2:1 (v/v) 혼합물을 함유하는 큰 비커에 조심스럽게 부었다. 고체 $NaHCO_3$ 을 pH가 ~7-8이 될 때까지 첨가하고, 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2 (4 x 200 mL)로 추출하고, 물 (300 mL), 염수 (300 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 소량의 SiO_2 의 플러그 상에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 , 헥산 중 0-50% EtOAc, 120 g 칼럼, 27.1분 구배)에 의해 정제하여 중간체 11G (4.43 g, 11.01 mmol)를 투명한 무색 오일로서 수득하였다.

[1941] 중간체 11H의 제조:



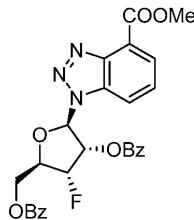
11H

[1942] [1943] AcOH (250 mL) 중 메틸 2,3-디아미노벤조에이트 (콤비-블록, 10 g, 60.2 mmol)의 용액에 아질산나트륨 (4.15 g, 60.2 mmol)을 40분에 걸쳐 조금씩 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (200 mL)을 첨가하고, 생성물을 고체로서 침전시켰다. 고체를 여과하고, 물 (3 x 20 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 중간체 11H (8.0 g)를 수득하였다. 여과물을 실리카 (10 g)로 농축시킨 다음, 실리카 젤 칼럼 (DCM 중 0-10% MeOH, 24 g 칼럼, 18분 구배) 상에서 정제하여 추가의 생성물 (1.96 g); 중간체 11H의 총 회수물 (9.96 g, 56.2 mmol)을 수득하였다.

[1944] 1H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.38 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H).

[1945]

중간체 11I의 제조:

**11I**

[1946]

실온에서 무수 CH₃CN (30 mL) 중 중간체 11H (2 g, 11.29 mmol) 및 중간체 11G (4.54 g, 11.29 mmol)의 혼탁액에 염화주석 (IV) (1.33 mL, 11.29 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 중탄산나트륨을 사용하여 염기성화시키고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 이스코 칼럼 (80 g, 헥산 중 0-60% EtOAc)에 의해 정제하여 중간체 11I (5.5 g, 9.53 mmol)를 수득하였다.

[1948]

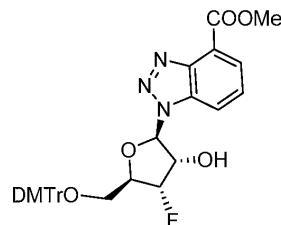
LCMS, [M+H]⁺ = 520.

[1949]

¹H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.12 (dd, J=7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.91 (dd, J=8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 6H), 6.75 (dd, J=4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.54 - 6.38 (m, 1H), 6.01 - 5.76 (m, 1H), 5.06 - 4.86 (m, 1H), 4.73 (dd, J=12.4, 3.8 Hz, 1H), 4.58 (dd, J=12.4, 3.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H).

[1950]

중간체 11J의 제조:

**11J**

[1951]

[1952]

무수 MeOH (30 mL) 중 중간체 11I (5.5 g, 10.6 mmol)의 용액에 소듐 메탄올레이트 (4.23 mL, 2.117 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물에 DOEW 200 H⁺ 수지 (2 g)를 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하고, 여과한 다음, 여과물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 회전 증발기 상에서 피리딘 (5 mL)과 공증발시켰다. 잔류물을 피리딘 (20 mL) 중에 용해시키고, DMTr-C1 (3.95 g, 11.65 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후, MeOH (5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 젤 칼럼 (80 g) 상에서 33분 구배, Hex 중 0-60% EtOAc로 정제하여, 중간체 11J (4.7 g, 7.66 mmol)를 수득하였다.

[1953]

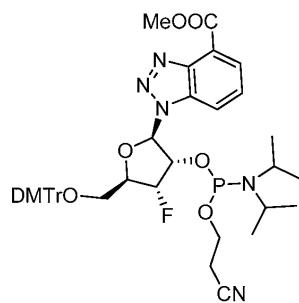
LCMS, [M+H]⁺ = 614.

[1954]

¹H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.12 (dd, J=7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.73 - 7.30 (m, 4H), 7.25 - 7.19 (m, 5H), 6.76 (d, J=8.8 Hz, 4H), 6.38 (dd, J=6.0, 0.8 Hz, 1H), 5.57 - 5.44 (m, 1H), 5.43 - 5.27 (m, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.79 (d, J=1.1 Hz, 6H), 3.45 (dd, J=10.7, 3.9 Hz, 1H), 3.31 (dd, J=10.7, 4.1 Hz, 1H), 2.96 (br d, J=3.9 Hz, 1H)

[1955]

중간체 11H의 제조:

**11K**

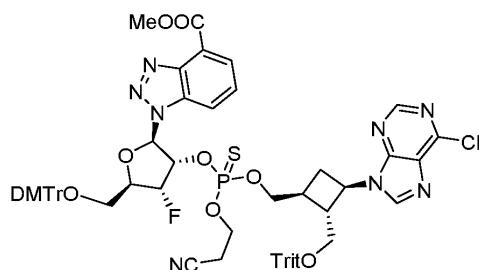
[1956]

[1957]

무수 DCM (50 mL) 중 중간체 11J (3.2 g, 5.21 mmol)의 용액에 1H-이미다졸-4,5-디카르보니트릴 (아세토니트릴 중 1.0 M, 3.65 mL, 3.65 mmol)에 이어서 3-((비스(디이소프로필아미노)포스파닐)옥시)프로판니트릴 (1.886 g, 6.26 mmol)을 적가하고, 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, TEA (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (40 g 칼럼, 0-60% 구배, 0.5% v/v 트리에틸아민을 갖는 헥산 중 EtOAc로 용리시킴, 21분에 걸침)에 의해 정제하여 중간체 11K (3.98 g, 4.89 mmol)를 수득하였다.

[1958]

중간체 11L의 제조:

**11L**

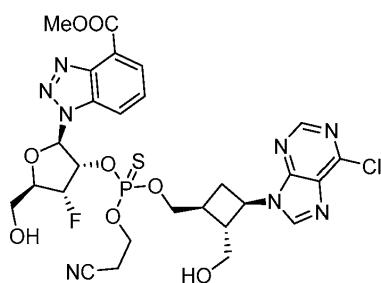
[1959]

[1960]

중간체 11L을 중간체 7F에 대해 기재된 절차에 따라 1H-테트라졸 (54.8 mg, 0.78 mmol), 중간체 2F (200 mg, 0.391 mmol), 중간체 11K (350 mg, 0.431 mmol) 및 DDTT (88 mg, 0.431 mmol)로부터 제조하였다. 조 생성물을 실리카 겔 (4 g 칼럼, 헥산 중 0-50% 구배 EtOAc로 15분에 걸쳐 용리시킴) 상에서 정제하여 중간체 11L (350 mg, 0.279 mmol)을 수득하였다.

[1961]

중간체 11M의 제조:

**11M**

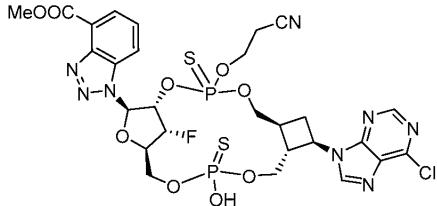
[1962]

중간체 11L (350 mg, 0.279 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL) 중에 용해시키고, 트리에틸실란 ($445 \mu\text{l}$, 2.79 mmol) 및 2,2-디클로로아세트산 ($230 \mu\text{l}$, 2.79 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DCM (30 mL)으로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키

고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 (12 g, DCM 중 0~20% MeOH로 용리시킴) 상에서 정제하여 중간체 11M (153 mg, 0.215 mmol)을 수득하였다.

[1964] LCMS, $[M+H]^+$ = 711.

[1965] 중간체 11N의 제조:



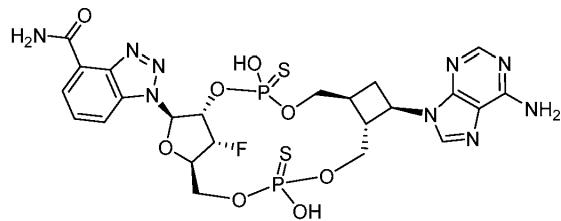
11N

중간체 11M (153 mg, 0.215 mmol)을 피리딘 (2 mL)과 공비혼합하고, 잔류물을 피리딘 (10 mL) 중에 재용해시키고, 용액에 디페닐 포스포네이트 (83 μ L, 0.43 mmol)를 20분에 걸쳐 적가하였다. 이어서, (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미드아미드 (133 mg, 0.646 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올에 혼탁시켜 황색 침전물을 형성하고, 이를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DCM에 녹이고, 셀라이트 (5 g)를 사용하여 공증발시키고, 칼럼에 로딩하고, 역상 이스코 골드 50 g C18 칼럼, 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 14분에 걸쳐 0~50% B, 50% 구배에서 5분 동안 유지를 사용하여 정제하여 중간체 11N의 4종의 부분입체이성질체의 혼합물 (80 mg, 0.101 mmol)을 수득하였다.

[1968] LCMS, $[M+H]^+$ = 789.

[1969] 실시예 11

[1970] 1-[(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디슬파닐리덴-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ ⁵,12 λ ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드



부분입체이성질체 1 (11-1)

부분입체이성질체 2 (11-2)

부분입체이성질체 3 (11-3)

부분입체이성질체 4 (11-4)

[1971]

[1972] 27% 수산화암모늄 (3 mL) 중 중간체 11N (80 mg, 0.101 mmol)을 50°C에서 3시간 동안 가열한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (2 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC 크로마토그래피 조건; 기기: 애질란트 1260 바이오너트 퀴트 LC/FID; 칼럼: 루나 페닐-Hex 5um 4.6 x 250; 유량: 1mL/분; 이동상: A: 100mM NH₄OAc(pH 6.5); B: 메탄올 (%A=100-%B); 구배: 10분에 걸쳐 20% 유지, 1분에 걸쳐 20~95%, 2분에 걸쳐 95~20% 및 3분에 걸쳐 20% 유지에 의해 정제하여 실시예 11-1, 11-2, 11-3 및 11-4를 수득하였다.

[1973] 실시예 11-1: 4.7 mg; t_R : 8.73분; M+1 obs = 701.9; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 3:

[1974] 1 H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.2, 7.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.99 ~ 5.67 (m, 2H), 4.82 ~ 4.62 (m, 2H), 4.59 ~ 4.45 (m, 2H), 4.21 ~ 4.10 (m, 2H), 4.04 (br d, J=10.1 Hz, 1H), 3.83 ~ 3.73 (m, 1H), 3.72 ~ 3.63

(m, 1H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 2.55 – 2.44 (m, 1H), 2.38 – 2.24 (m, 1H).

[1975] 실시예 11-2: 3.2 mg; t_R : 10.13분; M+1 obs = 702.0; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 3;

[1976] ^1H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.43 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (dd, J=7.3, 0.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.3, 7.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.96 – 5.71 (m, 2H), 4.85 – 4.66 (m, 3H), 4.44 – 4.32 (m, 1H), 4.27 – 4.21 (m, 3H), 4.20 – 4.13 (m, 1H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 2.69 – 2.47 (m, 2H), 2.30 (d, J=9.5 Hz, 1H).

[1977] 실시예 11-3: 3.7 mg; t_R : 11.10분; M+1 obs = 702.0; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 3;

[1978] ^1H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 – 8.05 (m, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 1H), 6.68 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.91 – 5.70 (m, 1H), 5.65 – 5.43 (m, 1H), 4.87 – 4.80 (m, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 1H), 4.66 – 4.57 (m, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 1H), 4.21 – 4.11 (m, 1H), 4.10 – 4.04 (m, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 2H), 3.71 – 3.57 (m, 1H), 2.80 – 2.65 (m, 1H), 2.48 – 2.33 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H).

[1979] 실시예 11-4: 4.2 mg; t_R : 11.72분; M+1 obs = 701.9; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 3;

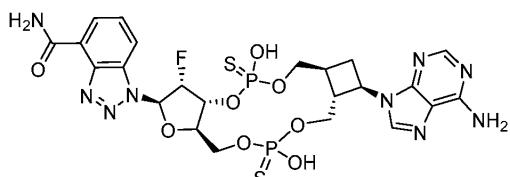
[1980] ^1H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.58 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.3, 7.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.74 – 5.39 (m, 2H), 4.85 – 4.81 (m, 1H), 4.80 – 4.63 (m, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 2H), 4.21 – 4.05 (m, 2H), 4.01 – 3.89 (m, 1H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 2.64 – 2.48 (m, 2H), 2.26 – 2.12 (m, 1H).

[1981] 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 3:

[1982] 기기: 애질런트 1200 HPLC/MS; 칼럼: 루나 페닐-Hex 3um 3 x150; 유량: 0.5 mL/분; 이동상: A: 20mM NH₄OAc(pH 6.5); B: 메탄올 (%A=100-%B); 구배: 20분에 걸쳐 0-15%, 1분에 걸쳐 15-95%. 260 nm에서 검출.

[1983] 실시예 12

[1984] 1-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디술파닐리텐-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ ⁵, 12 λ ⁵-디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-17-일]- 1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드



부분입체이성질체 1 (12-1)

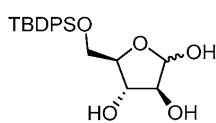
부분입체이성질체 2 (12-2)

부분입체이성질체 3 (12-3)

부분입체이성질체 4 (12-4)

[1985]

[1986] 중간체 12A의 제조



2A

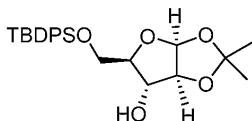
[1987]

[1988] DMF (150 mL) 중 D-(-)아라비노스 (10 g, 66.6 mmol)의 혼탁액을 균질해질 때까지 질소 분위기 하에 95°C로 가열한 다음, 55°C로 냉각시켰다. 4H-아미다졸 (9.07 g, 133 mmol)을 첨가한 다음, tert-부틸클로로디페닐실란 (17.11 mL, 66.6 mmol)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 55°C에서 3시간 동안 교반한 다음,

실온으로 냉각시켰다. 이어서, 혼합물을 CH_2Cl_2 (300 mL)로 희석하고, 수성 HCl (0.2 M, 100 mL)에 이어서 NaHCO_3 (150 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 회전 증발기 상에서 틀루엔 (3×100 mL)과 공증발시키고, 생성된 황색 오일을 고진공 하에 15분 동안 건조시켰다. 조 물질을 750 g의 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (13분에 걸쳐 0-15% 구배로 용리시킴, 5분 동안 10%B 유지; 용매 A: DCM, 용매 B: DCM 중 20% MeOH)을 사용하여 정제하여 중간체 12A (14.8 g, 57.2%)를 수득하였다.

[1989] LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 389$.

[1990] 중간체 12B의 제조:



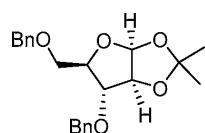
12B

[1991] 실온에서 건조 아세톤¹ (190 mL) 중 중간체 12A (14.8 g, 38.1 mmol)의 용액에 진한 황산 (0.77 mL, 13.71 mmol) 및 무수 황산구리(II)² (14.6 g, 91 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 아르곤 분위기 하에 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 중간 소결 깔때기를 통해 여과하고, 깔때기 내의 고체를 아세톤으로 행구었다. NH_4OH (27%, 3.0 mL)를 여과물에 첨가하고, 침전물 (황산암모늄)을 중간 소결 깔때기를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (35-65% EtOAc/헥산) 220 g에 의해 정제하여 중간체 12B (13.8 g, 32.2 mmol)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1993] ¹ 아세톤을 15.5시간 동안 MgSO_4 와 교반함으로써 건조시킨 다음, 중간 소결 깔때기로 여과하였다.

[1994] ² 무수 CuSO_4 을 진공 오븐에서 120°C에서 14.0시간 동안 가열함으로써 추가로 건조시켰다.

[1995] 중간체 12C의 제조



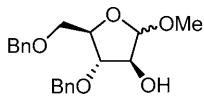
12C

[1996] 실온에서 THF (130 mL) 중 중간체 12B (13.2 g, 30.8 mmol)의 용액에 벤질 클로라이드 (20.0 mL, 170 mmol) 및 분말 수산화칼륨 (18.0 g, 273 mmol, 막자 사발로 새로이 분쇄함)을 첨가하였다. 혼합물을 62°C에서 19시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 THF로 행구고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 진공 하에 밤새 건조시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 330 g SiO_2 , 0-10% EtOAc/ CH_2Cl_2 로 용리시킴)에 의해 정제하여 중간체 12C (5.44 g, 14.69 mmol)를 무색 오일로서 수득하였다. 추가의 불순한 분획을 추가로 크로마토그래피 (이스코 120 g SiO_2 , 0-30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 추가의 중간체 12C (4.41 g, 11.90 mmol)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1998] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.34 (m, 10H), 5.92 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.60 (m, 4H), 4.29 (m, 1H), 4.06 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

[1999] LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393$.

[2000] 중간체 12D의 제조:

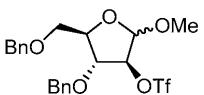
**12D**

[2001]

[2002] 아세틸 클로라이드 (34 mL)를 MeOH (131 mL)에 0°C에서 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 중간체 12C (9.85 g, 26.6 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3.1시간 동안 교반하고, 0°C로 냉각시키고, NaHCO₃ (16.7 g)로 켄칭하고, 부분적으로 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 중간 소결 깔때기를 통해 여과하고, 고체를 MeCN로 헹구었다. 여과물을 거의 건조 농축시키고, EtOAc (170 mL) 중에 용해시키고, 포화 NaHCO₃로 2회 (1 x 150 mL 및 1 x 75 mL) 세척한 다음, 포화 NaCl (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (이스코 120 g, SiO₂, 플래쉬 칼럼, 0-40% EtOAc/헥산)하여 중간체 12D (8.93 g, 25.7 mmol)를 무색 오일로서 수득하였다.

[2003] LCMS, $[M+H]^+$ = 367.

[2004] 중간체 12E의 제조

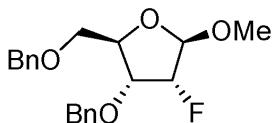
**12E**

[2005]

[2006] 중간체 12D (8.26 g, 23.74 mmol)의 교반 용액에 아르곤 분위기 하에 0°C에서 디클로로메탄 (250 mL) 중 피리딘 (15.5 mL, 191 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (4.9 mL, 28.8 mmol)을 적가하였다. 0°C에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc (300 mL)로 희석하고, 수성 1 M HCl (3 x 200 mL) 및 포화 NaHCO₃ (200 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 진공 하에 1시간 동안 건조시켜 조 중간체 12E (11.15 g, 23.40 mmol)를 연황색 오일로서 수득하였으며, 이를 즉시 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[2007] LCMS, $[M+Na]^+$ = 499.

[2008] 중간체 12F의 제조:

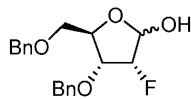
**12F**

[2009]

[2010] 아르곤 분위기 하에 0°C에서 THF (150 mL) 중 세로이 제조한 중간체 12E (11.15 g, 23.40 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1 M, 117 mL, 117 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 66시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르/디클로로메탄 (6:1, 50 mL) 중에 용해시키고, 포화 NH₄Cl (3 x 200 mL), 5% 수성 NaHCO₃ (200 mL) 및 물/포화 수성 NaCl (1:1, 150 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 120 g에 의해 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키면서 정제하여 중간체 12F (2.1 g, 6.06 mmol)를 무색 오일로서 수득하였다.

[2011] LCMS, $[M+Na]^+$ = 369.

[2012] 중간체 12G의 제조:

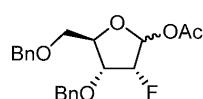
**12G**

[2013]

[2014] AcOH (61.0 mL) 중 중간체 12F (2.1 g, 6.06 mmol)의 교반 용액에 실온에서 수성 HCl (1 M, 12.5 mL, 12.50 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 다음, 감압 하에 증발시켜 대부분의 AcOH를 제거하였다. 나머지 수성 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화 NaHCO₃ (40 mL)의 느린 첨가에 의해 염기성으로 제조하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)와 물 (25 mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물 (40 mL) 및 포화 NaCl (40 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 진공 하에 건조시켜 중간체 12G (2.0 g, 6.02 mmol)를 황색빛 오일로서 수득하였다.

[2015] LCMS, [M+Na]⁺ = 355.

[2016] 중간체 12H의 제조:

**12H**

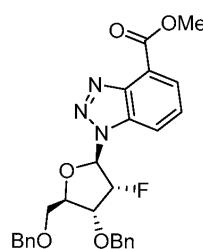
[2017]

[2018] 아르곤 분위기 하에 0°C에서 디클로로메탄 (16.0 mL) 중 중간체 12G (2.0 g, 6.02 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (2.6 mL, 18.56 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 5분 동안 교반한 후, 아세트산 무수물 (0.70 mL, 7.26 mmol)을 첨가하고, 이어서 4-디메틸아미노페리딘 (0.074 g, 0.602 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 0°C로 냉각시키고, 포화 수성 NH₄Cl (4.0 mL)의 느린 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 물 (20 mL)과 EtOAc (100 mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물 (40 mL) 및 포화 NaCl (40 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 80 g에 의해 0-30% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키면서 정제하여 중간체 12H (1.9 g, 5.07 mmol)를 무색 오일로서 수득하였다.

[2019]

아노mer 혼합물로서의 LCMS, [M+Na]⁺ = 397.

[2020] 중간체 12I의 제조:

**12I**

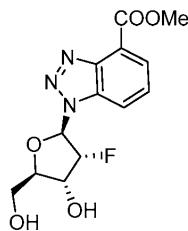
[2021]

[2022] 실온에서 질소 분위기 하에 아세토니트릴 (30 mL) 중 중간체 12H (2 g, 5.34 mmol) 및 중간체 11H (0.946 g, 5.34 mmol)의 혼탁액에 페클로로스타난 (0.625 mL, 5.34 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 NaHCO₃으로 켄칭하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 이스코 칼럼 (40 g, 0-60% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 중간체 12I (1.6 g, 3.26 mmol)를 수득하였다.

[2023]

LCMS, [M+H]⁺ = 492.

[2024] 중간체 12J의 제조:

**12J**

[2025]

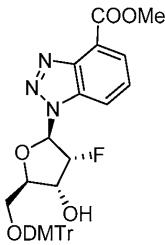
[2026] DCM (100 mL) 중 중간체 12I (1.2 g, 2.441 mmol)를 -78°C로 냉각시켰다. 트리클로로보란 (19.53 mL, 19.53 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NaHCO_3 으로 조심스럽게 켄칭하여 침전물을 형성하고, 이를 수집하고, DCM (5 x 1 mL)으로 세척하고, 건조시켜 중간체 12J (522 mg)를 수득하였다.

[2027]

LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 312$.

[2028]

중간체 12K의 제조:

**12K**

[2029]

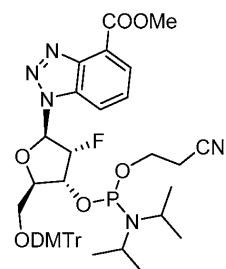
[2030] 피리딘 5 mL 중 중간체 12J (522 mg, 1.677 mmol)에 DMTr-Cl (682 mg, 2.012 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, MeOH (1 mL)로 켄칭하고, 10분 동안 교반하고, 회전 증발기로 농축시켰다. 잔류물을 이스코 칼럼 (40 g, 27분에 걸쳐 0-60% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 중간체 12K (500 mg, 0.815 mmol)를 수득하였다.

[2031]

LCMS, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 636$.

[2032]

중간체 12L의 제조:

**12L**

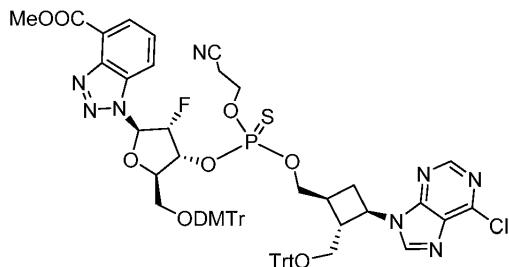
[2033]

[2034] 0°C에서 무수 DCM (10 mL) 중 중간체 12K (500 mg, 0.815 mmol)의 용액에 1H-이미다졸-4,5-디카르보니트릴 (0.815 mL, 0.815 mmol)에 이어서 3-((비스(디이소프로필아미노)포스파닐)옥시)프로판니트릴 (295 mg, 0.978 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, DCM (20 mL)으로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 이스코 칼럼 (24 g, 24 분 구배: 0-100% EtOAc/0.5% NEt_3 을 갖는 Hex)을 사용하여 정제하여 중간체 12L (570 mg, 0.700 mmol)을 수득

하였다.

[2035] LCMS, $[M+H]^+$ = 814.

[2036] 중간체 12M의 제조:



[2037]

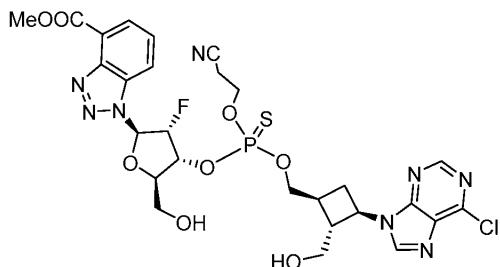
[2038] 중간체 12M을 중간체 7F에 대해 기재된 절차에 따라 1H-테트라졸 (68.5 mg, 0.978 mmol), 중간체 2F (250 mg, 0.489 mmol), 중간체 12L (397 mg, 0.489 mmol) 및 DDTT (110 mg, 0.538 mmol)로부터 제조하였다. 조 생성물을 이스코 칼럼 (24 g, 18분에 걸쳐 0-100% EtOAc/헥산으로 용리시킴) 상에서 정제하여 중간체 12M (617 mg, 0.491 mmol)을 수득하였다.

[2039]

LCMS, $[M+H]^+$ = 1255.

[2040]

중간체 12N의 제조:

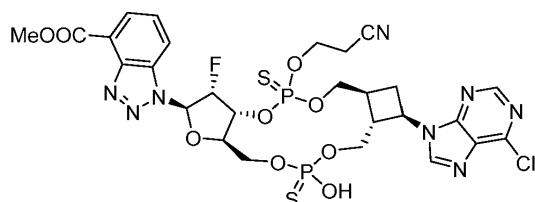


[2041]

[2042] 중간체 12N을 중간체 11N에 대해 기재된 절차에 따라 중간체 12M (617 mg, 0.491 mmol), 트리에틸실란 ($785 \mu l$, 4.91 mmol) 및 2,2-디클로로아세트산 ($405 \mu l$, 4.91 mmol)으로부터 제조하였다. 조 물질을 이스코 칼럼 (24 g, 18분에 걸쳐 0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 중간체 12N (211 mg, 0.297 mmol)을 수득하였다.

[2043]

중간체 120의 제조:



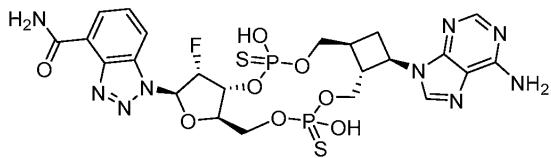
[2044]

[2045] 피리딘 (15 mL) 중 중간체 12N (211 mg, 0.297 mmol)의 용액에 진공 하에 피리딘 (5 mL) 중 디페닐 포스포네이트 (0.115 mL, 0.593 mmol)의 용액을 40분의 기간에 걸쳐 적가하였다. (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미드아미드 (183 mg, 0.890 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 여과하고, 여과물을 잔류물로 농축시키고, 이를 역상 이스코 골드 50 g C18 칼럼, 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 13분에 걸쳐 0-50% B; 3분 동안 50% 유지를 사용

하여 정제하여 중간체 120 (74 mg, 0.094 mmol)를 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[2046] 실시예 12

1-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디술파닐리덴-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-17-일]- 1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드



부분입체이성질체 1 (12-1)
부분입체이성질체 2 (12-2)
부분입체이성질체 3 (12-3)
부분입체이성질체 4 (12-4)

[2048]

27% 수산화암모늄 (2 mL) 중 중간체 120 (74 mg, 0.094 mmol)를 50°C에서 3시간 동안 가열한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (2 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC 크로마토그래피 조건을 사용하여 정제하여 실시예 12-1, 12-2, 12-3 및 12-4를 수득하였다: 기기: 워터스 오토퓨어; 칼럼: 애질런트 조르박스 이클립스 플러스 C18 정제용 칼럼, 5 μ m, 21.2 X250mm; 유량: 20.0 mL/분 이동상: A: 100mM NH₄OAc (pH 4.7); B: ACN (%A=100-%B); 구배; 20분에 걸쳐 5-21% B; 1분에 걸쳐 21-95% B; 1분에 걸쳐 95-5% B; 260 nm에서의 검출.

[2050]

실시예 12-1: 4.2 mg; t_R: 11.95분; M+1 obs = 702.3; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 4:

[2051]

¹H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.64 (m, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 1H), 6.15 - 5.82 (m, 1H), 5.54 - 5.36 (m, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 1H), 4.73 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 3H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.53 - 2.45 (m, 1H).

[2052]

실시예 12-2: 2.6 mg; t_R: 13.62분; M+1 obs = 702.2; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 4:

[2053]

¹H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.51 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=8.3, 7.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=16.1, 1.7 Hz, 1H), 6.15 - 5.91 (m, 1H), 5.70 - 5.55 (m, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 2H), 2.47 - 2.34 (m, 1H).

[2054]

실시예 12-3: 5.3 mg; t_R: 14.58분; M+1 obs = 702.1; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 4:

[2055]

¹H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.47 (s, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 8.11 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.54 (m, 1H), 6.81 (br d, J=16.5 Hz, 1H), 6.20 - 5.95 (m, 1H), 5.71 - 5.52 (m, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 2H), 4.53 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 3H), 4.14 (br d, J=4.2 Hz, 3H), 2.63 - 2.51 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 1H)

[2056]

실시예 12-4: 5.7 mg; t_R: 17.49분; M+1 obs = 702.1; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 4:

[2057]

¹H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 8.32 - 8.17 (m, 2H), 8.11 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 6.82 (dd, J=16.3, 1.9 Hz, 1H), 6.10 - 5.86 (m, 1H), 5.64 - 5.40 (m, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 4.58 (br d, J=5.1 Hz, 1H), 4.34 - 4.01 (m, 7H), 2.64 - 2.45 (m, 3H).

[2058]

분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 4:

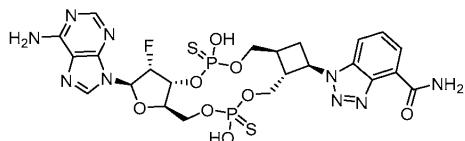
[2059]

기기: 애질런트 1200 HPLC/MS; 칼럼: 애질런트 이클립스 플러스 C18 칼럼 3.5 μ m, 4.6 X 100mm; 유량: 1 mL/분; 이동상: A: 100mM NH₄OAc (pH 4.7); B: ACN (%A=100-%B); 구배; 15분에 걸쳐 10-50%; 1분에 걸쳐 50-

95%.

[2060] 실시예 13

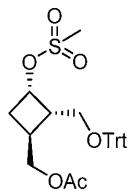
1-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디하드록시-3,12-디술파닐리덴-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드



부분임체이성질체 1 (13-1)
부분임체이성질체 2 (13-2)
부분임체이성질체 3 (13-3)
부분임체이성질체 3 (13-4)

[2062]

[2063] 중간체 13A의 제조:



13A

[2064]

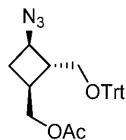
DCM (20 mL) 중 중간체 2D (500 mg, 1.2 mmol) 및 트리에틸아민 (491 μ l, 3.60 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 메탄술포닐 클로라이드 (189 μ l, 2.4 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 1시간 동안 교반하고, 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 중간체 13A를 수득하였다.

[2066]

¹H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 7.54 – 7.29 (m, 9H), 7.28 – 7.16 (m, 6H), 5.25 – 5.17 (m, 1H), 3.50 – 3.36 (m, 2H), 3.31 (dd, J=9.7, 6.8 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 2.66 – 2.55 (m, 2H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 2.33 – 2.23 (m, 1H), 2.07 (s, 3H).

[2067]

중간체 13B의 제조:



13B

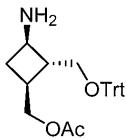
[2068]

조 중간체 13A를 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 아지드화나트륨 (234 mg, 3.60 mmol)을 첨가하고, 반응물을 60°C에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (3x15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 13B를 수득하였다.

[2070]

¹H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 7.50 – 7.39 (m, 9H), 7.38 – 7.31 (m, 6H), 4.07 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.69 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.22 – 3.08 (m, 2H), 2.65 – 2.52 (m, 1H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 1.99 (s, 3H).

[2071] 중간체 13C의 제조:

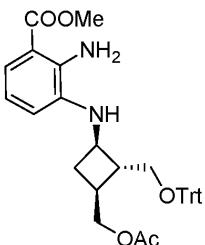
**13C**

[2072]

[2073] 중간체 13B를 MeOH (30 mL) 중에 용해시키고, 10% 탄소 상 Pd (0.4 당량)를 25 psi H₂(g) 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (3 x 5 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 중간체 13C를 수득하였다.

[2074]

중간체 13D의 제조:

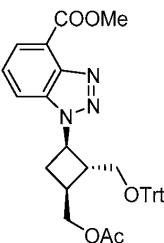
**13D**

[2075]

[2076] DMF (5 mL) 중 중간체 13C의 용액에 메틸 3-플루오로-2-니트로벤조에이트 (239 mg, 1.2 mmol) 및 N-에틸-N-아크릴로필프로판-2-아민 (418 μl, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 16시간 동안 교반하고, 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 MeOH (30 mL) 중에 용해시키고, 탄소 상 10% Pd (0.4 당량)로 처리하고, 25 psi H₂ (g) 하에 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (3x5 mL)로 세척하였다. 합한 여과물을 농축시켜 중간체 13D를 수득하였다.

[2077]

중간체 13G의 제조:

**13G**

[2078]

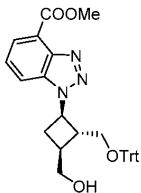
[2079] 조 중간체 13D를 AcOH (10 mL) 중에 용해시키고, 아질산나트륨 (83 mg, 1.20 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (20 mL) 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 이 혼합물을 피리딘 (2 mL)과 공비 혼합한 다음, 피리딘 (5 mL) 중에 용해시키고, 트리틸 클로라이드 (502 mg, 1.80 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. MeOH (1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하고, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 0-100% EtOAc/hex에 의해 정제하여 중간체 13G (230 mg)를 수득하였다.

[2080]

LCMS, [M+H]⁺ = 576.

[2081]

중간체 13H의 제조:

**13H**

[2082]

[2083] 건조 MeOH (5 mL) 중 중간체 13G (230 mg, 0.400 mmol)의 용액에 소듐 메탄올레이트 (160 μ l, 0.080 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, AcOH (0.1 mL)로 켄칭한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 EtOAc (20 mL) 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 (이스코 12 g, 0~100% EtOAc/헥산, 18분에 걸침)에 의해 정제하여 중간체 13H를 수득하였다.

[2084]

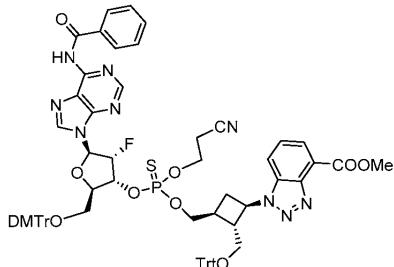
¹H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.10 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.46 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 7.37 (br d, J=8.0 Hz, 6H), 7.28 (s, 9H), 5.06 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.20 ~ 4.09 (s, 3H), 3.88 ~ 3.76 (m, 2H), 3.48 ~ 3.35 (m, 1H), 3.29 ~ 3.21 (m, 1H), 3.20 ~ 3.10 (m, 1H), 2.80 ~ 2.65 (m, 2H), 2.48 (br d, J=4.4 Hz, 1H).

[2085]

LCMS, [M+H]⁺ = 534.

[2086]

중간체 13I의 제조:

**13I**

[2087]

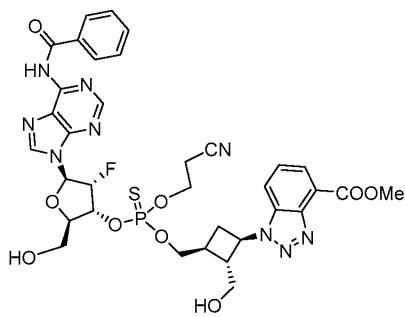
[2088] 중간체 13I를 중간체 7F에 대해 기재된 절차에 따라 1H-테트라졸 (55.9 mg, 0.798 mmol), 중간체 13H (213 mg, 0.399 mmol), (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-퓨린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-플루오로테트라하이드로푸란-3-일 (2-시아노에틸) 디이소프로필포스포르아미다이트 (시그마-알드리치, 524 mg, 0.599 mmol) 및 DDTT (90 mg, 0.439 mmol)로부터 제조하였다. 조 생성물을 실리카 (이스코 24 g; 구배: 0~100% EtOAc/헥산, 27분에 걸침)에 의해 정제하여 중간체 13I (490 mg, 0.366 mmol)를 수득하였다.

[2089]

LCMS, [M+H]⁺ = 1340

[2090]

중간체 13J의 제조:

**13J**

[2091]

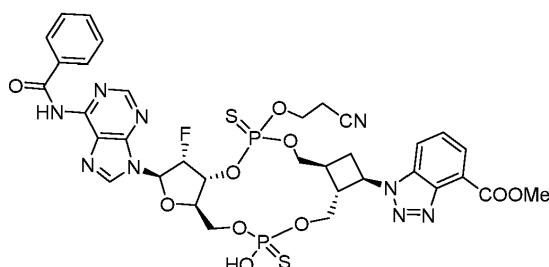
DCM (10 mL) 중 중간체 13I (490 mg, 0.366 mmol)의 용액에 트리에틸실란 (584 μ l, 3.66 mmol) 및 2,2-디클로로아세트산 (302 μ l, 3.66 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 DCM (20 mL)으로 회석하고, 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 (12 g; 0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 중간체 13J (290 mg, 0.364 mmol)를 부분입체이성질체의 쌍로서 수득하였다.

[2093]

LCMS, $[M+H]^+$ = 796.

[2094]

중간체 13K의 제조:

**13K**

[2095]

[2096]

질소 분위기 하에 실온에서 피리딘 (15 mL) 중 중간체 13J (290 mg, 0.364 mmol)에 피리딘 (4 mL) 중 디페닐 포스포네이트 (141 μ l, 0.729 mmol)의 용액을 2시간에 걸쳐 적가하였다. 이어서, (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미드아미드 (224 mg, 1.093 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기로 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (10 mL) 중에서 10분 동안 교반하고, 생성된 황색 침전물을 여과하였다. 여과물에 셀라이트 (3 g)를 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 칼럼에 로딩하고, 역상 이스코 골드 150 g C18 칼럼, 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 20분에 걸쳐 0- 60% B; 5분 동안 60%B 유지를 사용하여 정제하여 2종의 빠르게 용리하는 중간체 13K의 부분입체이성질체 (80 mg, 25.1%)의 혼합물 및 2종의 보다 느리게 용리하는 중간체 13K의 부분입체이성질체 (87 mg, 27.3%)의 또 다른 혼합물을 수득하였다.

[2097]

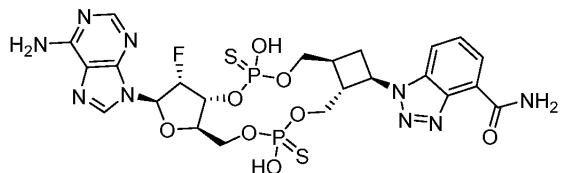
LCMS, $[M+H]^+$ = 874.

[2098]

실시예 13

[2099]

1-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디하이드록시-3,12-디술파닐리덴-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드



부분임체이성질체 1 (13-1)

부분임체이성질체 2 (13-2)

부분임체이성질체 3 (13-3)

부분임체이성질체 3 (13-4)

[2100]

[2101] NH₃ (MeOH 중 7N, 5 mL) 중 중간체 13K (80 mg, 0.092 mmol)의 2 빠른 용리 부분임체이성질체의 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 농축시키고, 물 (2 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC 크로마토그래피 조건: 기기: 워터스 오토퓨어; 칼럼: 애질런트 조르박스 이클립스 플러스 C18 정제용 칼럼, 5 μm, 21.2 X250mm; 유량: 20.0 mL/분; 이동상: A: H₂O 중 0.1% TFA; B: ACN (%A=100-%B); 구배; 15분에 걸쳐 5-20%B, 1분에 걸쳐 20-95%B, 1분에 걸쳐 95-5%B; 검출: 260 nm에 의해 정제하여 실시예 13-1 및 13-2를 수득하였다.

[2102]

실시예 13-1: 1.2 mg; t_R: 10.00분; M+1 obs = 702.3; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 5:

[2103]

¹H NMR (499 MHz, 산화중수소) δ 8.43 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 1H), 6.27 (d, J=14.2 Hz, 1H), 6.06 - 5.84 (m, 1H), 5.30 (br d, J=8.3 Hz, 2H), 5.01 - 4.85 (m, 5H), 4.63 - 4.53 (m, 2H), 4.52 - 4.45 (m, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 3.11 (d, J=7.4 Hz, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.49 (m, 2H).

[2104]

실시예 13-2: 2.3 mg; t_R: 11.58분; M+1 obs = 702.3; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 5:

[2105]

¹H NMR (499 MHz, 산화중수소) δ 8.41 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.44 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.26 (d, J=13.9 Hz, 1H), 5.57 - 5.38 (m, 1H), 5.30 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 5.06 - 4.92 (m, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 2H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 3.11 (d, J=7.2 Hz, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.66 - 2.49 (m, 2H)

[2106]

분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 5:

[2107]

기기: 애질런트 1200 HPLC/MS; 칼럼: 애질런트 이클립스 플러스 C18 칼럼 3.5 μm, 3.0 X 100mm; 유량: 0.5 mL/분; 이동상: A: H₂O 중 0.05% TFA; B: ACN (%A=100-%B); 구배; 20분에 걸쳐 10-41%B, 1분에 걸쳐 41-95%B, 1분에 걸쳐 95-10%B.

[2108]

NH₃ (MeOH 중 7N, 5 mL) 중 중간체 13K (87 mg, 0.092 mmol)의 2종의 보다 천천히 용리하는 부분임체이성질체의 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 농축시키고, 물 (2 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC 크로마토그래피 조건: 기기: 워터스 오토퓨어 칼럼: 애질런트 조르박스 이클립스 플러스 C18 정제용 칼럼, 5 μm, 21.2 X250mm; 유량: 20.0 mL/분; 이동상: A: 100mM NH₄OAc (pH 4.7); B: ACN (%A=100-%B); 구배 20분에 걸쳐 10-25%B, 1분에 걸쳐 25-95%B, 1분에 걸쳐 95-10%; 검출: 260 nm에 의해 정제하여 실시예 13-3 및 13-4를 수득하였다.

[2109]

실시예 13-3: 1.0 mg; t_R: 8.60분; M+1 obs = 702.0; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 6:

[2110]

¹H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.70 - 8.51 (m, 1H), 8.39 - 8.27 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.67 - 7.51 (m, 1H), 6.46 - 6.25 (m, 1H), 5.77 - 5.58 (m, 1H), 5.43 - 5.33 (m, 1H), 5.30 - 5.18 (m, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 1H), 4.46 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.27 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 2.81 - 2.52 (m, 3H).

[2111]

실시예 13-4: 2.2 mg; t_R: 12.98분; M+1 obs = 702.0; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 6:

[2112]

¹H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.70 - 8.47 (m, 1H), 8.34 - 8.12 (m, 2H), 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.55 (t,

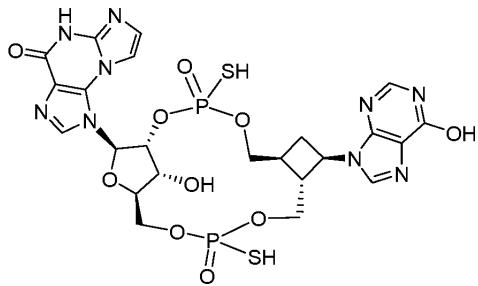
J=7.7 Hz, 1H), 6.38 (br d, J=15.0 Hz, 1H), 5.65 – 5.43 (m, 1H), 5.37 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 5.20 – 5.04 (m, 1H), 4.61 – 4.45 (m, 2H), 4.40 – 4.22 (m, 3H), 4.18 (br s, 1H), 4.09 – 4.00 (m, 1H), 3.80 – 3.65 (m, 1H), 3.23 (d, J=7.5 Hz, 2H), 2.80 – 2.55 (m, 3H).

[2113] 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 6:

기기: 애질런트 1200 HPLC/MS; 칼럼: 애질런트 이클립스 C18 칼럼 $3.5\mu\text{m}$, 4.6 X 100mm; 유량: 1 mL/분; 이동상: A: 100mM NH₄OAc (pH 4.7); B: ACN (%A=100%B); 구배; 2분에 걸쳐 5%B 유지; 15분에 걸쳐 5–25%; 1분에 걸쳐 25–95%.

[2115] 실시예 14

[2116] (1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-18-히드록시-8-(6-히드록시-9H-퓨린-9-일)-17-{4-옥소-1H,4H,5H-이미다조[2,1-b]퓨린-1-일}-3,12-디술파닐-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디온



부분입체이성질체 1 (14-1)

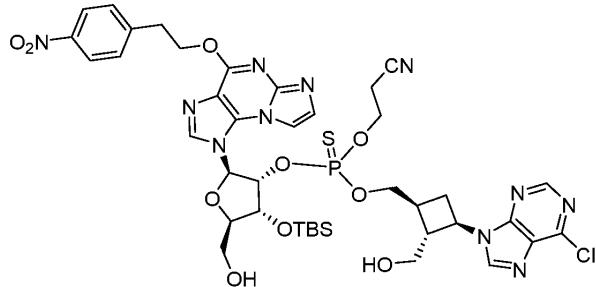
부분입체이성질체 2 (14-2)

부분입체이성질체 3 (14-3)

부분입체이성질체 3 (14-4)

[2117]

[2118] 중간체 14A의 제조



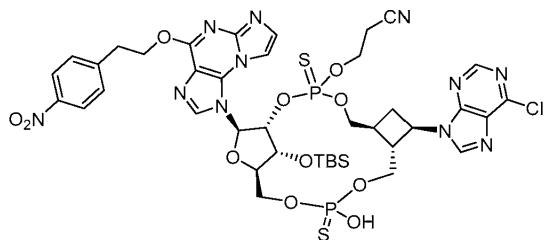
14A

[2120] MeCN (10 mL) 중 중간체 2F (250 mg, 0.489 mmol) 및 1H-테트라졸 (171 mg, 2.446 mmol)의 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 공비혼합을 2회 반복하였다. 잔류물에 CH₃CN (6 mL) 및 활성화된 MS 4Å (180 mg)을 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 교반되도록 두었다. 개별적으로, 중간체 15G (735 mg, 0.685 mmol)를 MeCN과 3회 공비혼합하고, 잔류물을 CH₃CN (6 mL) 중에 용해시키고, 활성화된 MS 4Å (180 mg)을 첨가하였다. 이 혼합물을 상기 용액에 캐뉼라를 통해 옮기고, 완전한 전달을 위해 건조 MeCN (2x2 mL)으로 헹구었다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, DDTT (201 mg, 0.978 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기 층을 농축 건조시키고, 잔류물을 DCM (8 mL) 중에 용해시켰다. 트리에틸실란 (0.391 mL, 2.45 mmol) 및 디클로로아세트산 (0.404 mL, 4.89 mmol) 및 수방울의 물을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. TFA (0.113 mL, 3 당량, 1.47 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 피리딘 (4 mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃을 첨가하고, 수성 층을 DCM으로 3회 추출하였다.

합한 유기 층을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 (12 g, 0~100% 구배 EtOAc/헥산)에 의해 용리시키면서 정제하였다. 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (12 g, 0~20% 구배 MeOH/DCM)에 의해 제2 정제하여 중간체 14A (250 mg)를 수득하였다.

[2121] LCMS, $[M+H]^+$ = 970.

[2122] 중간체 14B의 제조:



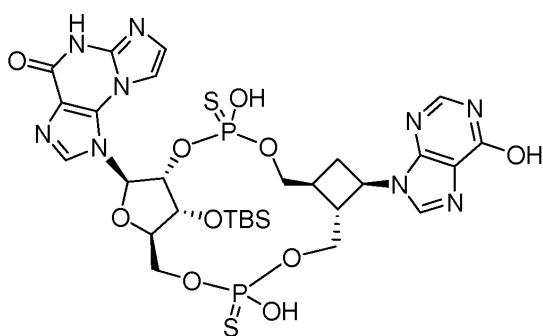
14B

[2123]

[2124] 중간체 14A (250 mg, 0.258 mmol)를 피리딘과 3회 공비혼합하고, 잔류물을 피리딘 (30 mL)에 녹였다. 피리딘 (1.5 mL) 중 디페닐 포스포네이트 (0.10 mL, 0.52 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미드아미드 (212 mg, 1.03 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2일 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 ACN (2x5 mL)과 공비혼합하였다. 이어서, 잔류물을 ACN 중에 현탁시키고, 고체를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 셀라이트 상에 로딩하고, 역상 이스코 골드 50 g C18 칼럼 (이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 5~70% B, 목적 생성물을 약 40~50% B로 용리시킴)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 대부분의 아세토니트릴을 제거하였다. 나머지 수용액을 DCM으로 추출하고, 농축시켜 중간체 14B (110 mg, 0.105 mmol)를 수득하였다.

[2125] LCMS, $[M+H]^+$ = 1048.

[2126] 중간체 14C의 제조



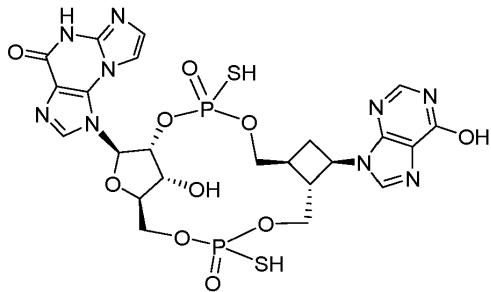
14C

[2127]

[2128] 피리딘 (1.0 mL) 중 DBU (0.24 mL, 1.6 mmol) 및 니트로메탄 (0.085 mL, 1.6 mmol)의 용액을 20분 동안 교반하였다. 이 용액을 피리딘 (0.5 mL) 중 중간체 14B (110 mg, 0.105 mmol)의 용액에 10분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축시키고, ACN과 3회 공비혼합하였다. 잔류물을 진한 NH₄OH (27% 수성) 중에 용해시키고, 밀봉된 압력 용기에서 50°C에서 밤새 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 셀라이트에 로딩하고, 역상 이스코 골드 15.5 g C18 칼럼 (이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 0~50% B)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 14C (100 mg, 0.121 mmol)를 수득하였다.

[2129] 실시예 14

[2130] (1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-18-히드록시-8-(6-히드록시-9H-퓨린-9-일)-17-{4-옥소-1H,4H,5H-이미다조[2,1-b]퓨린-1-일}-3,12-디솔파닐-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디온



부분입체이성질체 1 (14-1)
부분입체이성질체 2 (14-2)
부분입체이성질체 3 (14-3)
부분입체이성질체 3 (14-4)

[2131]

[2132] 중간체 14C (100 mg, 0.121 mmol)를 피리딘 (0.2 mL) 및 TEA·3HF (0.8 mL)으로 처리하고, 균질 용액으로 초음파처리하고, 50°C에서 5시간 동안 가열하였다. 트리에틸암모늄 아세테이트 (1 M, 2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 중에 용해시켰다. 조 생성물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 애질런트 보너스 RP, 200 mm x 21.2 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 20 mM 아세트산 암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 20-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 0% B에서 6-분 유지, 20분에 걸쳐 0-100% B에 이어서, 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20mL/분; 칼럼 온도: 25°C. 분획 수집을 MS 신호에 의해 촉발하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 14-1, 14-2, 14-3 및 14-4를 수득하였다.

[2133] 실시예 14-1: 2.0 mg; 분석용 LCMS 방법 E; 관찰된 질량: 714.0; t_R : 0.22분.

[2134] 실시예 14-2: 2.6 mg; 분석용 LCMS 방법 E; 관찰된 질량: 714.2; t_R : 0.25분.

[2135] 실시예 14-3: 3.7 mg; 분석용 LCMS 방법 E; 관찰된 질량: 714.2; t_R : 0.27분.

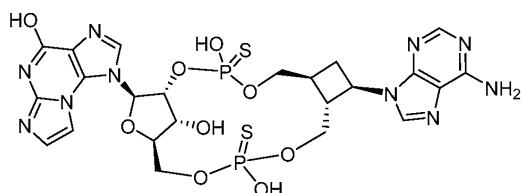
[2136] 실시예 14-4: 2.2 mg; 분석용 LCMS 방법 E; 관찰된 질량: 714.2; t_R : 0.44분.

[2137] 분석용 LCMS 방법 E:

[2138] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 XP(50x2.1mm) 2.5 μ m; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:10 mM NH₄OAc를 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:10 mM NH₄OAc를 갖는 물; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.1mL/분.

[2139] 실시예 15

[2140] (1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,12,18-트리히드록시-17-{4-히드록시-1H-이미다조[2,1-b]퓨린-1-일}-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온

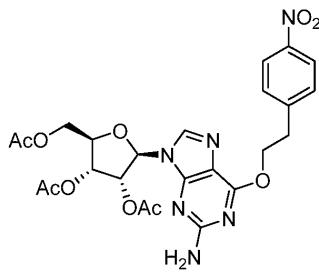


부분입체이성질체 1 (15-1)
부분입체이성질체 2 (15-2)
부분입체이성질체 3 (15-3)
부분입체이성질체 4 (15-4)

[2141]

[2142]

중간체 15A의 제조:



[2143]

[2144]

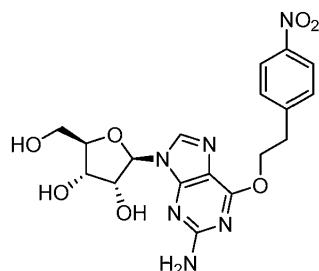
질소 하에 THF (100 mL) 중 (2R,3R,4R,5R)-2-(아세톡시메틸)-5-(2-아미노-6-옥소-1,6-디히드로-9H-퓨린-9-일)테트라하이드로푸란-3,4-디일 디아세테이트 (20 g, 48.9 mmol), 2-(4-나트로페닐)에탄-1-올 (12.25 g, 73.3 mmol) 및 트리페닐포스핀 (19.22 g, 73.3 mmol)의 혼탁액에 DIAD (14.25 mL, 73.3 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 후 천천히 투명한 황색 용액이 되었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (500 mL) 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 포화 NaHCO₃ 수성, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켜 조 중간체 15A를 농후한 갈색 오일로서 수득하였다.

[2145]

LCMS, [M+H]⁺ = 559.

[2146]

중간체 15B의 제조:



[2147]

[2148]

MeOH 중 조 조 중간체 15A (50 mL)에 NH₃ (MeOH 중 7 N, 50 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 물 (20 mL x 3)로 세척하고, 이를 각 회마다 가만히 따랐다. 생성된 점착성 잔류물을 Et₂O (20 mL x 3)로 세척한 다음, EtOAc 50 mL로 처리하고, 5시간 동안 교반되도록 하였다. 생성물을 고체로서 침전시켰다. 고체를 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하여 중간체 15B (17.5 g, 40.5 mmol)를 수득하였다.

[2149]

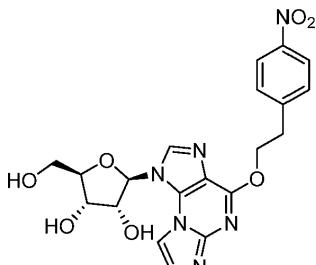
LCMS, [M+H]⁺ = 432.

[2150]

¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.46 (s, 2H), 5.78 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.39 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 5.13 (d, J=4.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.68 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.46 (br d, J=5.4 Hz, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.89 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.26 (t, J=6.9 Hz, 2H).

[2151]

중간체 15C의 제조:



[2152]

[2153]

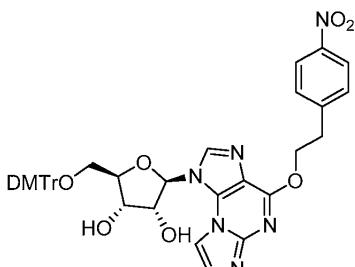
EtOH 50 mL 중 중간체 15B (17.5g, 40.5 mmol)의 용액에 NH₄OAc/AcOH 완충제 (pH 4.5) 및 2-브로모아세트알데히드 (에탄올/1 M HCl 중 ~1.3 M, 93 mL, 121 mmol) 150 mL를 첨가하였다. 혼합물을 35°C에서 24시간 동안 교반한 다음, 부피를 진공 하에 약 50 mL로 감소시켰다. 나머지 혼합물을 고체 중탄산암모늄을 사용하여 pH 7로 중화시키고, 아세토니트릴 (~200 mL)로 처리하였다. 생성물 중간체 15C를 백색 고체로서 침전시켰다. 고체를 여과하고, 아세토니트릴로 헹구고, 건조시켜 생성물의 ~6 g을 수득하였다. 여과물을 농축시켜 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 아세토니트릴 (100 mL) 및 MeOH (10 mL)로 희석하고, 고체를 여과하고, 아세토니트릴로 헹구었다. 고체를 합하여 중간체 15C (9.5 g)를 수득하였다.

[2154]

LCMS, [M+H]⁺ = 457.

[2155]

중간체 15D의 제조:



[2156]

[2157]

중간체 15C (3.75 g, 8.22 mmol)를 회전 증발기 상에서 피리딘 (10 mL x 2)과 공증발시켰다. 이어서, 이를 피리딘 (60 mL) 중에 용해시키고, 4,4'-디메톡시트리틸 클로라이드 (2.92 g, 8.63 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 20시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 MeOH (3 mL)로 켄칭하고, 10분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM (100 mL)에 녹이고, 1.5 M KHPo₄로 세척한 다음, 농축시켰다. 조 물질을 220 g 실리카 칼럼 상에서 정제하고, 이를 DCM (0.25% TEA를 가짐)으로 처리하고, 0% 내지 10% MeOH/ DCM (0.25% TEA를 가짐)으로 용리시켜 중간체 15D (4 g, 5.27 mmol, 64.2%)를 수득하였다.

[2158]

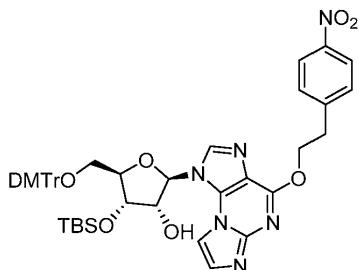
LCMS, [M+H]⁺ = 759.

[2159]

¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.05 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.17 – 7.05 (m, 5H), 7.03 – 6.92 (m, 4H), 6.69 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.68 – 6.57 (m, 2H), 6.29 (d, J=2.1 Hz, 1H), 5.96 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.28 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.83 (td, J=4.8, 2.2 Hz, 1H), 4.78 – 4.66 (m, 2H), 4.38 (td, J=7.1, 4.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J=6.8, 3.5 Hz, 1H), 3.69 (d, J=4.9 Hz, 6H), 3.34–3.30 (m, 2H), 3.24 (dd, J=10.8, 2.3 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=10.9, 3.9 Hz, 1H).

[2160]

중간체 15E의 제조:



[2161]

[2162]

DMF 5 mL 및 DCM 5 mL 중 중간체 15D (3.4 g, 4.48 mmol)를 1H-이미다졸 (1.22 g, 17.92 mmol)로 처리한 다음, tert-부틸클로로디메틸실란 (0.743 g, 4.93 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 추가의 1 당량의 tert-부틸클로로디메틸실란을 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 MeOH 2 mL로 켄칭하고, 10분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 EtOAc 200 mL로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 수성, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 330 g 골드 칼럼 상에서 60분에 걸쳐 0~30% EtOAc/DCM을 사용하여 정제하여 중간체 15E (1.9 g, 2.176 mmol)를 수득하였다.

[2163]

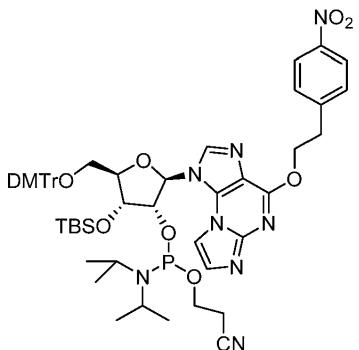
LCMS, [M+H]⁺ = 873.

[2164]

¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 – 8.28 (m, 1H), 8.14 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.04 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.16 – 7.03 (m, 5H), 7.00 – 6.93 (m, 4H), 6.77 – 6.60 (m, 4H), 6.32 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.81 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.89 – 4.80 (m, 1H), 4.78 – 4.67 (m, 2H), 4.51 (dd, J=7.3, 4.6 Hz, 1H), 4.27 – 4.17 (m, 1H), 3.74 – 3.60 (m, 6H), 3.42 – 3.22 (m, 3H), 2.89 (dd, J=11.0, 3.1 Hz, 1H), 0.75 (s, 9H), 0.14 – -0.21 (m, 6H).

[2165]

중간체 15G의 제조:



[2166]

[2167]

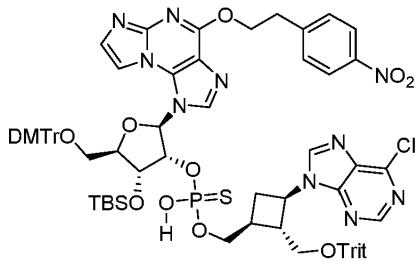
N₂ 하에 실온에서 DCM (10 mL) 중 중간체 15E (0.52 g, 0.596 mmol)의 용액에 1H-이미다졸-4,5-디카르보니트릴 (0.596 mL, 0.596 mmol) (ACN 중 1 M)을 첨가한 다음, 3-((비스(디이소프로필아미노)포스파닐) 옥시)프로판니트릴 (0.359 g, 1.191 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, DCM (60 mL)으로 희석하고, 10% NaHCO₃ 수성으로 세척하였다. 수성 층을 추가의 DCM (30 mL)으로 추출하였다. 합한 DCM 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 시스템 (12 g 칼럼, 0~100% EtOAc/0.25% TEA를 갖는 DCM으로 18분에 걸쳐 용리시킴)을 사용하여 정제하여 중간체 15G의 부분입체이성질체의 쌍 (0.52 g, 0.484 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2168]

LCMS, [M+H]⁺ = 1073.

[2169]

중간체 15I의 제조:

**15I**

[2170]

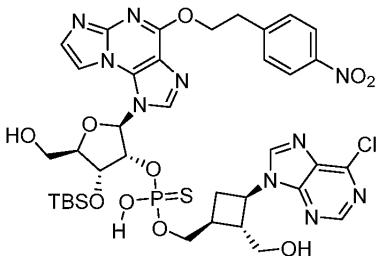
중간체 15I를 중간체 2F에 대해 기재된 절차에 따라 1H-테트라졸 (53.5 mg, 0.764 mmol), 중간체 2F (195 mg, 0.382 mmol), 중간체 15G (410 mg, 0.382 mmol) 및 DDTT (86 mg, 0.420 mmol)로부터 제조하였다. 조 물질을 실리카 (4 g 칼럼 0-10% MeOH/0.25% TEA를 갖는 DCM으로 15분에 걸쳐 용리시킴)에 의해 정제하여 중간체 15I (500 mg, 0.274 mmol)를 수득하였다.

[2172]

LCMS, $[M+H]^+$ = 1463.

[2173]

중간체 15J의 제조:

**15J**

[2174]

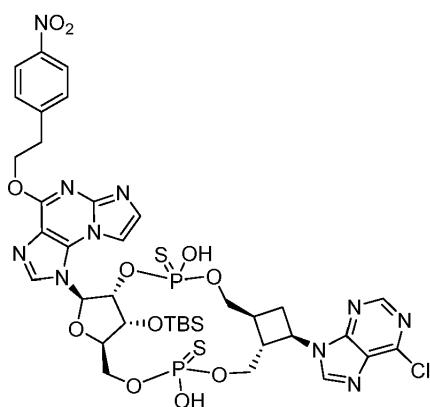
DCM 20 mL 중 중간체 15I (0.5 g, 0.342 mmol)를 트리에틸실란 (0.546 mL, 3.42 mmol) 및 2,2-디클로로아세트산 (0.282 mL, 3.42 mmol)으로 처리하였다. 용액은 밝은 분홍색에서 반응의 완결을 나타내는 무색으로 ~3시간에 걸쳐 변하였다. 반응 혼합물을 DCM (30 mL)으로 희석하고, 포화 NaHCO_3 수성으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 (12 g 칼럼, 0-20% MeOH/DCM으로 용리시킴, 18분)로 정제하여 중간체 15J (233 mg, 0.254 mmol)를 수득하였다.

[2176]

LCMS, $[M+H]^+$ = 917.

[2177]

중간체 15K의 제조

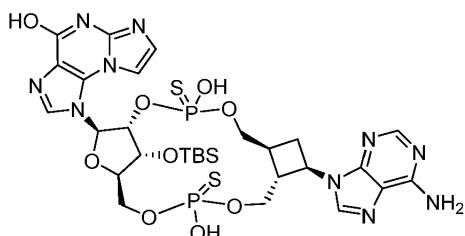
**15K**

[2178]

[2179] 중간체 15J (233 mg, 0.254 mmol)를 피리딘 (2 mL)과 공중발시킨 다음, 피리딘 (10 mL) 중에 용해시켰다. 이 피리딘 용액에 디페닐 포스포네이트 (0.098 mL, 0.508 mmol)를 20분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미드아미드 (156 mg, 0.762 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 메탄올 중에 혼탁시켜 황색 침전물을 형성하고, 이를 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, MeOH (10 mL) 중 생성된 잔류물을 셀라이트 (5 g)를 사용하여 공중발시키고, 칼럼 상에 로딩하고, 역상 이스코 골드 50 g C18 칼럼 (이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 14분에 걸쳐 0~50% B, 5분 동안 50% 구배 유지) 상에서 정제하여 중간체 15K의 4종의 부분입체이성질체 (110 mg, 0.111 mmol)의 혼합물을 수득하였다.

[2180] LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 995$.

[2181] 중간체 15L의 제조:



15L

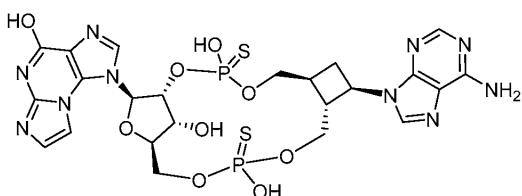
[2182]

[2183] 27% 수산화암모늄 4 mL 중 중간체 15K (110 mg, 0.111 mmol)를 50°C에서 3시간 동안 가열한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 피리딘 5 mL 중에 용해시키고, DBU (218 μl, 0.884 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 셀라이트 3 g을 첨가한 다음, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 고체를 칼럼 상에 로딩하고, 역상 이스코 골드 50 g C18 칼럼 (이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 20분에 걸쳐 0~40% B, 10분 동안 40% 구배에서 유지)을 사용하여 정제하여 중간체 15L의 부분입체이성질체를 함유하는 4종의 단리물 (단리물 1: 17 mg, 0.021 mmol); (단리물 2: 20 mg, 0.024 mmol); (단리물 3: 15 mg, 0.018 mmol) (단리물 4: 20 mg, 0.024 mmol)을 수득하였다.

[2184] LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 827$.

[2185] 실시예 15

[2186] (1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,12,18-트리히드록시-17-{4-히드록시-1H-이미다조[2,1-b]퓨린-1-일}-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ⁵,12 λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온



부분입체이성질체 1 (15-1)
부분입체이성질체 2 (15-2)
부분입체이성질체 3 (15-3)
부분입체이성질체 4 (15-4)

[2187]

[2188] 개별적으로, 중간체 15L의 단리물 1-4를 트리히드로풀루오라이드 트리에틸아민 착물 0.4 mL 중에 용해시키고, 37°C에서 2시간 동안 교반하였다. 각각의 반응 혼합물에, 2 M NH₄OAc 수성 (2 mL)을 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 이어서, 각각의 반응물을 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하였다.

[2189] 단리물 1: 크로마토그래피 조건: 기기: 워터스 오토퓨어; 칼럼: 엑스셀렉트 RP 정제용 C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19

X150mm; 유량: 20.0 mL/분; 이동상: A: H₂O 중 100 mM NH₄OAc (PH 6.5); B: MeOH (%A=100-%B); 구배; 26.5분에 걸쳐 5-26%B, 0.5분에 걸쳐 26-95%B, 1분에 걸쳐 95-5%; 검출: 260 nm; 실시예 15-1을 수득하였다.

[2190] 실시예 15-1: 1.2 mg; t_R: 8.42분; M+1 obs = 713.2; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 A:

[2191] ¹H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.72 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.12 (br d, J=4.1 Hz, 1H), 4.61 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.47 (br d, J=2.3 Hz, 1H), 4.28 (br dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 4H), 4.08 (dt, J=11.1, 3.5 Hz, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 2H), 2.21 (br d, J=9.3 Hz, 2H).

[2192] 단리물 2: 크로마토그래피 조건: 기기: 워터스 오토퓨어; 칼럼: 엑스셀렉트 RP 정제용 C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19 X150mm; 유량: 20.0 mL/분; 이동상: A: H₂O 중 100 mM NH₄OAc (PH 6.5); B: MeOH (%A=100-%B); 구배; 17분에 걸쳐 5-16.8%; 0.5분에 걸쳐 16.8-95%; 1분에 걸쳐 95-5%; 검출: 260 nm; 실시예 15-2를 수득하였다.

[2193] 실시예 15-2: 2.6 mg; t_R: 9.57분; M+1 obs = 712.3; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 A:

[2194] ¹H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.35 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.67 - 4.54 (m, 2H), 4.46 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 4.11 - 3.95 (m, 3H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.65 (dt, J=10.7, 8.0 Hz, 1H), 2.40 (td, J=8.7, 4.2 Hz, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H).

[2195] 단리물 3: 크로마토그래피 조건: 기기: 워터스 오토퓨어; 칼럼: 엑스셀렉트 RP 정제용 C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19 X150mm; 유량: 20.0 mL/분; 이동상: A: H₂O 중 100 mM NH₄OAc (PH 6.5); B: MeOH (%A=100-%B); 구배; 17분에 걸쳐 5-16.8%; 0.5분에 걸쳐 16.8-95%; 1분에 걸쳐 95-5%; 검출: 260 nm; 실시예 15-3을 수득하였다.

[2196] 실시예 15-3: 2.6 mg; t_R: 9.22분; M+1 obs = 712.3; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 A:

[2197] ¹H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.15 (td, J=8.0, 4.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.90 - 4.87 (m, 1H), 4.51 (d, J=2.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 2H), 4.20 - 4.00 (m, 3H), 3.94 (dt, J=10.1, 8.2 Hz, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 2.70 (td, J=9.2, 2.7 Hz, 1H), 2.55 (dt, J=10.6, 8.2 Hz, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 1H).

[2198] 단리물 4: 크로마토그래피 조건: 기기: 워터스 오토퓨어; 칼럼: 엑스셀렉트 RP 정제용 C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19 X150mm; 유량: 20.0 mL/분; 이동상: A: H₂O 중 100 mM NH₄OAc (PH 6.5); B: MeOH (%A=100-%B); 구배; 26.5분에 걸쳐 5-26%; 0.5분에 걸쳐 26-95%; 1분에 걸쳐 95-5%; 검출: 260 nm; 실시예 15-4를 수득하였다.

[2199] 실시예 15-4: 1.0 mg; t_R: 11.64분; M+1 obs = 712.3; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 A:

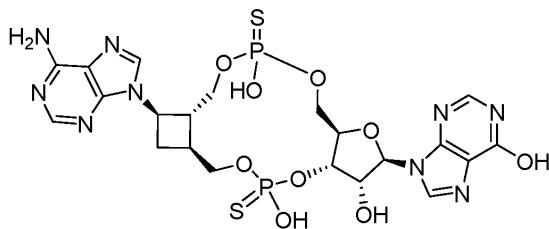
[2200] ¹H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.24 - 5.15 (m, 1H), 4.78 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.50 (br d, J=2.1 Hz, 2H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 4.23 (ddd, J=10.3, 5.8, 3.9 Hz, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.07 - 4.03 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.63 (dt, J=10.4, 8.1 Hz, 1H), 2.59 - 2.48 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H).

[2201] 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 A:

[2202] 기기: 애질런트 1290 HPLC/MS; 칼럼: 엑스셀렉트 CSH C18 칼럼 3.5 μm, 3.0 X 150mm; 유량: 0.5 mL/분; 이동상: A: 20 mM NH₄OAc (pH 6.5); B: MeOH (%A=100-%B); 구배: 23분 동안 0-40% B, 1분 동안 40% B-95% B

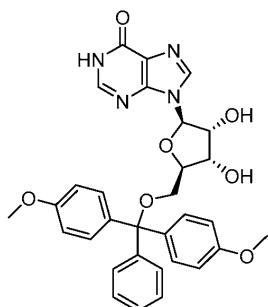
[2203] 실시예 16

[2204] (1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,12,18-트리히드록시-17-(6-헵타드록시-9H-퓨린-9-일)-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ⁵, 12 λ⁵-디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온



[2205]

중간체 16A의 제조:

**16A**

[2207]

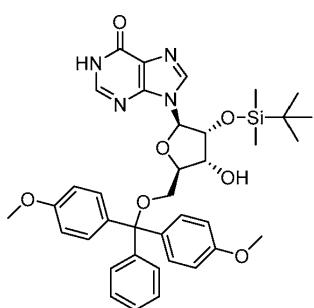
DMTr-Cl (60.6 g, 179 mmol)을 무수 피리딘 (1.5 L)에 들은 9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일)-1H-퓨린-6(9H)-온 (시그마, 40 g, 149 mmol)의 혼탁액에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 주말 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 메탄올의 첨가에 의해 켄칭하고, 혼합물을 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 DCM에 녹이고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 1.5 kg의 실리카 겔 (이동상 A; DCM, 이동상 B: DCM 중 20% MeOH; 구배: 10.5분에 걸쳐 0~25% B, 2.5분에 걸쳐 25~75% B, 2분 동안 75% B 유지) 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 16A (25.3 g)를 수득하였다.

[2209]

LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 571$.

[2210]

중간체 16B의 제조:

**16B**

[2211]

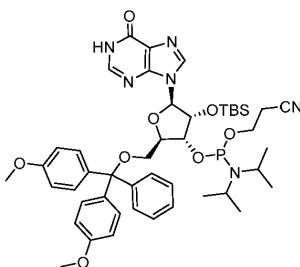
TBDMS-Cl (10.02 g, 66.5 mmol)을 무수 피리딘 (296 ml)에 들은 중간체 16A (25.3 g, 44.3 mmol) 및 이미다졸 (9.06 g, 133 mmol)의 용액에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가의 이미다졸 (4.53 g, 66.5 mmol) 및 TBDMS-Cl (5.01 g, 33.3 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 조 물질을 1.5 kg의 실리카 겔 (이동상 A; DCM; 이동상 B; EtOAc: 구배: 8분에 걸쳐 0~50% B, 2분 동안 50% B 유지) 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 16B (25.3 g)를 수득하였다.

[2213]

LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 685$.

[2214]

중간체 16C의 제조

**16C**

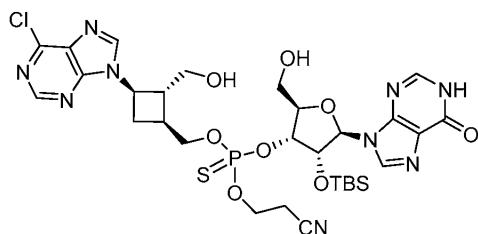
[2215]

[2216]

무수 DCM (60 mL) 중 중간체 16B (10 g, 14.60 mmol)의 용액에 1H-이미다졸-4,5-디카르보니트릴 (MeCN 중 1 M, 10.22 mL, 10.22 mmol)을 첨가하고, 이어서 3-((비스(디이소프로필아미노)포스피노)옥시)프로판니트릴 (5.72 g, 18.98 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 무수 MeOH (2 mL)로 켄칭하고, 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 회석하고, 포화 수성 NaHCO₃로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, TEA (1 mL)를 첨가하고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (40 g 칼럼을 0.5% TEA/DCM을 사용하여 평형화시키고, 구배 0~50% EtOAc/DCM으로 용리시킴)에 의해 정제하여 중간체 16C (8 g, 9.04 mmol)를 수득하였다.

[2217]

중간체 16D의 제조:

**16D**

[2218]

[2219]

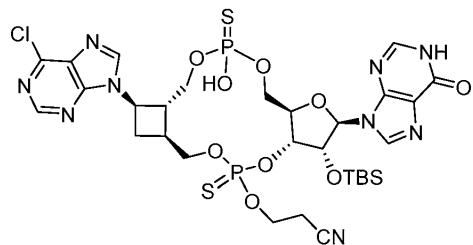
무수 아세토니트릴 (5 mL) 중 중간체 2F (0.150g, 0.294 mmol) 및 1H-테트라졸 (0.062 g, 0.881 mmol)의 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 잔류물을 무수 아세토니트릴 (5 mL) 중에 용해시켰다. 개별적으로, 무수 아세토니트릴 (5 mL) 중 중간체 16C (0.403 g, 0.455 mmol)를 회전 증발기 상에서 농축시킨 다음, 무수 아세토니트릴 (2.5 mL) 중에 용해시키고, 상기 교반 혼합물에 실온에 적가하였다. 3.5시간 후, (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미드아미드 (0.090 g, 0.440 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (12 g 칼럼, 0~100% 구배 EtOAc/헥산으로 용리시킴, 25분에 걸침)에 의해 정제하여 진공 하에 농축 후 백색 발포체를 수득하였다. 생성된 물질을 DCM (5 mL) 및 트리에틸실란 (0.469 mL, 2.94 mmol) 중에 용해시키고, 디클로로아세트산 (0.114 g, 0.881 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 추가의 디클로로아세트산을 첨가하고, 혼합물을 추가로 3시간 동안 교반하였다. 이어서, TFA (300 uL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 MeOH로 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 중에 용해시키고, 피리딘으로 중화시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (0~50% MeOH/ DCM, 12g 칼럼, 25분 구배)에 의해 정제하여 중간체 16D (230 mg, 0.294 mmol)를 수득하였다.

[2220]

LCMS, [M+H]⁺ = 782.

[2221]

중간체 16E의 제조:

**16E**

[2222]

[2223] 실온에서 피리딘 (11.38 mL) 중 중간체 16D (0.176 g, 0.228 mmol)의 용액에 디페닐 포스포네이트 (0.062 mL, 0.319 mmol)를 20분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름 이미드아미드 (0.093 g, 0.455 mmol)로 켄칭하고, 실온에서 16시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 중에 혼탁시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 역상 이스코 (15분에 걸쳐 0-100% 구배를 사용한 50 g의 C18; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물)을 사용하여 정제하여 중간체 16E (50 mg, 0.058 mmol)를 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

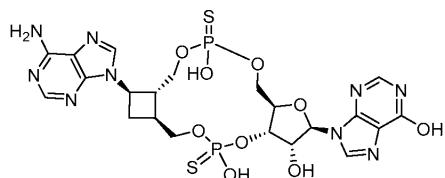
[2224]

LCMS, $[M+H]^+$ = 860.

[2225] 실시예 16

[2226]

(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,12,18-트리히드록시-17-(6-히드록시-9H-퓨린-9-일)-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0 6,9]옥타데칸-3,12-디티온

**16**

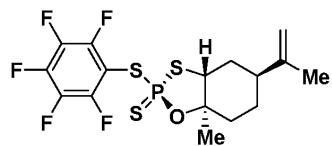
[2227]

[2228]

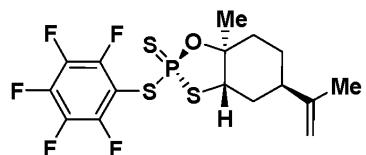
중간체 16E (50 mg, 0.058 mmol)에 수산화암모늄 (2 mL, 51.4 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 피리딘에서 공비혼합하고, 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (0.8 mL, 4.91 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 37°C에서 2시간 동안 교반한 다음, NH₄Ac (1 M, 2 mL)로 켄칭하고, 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 애질런트 보너스 RP 21.2 x 100 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 20-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 0-6분 동안 0% B 유지. 20분에 걸쳐 0%-100% B에 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 모든 4종의 부분입체이성질체의 혼합물을 수득하였다. 관찰된 질량: 674; 체류 시간: 2.11분. 분석용 LC/MS 방법: 칼럼: 애질런트 포로웰 120 보너스-RP, 2.1 mm x 100 mm, 2.7 μ m 입자; 이동상 A: 20-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 0-1분 동안 0% B 유지. 4분에 걸쳐 0%-100% B에 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[2229]

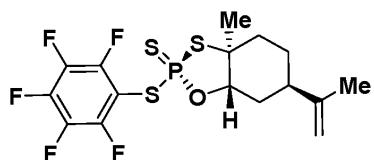
인 (V) 시약의 제조



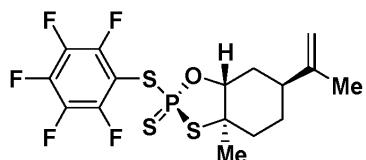
시약 1



시약 2



시약 3



시약 4

[2230]

[2231]

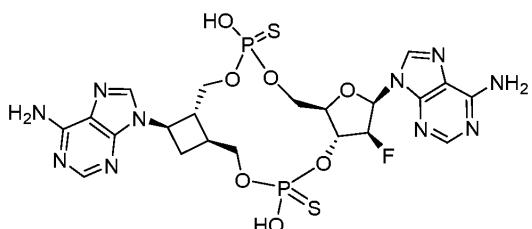
실시예 17 및 18의 제조에 사용된 인 (V) 시약 (시약 1-4)을 2018년 4월 13일에 출원된 USSN 62/657551에서 제공된 절차에 따라 제조하였다.

[2232]

실시예 17-1 및 17-2:

[2233]

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18S)-8,17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0 6,9]옥타데칸-3,12-디티온

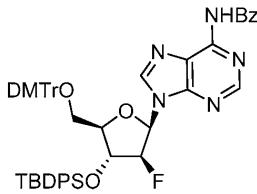


부분입체이성질체 1 (17-1)
부분입체이성질체 2 (17-2)

[2234]

[2235]

중간체 17A의 제조:

**17A**

[2236]

[2237]

50 mL 플라스크에 N-((2R,3S,4R,5R)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-3-플루오로-4-히드록시테트라하이드로포란-2-일)-9H-퓨린-6-일)벤즈아미드 (WO2004097049, 1 g, 1.480 mmol), 이미다졸 (0.302 g, 4.44 mmol) 및 무수 DMF (3 mL)를 첨가하였다. 생성된 연갈색 용액에 TBDPS-Cl (0.570 mL, 2.22 mmol)은 5분 기간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 40시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 켄칭하고, 10분 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 회석하고, 물 (2 x 100 mL)에 이어서 염수 (1 x 100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 연황색 검을 최소량의 DCM (0.5% TEA를 함유) 중에 용해시키고, 혁산 중 0-100% EtOAc (0.5% 트리에틸아민을 함유)을 사용하는 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 함유하는 생성물을 합하고, 농축시켜 중간체 17A (1.13 g, 1.236 mmol)를 수득하였다.

[2238]

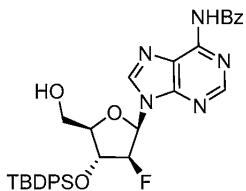
LCMS: m/z 914.0 (M+H), t_R : 1.44분, 분석용 LCMS 방법 A.

[2239]

^1H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 11.21 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.69 – 7.58 (m, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 8H), 7.37 (td, J=7.5, 4.4 Hz, 4H), 7.25 – 7.14 (m, 5H), 7.12 – 7.04 (m, 4H), 6.78 – 6.72 (m, 4H), 6.66 (dd, J=12.0, 5.2 Hz, 1H), 5.69 – 5.45 (m, 1H), 4.86 – 4.69 (m, 1H), 4.37 – 4.22 (m, 1H), 3.70 (d, J=3.6 Hz, 6H), 3.23 – 3.03 (m, 2H), 0.97 (s, 9H).

[2240]

중간체 17B의 제조:

**17B**

[2241]

[2242]

중간체 17A (1.12 g, 1.225 mmol)가 들은 플라스크에 시약 등급 DCM (20 mL), 트리에틸실란 (1.566 mL, 9.80 mmol) 및 물 (2 방울)을 첨가하였다. 생성된 용액에 DCM (1 mL) 중 디클로로아세트산 (0.203 mL, 2.450 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 황갈색 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 수성 NaHCO₃ 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 DCM (3 x 25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 점착성 잔류물을 최소량의 DCM 중에 용해시키고, 80 g 실리카 젤 칼럼 및 25분에 걸쳐 DCM 중 0-10% MeOH을 사용하여 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 함유하는 생성물을 합하고, 농축시켜 중간체 17B (711 mg, 1.162 mmol)를 수득하였다.

[2243]

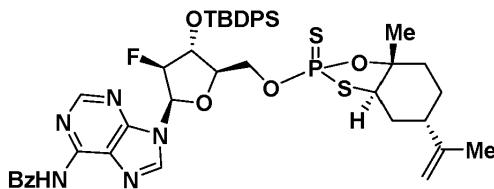
LCMS: m/z 612.5 (M+H), t_R : 1.04분 분석용 LCMS 방법 A.

[2244]

^1H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) F 탈커플링 없음: δ 11.21 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.45 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.11 – 7.99 (m, 2H), 7.71 – 7.61 (m, 5H), 7.59 – 7.42 (m, 8H), 6.63 (dd, J=14.7, 4.4 Hz, 1H), 5.53 – 5.34 (m, 1H), 5.00 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.71 (dt, J=17.8, 4.2 Hz, 1H), 4.09 (q, J=4.6 Hz, 1H), 3.54 – 3.36 (m, 2H), 1.08 (s, 9H).

[2245]

중간체 17C의 제조:



[2246]

17C

[2247]

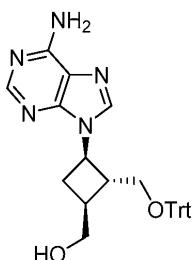
50 mL 플라스크에 중간체 17B (100 mg, 0.163 mmol), 시약 1 (146 mg, 0.327 mmol) 및 무수 아세토니트릴 (1.6 mL)을 채웠다. 생성된 무색 투명한 용액에 DBU (0.074 mL, 0.490 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에테르 (20 mL)로 희석하고, 수성 NaHCO₃ (20 mL 물 중 1 g NaHCO₃)로 세척하였다. 연황색 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 에테르 (1 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 DCM 중에 용해시키고, 2분 동안 혼산, 7분에 걸쳐 혼산 중 0-60% EtOAc, 2분 동안 60% EtOAc에서 유지, 6분에 걸쳐 60-100% EtOAc를 사용하는 실리카 젤 크로마토그래피 (24 g 실리카 칼럼)에 의해 정제하였다. 분획을 함유하는 생성물을 합하고, 농축시켜 중간체 17C (132 mg, 0.154 mmol)를 무색 검으로서 수득하였으며, 이를 MeCN (3x)과 공증발시켜 백색 고체를 수득하였다. 이 백색 분말을 후속 단계에 사용하였다.

[2248]

LCMS: m/z 858.6 (M+H), t_R: 1.25분, 분석용 LCMS 방법 A.

[2249]

중간체 17G의 제조:



[2250]

17G

[2251]

강철 용기에 중간체 2E (1.94 g, 3.51 mmol) 및 디옥산 (10 mL)을 첨가하였다. 생성된 무색 용액에 30% 수성 수산화암모늄 (20 mL, 154 mmol)을 첨가하였다. 생성된 탁한 반응 혼합물을 70°C에서 2 일 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 80 g 칼럼을 사용하고, DCM 중 0-20% MeOH로 용리시키면서 정제하여 중간체 17G (1.59 g, 3.23 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2252]

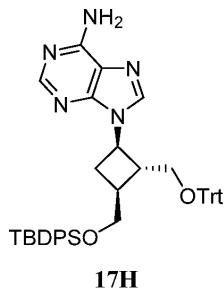
LCMS: m/z 492.5 (M+H), t_R: 0.82분 분석용 LCMS 방법 A.

[2253]

¹H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.32 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 6H), 7.31 - 7.18 (m, 9H), 5.61 (br s, 2H), 4.61 (q, J=8.6 Hz, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 3.39 (dd, J=9.9, 5.5 Hz, 1H), 3.30 (dd, J=10.0, 6.5 Hz, 1H), 3.23 (br s, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.63 - 2.48 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H).

[2254]

중간체 17H의 제조:



[2255]

[2256]

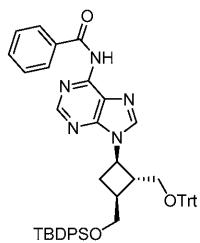
중간체 17G (1.91 g, 3.89 mmol)가 들은 플라스크에 이미다졸 (1.058 g, 15.54 mmol) 및 무수 DMF (6 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액에 TBDPSCl (1.497 mL, 5.83 mmol)을 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 40시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 추가의 이미다졸 (350 mg) 및 TBDPSCl (0.5 mL)을 첨가하고, 이를 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 메탄올로 켄칭하고, 10분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 (2 x 100 mL) 및 염수 (1 x 100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 검을 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 DCM 중 0-20% MeOH 을 사용하여 정제하였다. 분획을 함유하는 생성물을 합하고, 농축시켜 중간체 17H (2.51 g, 3.44 mmol)를 수득하였다.

[2257]

LCMS: m/z 730.6 (M+H), t_R : 1.20분, 분석용 LCMS 방법 A.

[2258]

중간체 17I의 제조:



[2259]

[2260]

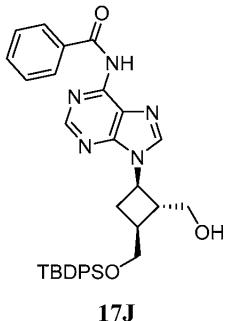
무수 피리딘 (5 mL) 중 중간체 17H (2.50 g, 3.42 mmol)의 용액을 빙수조에서 냉각시킨 다음, 벤조일 클로라이드 (0.48 mL, 4.11 mmol)를 적가하였다. 0°C에서 10분 후, 빙수조를 제거하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (~20 mL)을 첨가하고, 생성물은 고체 검을 형성하였다. 물을 가만히 따르고, 검을 THF (~10 mL) 중에 용해시키고, 28-30% 수성 NH₄OH (~6 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 격렬히 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 물 (1x) 및 염수 (1x)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 DCM 중에 용해시키고, 헥산 중 0-100% EtOAc을 사용하는 실리카 젤 220 g 칼럼 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 함유하는 생성물을 합하고, 농축시켜 중간체 17I (2.56 g, 3.07 mmol)를 백색 발포체로서 수득하였다.

[2261]

¹H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.94 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.70 - 7.60 (m, 5H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 12H), 7.25 - 7.17 (m, 9H), 4.86 (q, J=8.8 Hz, 1H), 3.75 (d, J=4.5 Hz, 2H), 3.34 (dd, J=9.8, 4.7 Hz, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.53 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 1.06 (s, 9H).

[2262]

중간체 17J의 제조:



[2263]

[2264]

DCM (5 mL) 중 중간체 17I (300 mg, 0.360 mmol)의 용액에, 트리에틸실란 (0.574 mL, 3.60 mmol) 및 물 (2 방울)을 DCM (1 mL) 중 디클로로아세트산 (0.21 mL, 2.52 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 수성 NaHCO_3 을 첨가하고, 수성 층을 DCM (3x 15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 DCM 중에 용해시키고, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 40 g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 10분에 걸쳐 0-10% MeOH/ DCM으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 17J (188 mg, 0.318 mmol)를 백색 발포체로서 수득하였다.

[2265]

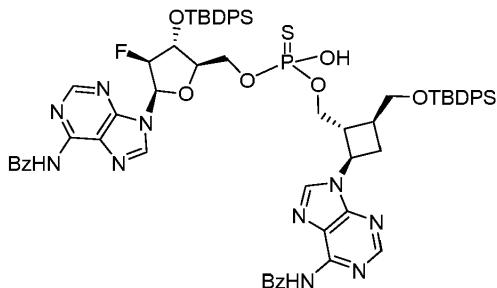
^1H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 5H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 6H), 4.82 (q, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.65 - 3.48 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.52 - 2.24 (m, 3H, DMSO 퍼크에 의해 중첩됨), 1.02 (s, 9H).

[2266]

LCMS: m/z 592.5 ($\text{M}+\text{H}$), t_{R} : 1.04분, 분석용 LCMS 방법 A.

[2267]

중간체 17D의 제조:



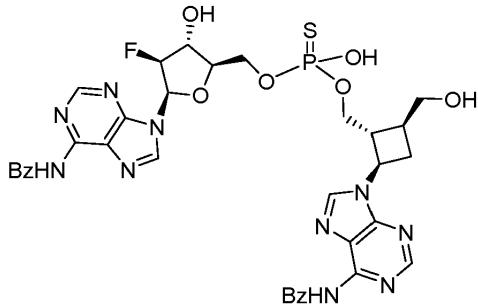
[2268]

[2269]

50 mL 플라스크에 중간체 17J (45.5 mg, 0.077 mmol) 및 무수 아세토니트릴 (1 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 MeCN (3 x 1 mL)과 공증발시켰다. 생성된 백색 분말에 무수 아세토니트릴 (1 mL)을 첨가하였다. 생성된 백색 혼탁액에 DBU (0.023 mL, 0.154 mmol)를 첨가하여 투명한 용액을 수득하였다. 이 용액에 무수 아세토니트릴 (3 mL) 중 중간체 17C (132 mg, 0.154 mmol, MeCN 과 3회 공증발시킴)의 초음파처리된 미세 혼탁액을 5분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 탁한 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물에 MeCN (1 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 <100 μL 로 농축시키고, 아세트산 (0.026 mL, 0.461 mmol)으로 산성화시키고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 DCM 중 0-30% MeOH를 사용하여 정제하여 중간체 17D (68 mg, 0.042 mmol)를 수득하였다.

[2270]

중간체 17E의 제조:



17E

[2271]

[2272]

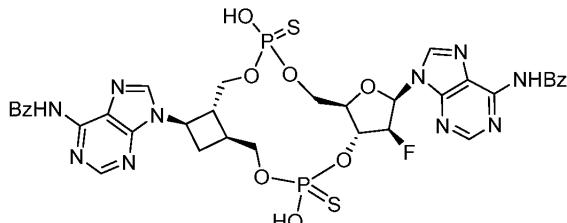
중간체 17D (68 mg, 0.042 mmol)가 들은 플라스크에 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (1 g, 6.20 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 실온에서 절소 분위기 하에 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 MeCN (~3 mL)으로 희석하고, 과량의 HF를 트리에틸아민 (1.8 mL, 12.73 mmol)으로 켄칭하였다. 이어서, 과량의 플루오라이드를 이소프로포록시트리메틸실란 (2.8 mL, 21.22 mmol)으로 켄칭하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 농축 건조시켰다. 잔류물을 MeCN 중에 용해시키고, 셀라이트 상에 흡착시키고, 역상 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 조건: 칼럼: 15.5 g HP C18; C18 레디셉 하이 퍼포먼스 골드; CV 13.5 mL, 권장된 유량 30 mL/분. 텔레다인 이스코 cat # 69-2203-334; 로트#281127806W; 용매 A: 95% 물, 5% MeCN, NH₄Oac; 용매 B: 5% 물, 95% MeCN, NH₄Oac; 구배 (A 중): 5분 동안 0%B, 20분에 걸쳐 0~50% B. 목적 생성물을 ~20% B에서 용리시켰다. 분획을 함유하는 생성물을 합하고, 농축시켜 중간체 17E (22 mg, 0.027 mmol)를 수득하였다.

[2273]

LCMS: m/z 805.5 (M+H), t_R: 0.63분, 분석용 LCMS 방법 A.

[2274]

중간체 17F의 제조:



17F

[2275]

[2276]

중간체 17E (22 mg, 0.027 mmol)가 들은 플라스크에 무수 DMF (3 mL) 및 DBU (0.062 mL, 0.410 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액에 시약 4 (16.99 mg, 0.041 mmol)를 격렬히 교반하면서 10분 기간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 실온에서 20분 후, 추가의 시약 4 (16.99 mg, 0.041 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 켄칭하고, 농축시켰다. 중간체 17F를 함유하는 생성된 오일을 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[2277]

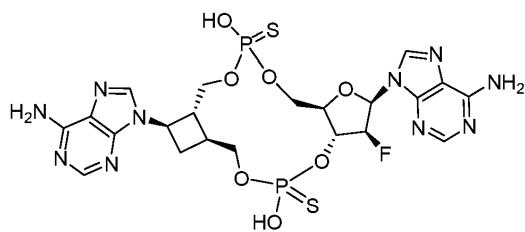
LCMS: m/z 883.0 (M-H), t_R: 0.46분, 분석용 LCMS 방법 A.

[2278]

실시예 17-1 및 17-2:

[2279]

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18S)-8,17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ⁵,12 λ⁵-디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온



부분임체이성질체 1 (17-1)
부분임체이성질체 2 (17-2)

[2280]

[2281] 조 중간체 17F에 7.0 N 암모니아의 메탄올성 용액 (4 mL, 28.0 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 40 mL 압력 바이알로 옮기고, 50°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물에 물에 이어서 pH <5를 달성할 때까지 아세트산을 첨가하였다. 이어서, 샘플을 ~2 mL로 회석하고, 시린지 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 정제용 HPLC 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 조건; 기기: 워터스 오토푸어; 칼럼: 엑스셀렉트 RP 정제용 C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19 x 150 mm; 유량: 20 mL/분; 이동상: A: 100 mM NH₄OAc (pH 6.5); B: ACN (%A=100-%B); 구배: 8분 동안 5%B; 14분에 걸쳐 5-26.5%B, 0.5분에 걸쳐 26.5-95%B, 1.5분에 걸쳐 95-5%B에 의해 정제하여 실시예 17-1 및 17-2를 동결건조 후 수득하였다.

[2282]

실시예 17-1: 1.5 mg; 관찰된 질량: 675.2; t_R: 14.32분; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 8

[2283]

실시예 17-2: 4.5 mg; 관찰된 질량: 675.2; t_R: 14.62분; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 8

[2284]

분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 8:

[2285]

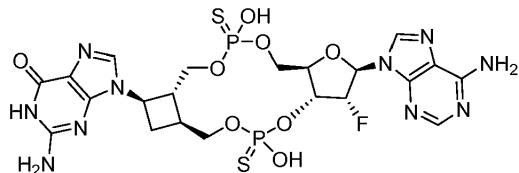
기기: 애질런트 1290 HPLC/MS; 칼럼: 엑스셀렉트 CSH C18 칼럼, 3.5 μm, 3.0 X150 mm; 유량: 0.5 mL/분; 이동상: A: 20 mM NH₄OAc (pH 6.5); B: ACN (%A=100-%B); 구배: 10분 동안 5%B; 15분에 걸쳐 5-50%B, 1분에 걸쳐 50-95%B.

[2286]

실시예 18-1, 18-2:

[2287]

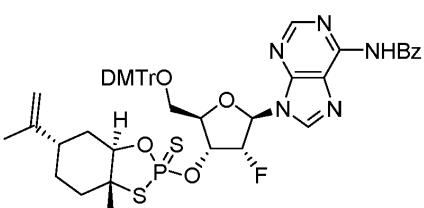
2-아미노-9-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디술파닐리덴-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ⁵,12 λ⁵-디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]- 6,9-디히드로-1H-퓨린-6-온



부분임체이성질체 1 (18-1)
부분임체이성질체 2 (18-2)

[2288]

중간체 18A의 제조:



18A

[2290]

[2291] N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((비)스(4-메톡시페닐)의 혼합물

[2292]

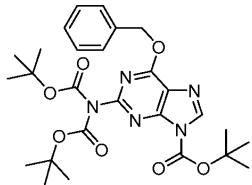
(페닐)메톡시)메틸)-3-플루오로-4-히드록시테트라히드로푸란-2-일)-9H-퓨린-6-일)벤즈아미드 (아스트라텍

(AstRaTech), 503 mg, 0.744 mmol) 및 시약 4 (499 mg, 1.117 mmol)의 혼합물을 용기 벽의 유리 고체에 대한 각 공비혼합물 간의 초음파처리를 사용하여 ACN (3 x 3 mL)과 함께 공비적으로 건조시켰다. 생성된 백색 고체를 아세토니트릴 (5 mL) 중에 혼탁시켰다. DBU (0.223 mL, 1.489 mmol)를 적가하였다. 20분 후, 반응물을 아세트산 (0.224 mL, 3.72 mmol)으로 켄칭하고, 수분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 분리 깔때기로 옮기고, 포화 NaHCO₃로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 이스코 컴페니언 크로마토그래피 시스템 (40 g 실리카 카트리지, 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시킴, 40 mL/분)으로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 18A (654 mg, 0.709 mmol)를 백색 발포체로서 수득하였다.

[2293] LCMS, [M+H]⁺ = 922.

[2294] ¹H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 9.13 – 8.95 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 – 7.97 (m, 2H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.19 (m, 7H), 6.82 (d, J=8.9 Hz, 4H), 6.44 – 6.32 (m, 1H), 6.02 5.84 (m, 1H), 5.83 – 5.74 (m, 1H), 5.09 – 4.97 (m, 1H), 4.92 – 4.82 (m, 1H), 4.60 – 4.42 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.67 – 3.55 (m, 1H), 3.52 – 3.38 (m, 1H), 2.65 – 2.53 (m, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 2.03 – 1.84 (m, 3H), 1.81 – 1.77 (m, 4H), 1.76 – 1.73 (m, 3H).

[2295] 중간체 18B의 제조:



18B

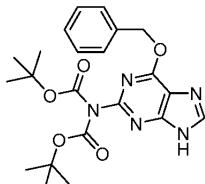
[2296]

디-tert-부틸 디카르보네이트 (9.77 g, 44.8 mmol)를 THF (100 mL) 중 6-(벤질옥시)-9H-퓨린-2-아민 (액셀라 (Accela), 3 g, 12.44 mmol) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (0.152 g, 1.244 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 투명한 담녹색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, THF를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 1M HCl 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 최소량의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 이스코 컴페니언 크로마토그래피 시스템 (220 g 실리카 카트리지, 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시킴, 150 mL/분)으로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 18B (5.3 g, 9.79 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2298] LCMS, [M+H]⁺ = 542.

[2299] ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.46 – 7.33 (m, 3H), 5.70 – 5.52 (m, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.42 (s, 18H)

[2300] 중간체 18C의 제조.



18C

[2301]

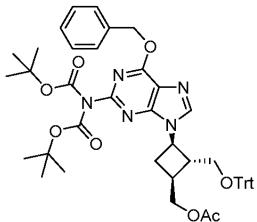
[2302] 포화 중탄산나트륨 (50 mL, 9.73 mmol)을 MeOH (100 mL) 중 중간체 18B (5.27 g, 9.73 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C로 2시간 동안 가온한 다음, 실온으로 냉각시킨 다음, 대부분의 메탄올을 회전증발기로 제거하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 디클로로메탄 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 백색 발포체를 수득하였다. 발

포체를 최소량의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 이스코 컴페니언 크로마토그래피 시스템 (220 g 실리카 카트리지, 0-5% 메탄올/디클로로메탄으로 용리시킴, 150 mL/분)으로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 18C (3.74 g, 8.47 mmol)를 수득하였다.

[2303] LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 442$.

[2304] ^1H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 13.73 - 13.49 (m, 1H), 8.64 - 8.27 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.27 (m, 3H), 5.70 - 5.53 (m, 2H), 1.39 (s, 18H)

[2305] 중간체 18D의 제조.



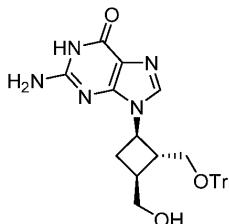
18D

디이소프로필 (E)-디아젠-1,2-디카르복실레이트 (1.242 mL, 5.99 mmol)를 THF (20 mL) 및 툴루엔 (10 mL) 중 트리페닐포스핀 (1.572 g, 5.99 mmol)의 0°C 용액에 적가하였다. 0°C에서 20분 후, THF (20 mL) 및 툴루엔 (10 mL) 중 중간체 2D (1.248 g, 3.00 mmol), 중간체 18C (1.984 g, 4.49 mmol)의 용액을 DEAD/Ph₃P 혼합물에 캐뉼라를 통해 첨가하였다. 플라스크를 THF (10 mL) 및 툴루エン (5 mL)으로 행구고, 캐뉼라를 통해 반응 혼합물로 옮겼다. 1시간 후, 냉각 조를 제거하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 회전증발기로 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 이스코 컴페니언 크로마토그래피 시스템 (220 g 실리카 카트리지, 0-25% 에틸 아세테이트/디클로로메탄에 이어서 25-100% 에틸 아세테이트/디클로로메탄로 용리시킴, 150 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 18D (2.32 g, 2.76 mmol)를 백색 밤포체로서 수득하였다.

[2308] LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 840$;

[2309] ^1H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 7.99 - 7.79 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.28 (s, 18H), 5.75 - 5.50 (m, 2H), 5.15 - 4.95 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 3.36 - 3.20 (m, 2H), 3.13 - 2.97 (m, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.54 - 2.35 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 3H), 1.45 - 1.38 (m, 18H).

[2310] 중간체 18E의 제조.

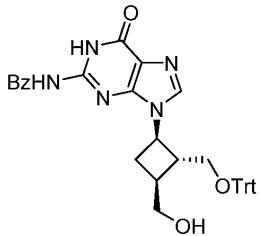


18E

[2312] 수산화칼륨 (1.46 g, 26.0 mmol)을 MeOH (50 mL) 및 물 (20 mL) 중 중간체 18D (2.18 g, 2.60 mmol)의 실온 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 10일 동안 환류 (80°C)하였다. 제1일에 5시간 후, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 물 (6 mL) 중에 용해시킨 추가의 KOH (0.8 g)를 제2일 및 제3일 둘 다에 첨가하였다. 제10일에 반응을 실온으로 냉각시켰다. 대부분의 메탄올을 회전증발기로 제거하였다. 잔류물을 물로 희석하고, 1M HCl을 사용하여 pH 4로 조정하였다. 생성된 백색 침전물을 전공 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하여 백색 고체를 수득하였으며, 이를 고진공 하에 밤새 50°C에서 건조시켰다. 고체를 동결건조기 상에서 2일 동안 추가로 건조시켜 중간체 18E (1.84 g, 3.62 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다. 중간체 18E를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[2313] LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 508.$

[2314] 중간체 18F의 제조:

**18F**

[2315]

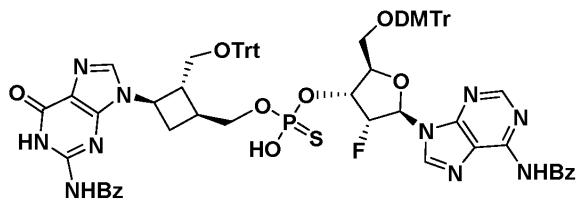
[2316] 클로로트리메틸실란 (1.570 mL, 12.37 mmol)을 디클로로메탄 (8 mL) 및 피리딘 (2 mL)의 혼합물 중 중간체 18E의 0°C 용액에 적가하였다. 5분 후, 냉각 조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 벤조일 클로라이드 (0.197 mL, 1.701 mmol)를 첨가하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 THF (10 mL) 중에 용해시킨 다음, 1M LiOH (2.1 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 동결기에 2일 동안 두었다. 추가의 LiOH (1 M) 및 THF를 반응이 완료될 때까지 첨가하였다. 반응물을 HOAc로 켄칭한 다음, 회전증발기에서 대부분의 THF를 제거하여 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오일을 수득하였다. 오일을 최소량의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 이스코 컴페니언 크로마토그래피 시스템 (80 g 실리카 카트리지, 0-15% 메탄올/디클로로메탄으로 용리시킴, 60 mL/분)으로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하여 중간체 18F (355 mg, 0.580 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2317] LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 612.$

[2318] ^1H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 12.57 – 12.12 (m, 1H), 11.86 (s, 1H), 8.41 – 8.27 (m, 1H), 8.06 – 7.95 (m, 2H), 7.75 – 7.64 (m, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 6H), 7.21 (s, 9H), 4.73 – 4.63 (m, 1H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 3.57 – 3.45 (m, 2H), 3.19 – 3.15 (m, 1H), 3.11 – 3.04 (m, 1H), 3.02 – 2.93 (m, 1H), 2.49 – 2.42 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H).

[2319]

중간체 18G의 제조:

**18G**

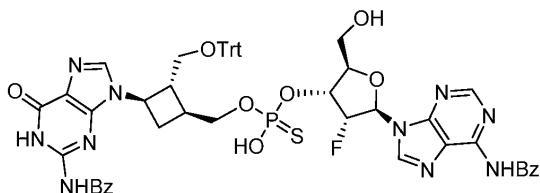
[2320]

[2321] 중간체 18F (100 mg, 0.164 mmol) 및 중간체 18A (126 mg, 0.137 mmol)의 혼합물을 아세토니트릴 (3 x 3 mL)과 공비혼합한 다음, 고진공 하에 20분 동안 건조시켰다. 잔류물을 질소 분위기 하에 두고, DMF (2 mL) 중에 용해시켰다. DBU (0.061 mL, 0.410 mmol)를 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH에 이어서 HOAc의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 최소량의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 이스코 컴페니언 크로마토그래피 시스템 (24 g 실리카 카트리지, 0-15% 메탄올/디클로로메탄에 이어서 15-100% 메탄올/디클로로메탄으로 용리시킴, 35 mL/분)으로 정제하였다. 목적 물질을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 18G (64 mg, 0.047 mmol)를 수득하였다.

[2322] LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1365.$

[2323]

중간체 18H의 제조:



[2324]

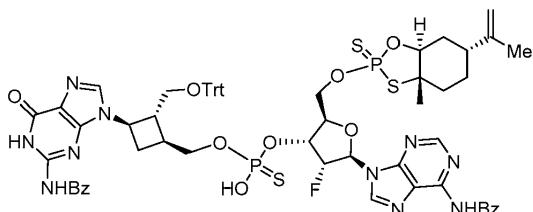
[2325] 2,2-디클로로아세트산 (0.015 mL, 0.187 mmol)을 디클로로메탄 (1.0 mL) 중 메탄올 (0.019 mL, 0.469 mmol) 및 중간체 18G (64 mg, 0.047 mmol)의 실온 용액에 첨가하였다. 35분 후, 반응물을 트리에틸아민 (0.026 mL, 0.187 mmol)으로 켄칭한 다음, 농축 건조시켰다. 생성된 투명한 오일을 최소량의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 이스코 컴파니언 크로마토그래피 시스템 (24 g 실리카 카트리지, 0-100% 메탄올/디클로로메탄으로 용리시킴, 35 mL/분)으로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 18H (50 mg, 0.047 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2326]

LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1063$

[2327]

중간체 18I의 제조:



[2328]

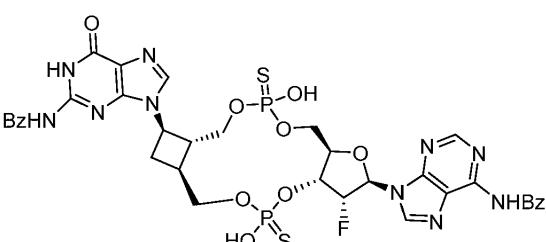
[2329] 혼합물 중간체 18H (10.2 mg, 9.59 μmol) 및 시약 3 (12.85 mg, 0.029 mmol)을 아세토니트릴 (3 x 3 mL)과 공비혼합하고, 아세토니트릴의 매 첨가 후 초음파처리하였다. 생성된 잔류물을 질소 분위기 하에 두고, DCM (1 mL)에 혼탁시키고, 0°C로 냉각시켜 탁한 혼탁액을 수득하였다. 0°C에서 5분 후, DBU (8.61 μL, 0.058 mmol)을 첨가하였다. 반응물은 투명해졌다. 20분 후, 반응물을 이소프로포시트리메틸실란 (8.52 μL, 0.048 mmol)에 이어서 아세트산 (5.49 μL, 0.096 mmol)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 직접 이스코 컴파니언 크로마토그래피 시스템 (12 g 실리카 카트리지, 0-100% 메탄올/디클로로메탄으로 용리시킴, 35 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하여 중간체 18I (10.7 mg, 8.17 μmol)를 수득하였다.

[2330]

LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1309$.

[2331]

중간체 18J의 제조:



[2332]

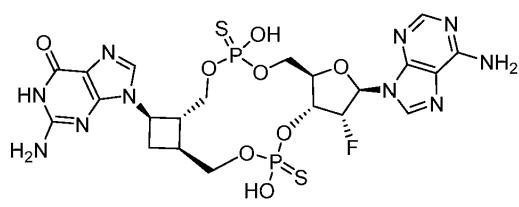
[2333] 2,2-디클로로아세트산 (6.05 μL, 0.073 mmol)을 디클로로메탄 (2.0 mL) 중 트라이소프로필실란 (0.018 mL, 0.088 mmol) 및 중간체 18I (9.60 mg, 7.33 μmol)의 실온 용액에 첨가하였다. 35분 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (2 mL) 중 DBU (0.033 mL, 0.220 mmol)의 실온 용액에 첨가하였다. 15분 후, 반응물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 에테르 (3 x 3 mL)로 세척하고, 에테르 세척물을 조심스럽게 가만히 따르고 벼렸다. 생성된 잔류물을 MeOH/DCM의 혼합물 중에 용해시키고, 충분한 셀라이트 상에서 농축시켜 자유 유동하는 분말을 수득하

였다. 분말을 이스코 고체 로드 카트리지에 로딩하고, 이스코 컴페니언 크로마토그래피 시스템 (이동상 A: 5:95 아세토니트릴/0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물로 평형화시킨 15.5 g 이스코 골드 C-18 칼럼. 이동상 B: 95:5 아세토니트릴/0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물. 0-100% B로 용리시킴, 30 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 물질을 함유하는 분획을 동결건조시켜 중간체 18J (7.7 mg, 8.57 μmol)을 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[2334] LCMS, $[M+H]^+$ = 899 (m+1).

[2335] 실시예 18-1

[2336] 2-아미노-9-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디솔파닐리텐-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]- 6,9-디히드로-1H-퓨린-6-온



18-1

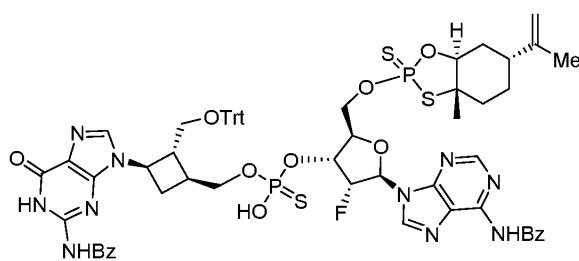
[2337]

[2338] 중간체 18J (6.6 mg, 7.34 μmol) 및 암모니아의 용액 (MeOH 중 7N, 2 mL, 14.69 mmol)을 40°C에서 4.5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 질소의 스트림 하에 농축 건조시켜 투명한 오일 10 mg을 수득하였다. 오일을 정제용 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 기기: 애질런트 바이오너트 1260, 칼럼: 엑스셀렉트 RP 정제용 C18 OBD 칼럼, 5 μm, 10 X 250 mm. 유량: 5.0 mL/분. 이동상: A: 100 mM NH₄OAc (pH 6.5); B: ACN (%A=100-%B). 0-10분 동안 0-20% B. 10-111분 동안 20-100% B. 검출: 260 nm. 주입 부피: 500 μL. 표적의 체류 시간 5.713분. 샘플 제조: ~2.5 mL MeOH/DMSO/DMF 중에 용해된 샘플 10 mg. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 실시예 18-1 (1.3 mg, 1.610 μmol)을 백색 고체로서 수득하였다. 관찰된 질량: 691.1; t_R : 3.65분; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 9

[2339] 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 9:

[2340] 기기: 애질런트 1290 HPLC/MS; 칼럼: 엑스셀렉트 CSH C18 칼럼, 3.5 μm, 2.1 X 150 mm; 유량: 0.35 mL/분; 이동상: A: 20 mM NH₄OAc (pH 6.5); B: ACN (%A=100-%B); 구배: 15분에 걸쳐 5-95% B.

[2341] 중간체 18K의 제조:



18K

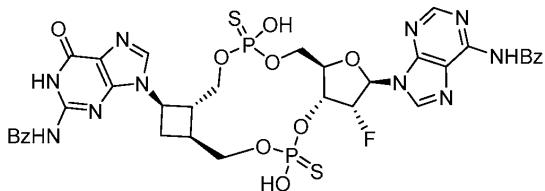
[2342]

[2343] 중간체 18H (15.2 mg, 0.014 mmol) 및 시약 4 (19.15 mg, 0.043 mmol)의 혼합물을 아세토니트릴 (3x3 mL)과 공비혼합하고, 아세토니트릴의 매첨가 후 초음파처리하였다. 생성된 잔류물을 질소로 펴징하고, DCM (1 mL) 중에 현탁시키고, 초음파처리하고, 0°C로 냉각시켜 탁한 현탁액을 수득하였다. 10분 후, DBU (0.013 mL, 0.086 mmol)를 첨가하였다. 반응물은 투명해졌다. 20분 후, 반응물을 이소프로록시트리메틸실란 (0.013 mL, 0.071 mmol)에 이어서 아세트산 (8.19 μl, 0.143 mmol)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 직접 이스코 컴페니언 크로마토그래피 시스템 (12 g 실리카 카트리지, 0-100% 메탄올/디클로로메탄으로 용리시킴, 35 mL/분)에 의해 정제하

였다. 목적 물질을 함유하는 분획을 합하여 중간체 18K (25 mg, 0.019 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다. 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[2344] LCMS, $[M+H]^+$ = 1309 ($m+1$).

[2345] 중간체 18L의 제조:



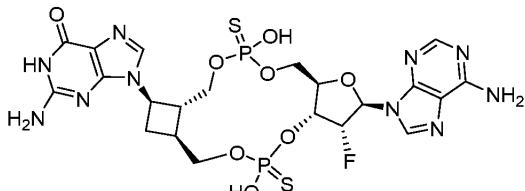
18L

[2347] 2,2-디클로로아세트산 (0.012 mL, 0.143 mmol)을 디클로로메탄 (2.0 mL) 중 트리아소프로필실란 (0.035 mL, 0.172 mmol) 및 중간체 18K (18.72 mg, 0.014 mmol)의 실온 용액에 첨가하였다. 25분 후, 추가의 2,2-디클로로아세트산 (0.012 mL, 0.143 mmol)을 첨가하였다. 추가로 10분 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (2 mL) 중 DBU (0.064 mL, 0.429 mmol)의 실온 용액에 첨가하였다. 15분 후, 반응물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 에테르 (3×3 mL)로 처리하고, 에테르 세척물을 조심스럽게 가만히 따르고 버렸다. 생성된 잔류물을 MeOH/DCM 중에 용해시키고, 충분한 셀라이트 상에서 농축시켜 자유 유동하는 분말을 수득하였다. 분말을 이스코 고체 로드 카트리지에 로딩하고, 역상 이스코 컴팩니언 크로마토그래피 시스템 (이동상 A: 5:95 아세토니트릴/0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물로 평형화시킨 15.5 g 이스코 골드 C-18 칼럼. 이동상 B: 95:5 아세토니트릴/0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물. 0-100% B로 용리시킴. 30 mL/분)으로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 동결건조시켜 중간체 18L (7 mg, 7.79 μ mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2348] LCMS, $[M+H]^+$ = 899.

[2349] 실시예 18-2

[2350] 2-아미노-9-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디술파닐리텐-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]- 6,9-디히드로-1H-퓨린-6-온



[2351]

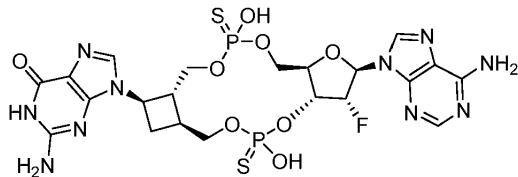
[2352] 중간체 18L (7 mg, 7.79 μ mol) 및 암모니아의 용액 (MeOH 중 7 N, 2 mL, 15.58 mmol)을 40°C로 가온하였다. 3시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 질소의 스트림 하에 건조 농축시킨 다음, 진공 하에 건조시켜 잔류물 8.7 mg을 수득하였다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하였다: 기기: 워터스 오토퓨어, 칼럼: 루나 오메가 폴라 C18 칼럼 5 μ m, 21.2 X 250mm. 유량: 20.0 mL/분. 이동상: A: 100 mM NH₄OAc (pH 4.7); B: ACN (%A=100-%B). 구배 13분에 걸쳐 0-18% B, 13 -13.5분 동안 18-95% B. 목적 화합물 체류 시간 11.56분. 검출: 260 nm, 주입 부피: 100 μ L. 샘플 제조: 샘플 8.7 mg을 ~1.5 mL DMSO/DMF/MeOH 중에 용해시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 동결건조시켜 실시예 18-2 (2.5 mg, 3.44 μ mol)를 백색 고체로서 수득하였다. 관찰된 질량: 691.1; t_R : 3.08분; 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 10

[2353] 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 10:

[2354] 기기: 애질런트 1290 HPLC/MS; 칼럼: 루나 오메가 폴라 C18 칼럼, 3 μ m, 2.1 X 150 mm; 유량: 0.35 mL/분; 이동상: A: 20 mM NH₄OAc (pH 4.7); B: ACN (%A=100-%B); 구배: 15분에 걸쳐 5-100%.

[2355] 실시예 18-3, 18-4

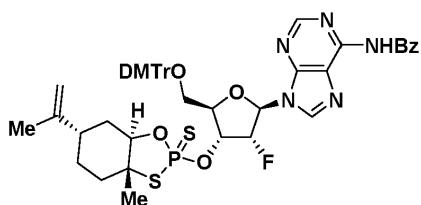
[2356] 2-아미노-9-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디솔파닐리텐-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]- 6,9-디히드로-1H-퓨린-6-온



부분입체이성질체 3 (18-3)
부분입체이성질체 4 (18-4)

[2357]

[2358] 중간체 18M의 제조:



18M

[2359]

[2360] 중간체 18M을 N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-3-플루오로-4-히드록시테트라히드로푸란-2-일)-9H-퓨린-6-일)벤즈아미드 (아스트라텍) 및 시약 3으로부터 18A와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[2361]

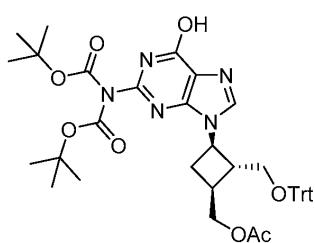
LCMS, $[M+H]^+$ = 922.

[2362]

t_R : 1.29분. 분석 방법 C.

[2363]

중간체 18N의 제조.



18N

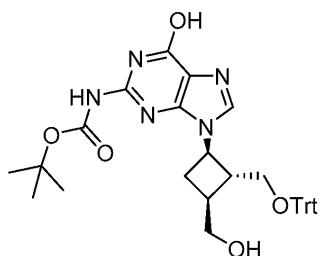
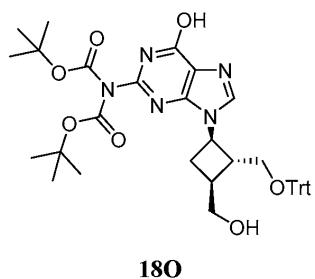
[2364]

[2365] MeOH (2 mL) 중 18D (75 mg, 0.089 mmol) 및 10% Pd/C (12 mg, 0.089 mmol)의 혼탁액을 수소로 진공 펴징한 다음, 수소의 풍선 하에 밤새 교반하였다. 반응물을 질소로 펴징한 다음, DCM (2 mL)으로 희석하고, 0.35 μ m 프릿을 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 18N (67 mg, 100%)을 수득하였다.

[2366]

LCMS: $[M+H]^+$ = 750, t_R : 1.15분. 분석 방법 A.

[2367] 중간체 180 및 18P의 제조.



[2368]

[2369] 중간체 18N (67 mg, 0.089 mmol)을 암모니아 (MeOH 중 7 M) (2.7 mL, 18.76 mmol)로 처리하였다. 생성된 투명한 용액을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 실리카 젤 크로마토그래피 (4 g 칼럼, MeOH/DCM=0-10%)에 의해 정제하여 중간체 180 및 18P (49 mg)의 혼합물을 수득하였다.

[2370]

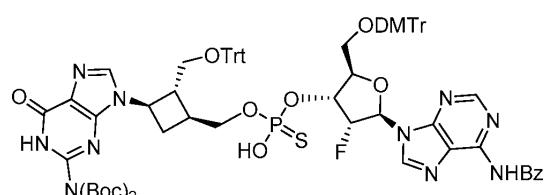
180: LCMS: $[M+H]^+$ = 708, t_R : 1.08분;

[2371]

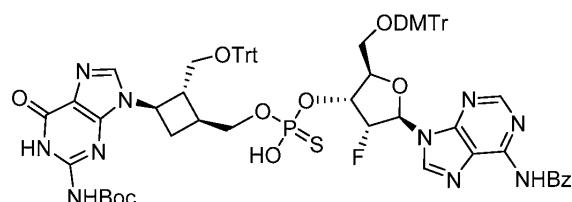
18P: LCMS: $[M+H]^+$ = 608, t_R : 1.00분. 분석 방법 A

[2372]

중간체 18Q 및 18R의 제조:



18Q



18R

[2373]

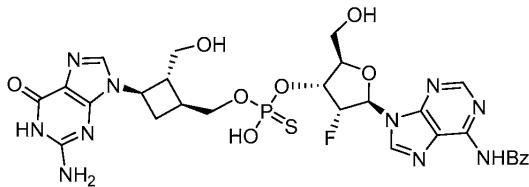
[2374] 180 및 18P (49 mg) 및 18M (128 mg, 0.138 mmol)의 혼합물을 ACN (2 x 5 mL)과 공비혼합하였다. 잔류물을 DCM (3 mL) 중에 용해시키고, 투명한 용액을 0°C로 냉각시켰다. DBU (0.063 mL, 0.415 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 30분 후, 추가의 18M (55 mg)을 첨가하고, 교반을 30분 동안 계속하였다. 반응물을 MeOH (0.5 mL)로 켄칭한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 소량의 MeOH 중에 용해시키고, 역상 C18 칼럼 크로마토그래피 (50 g 골드, ACN/H₂O = 10 mM NH₄OAc을 사용한 5-90%)을 사용하여 정제하여 18Q 및 18R의 혼합물 (120 mg)을 수득하였다.

[2375]

18Q: LCMS: $[M+H]^+$ = 1462, t_R : 1.14분;

[2376] 18R: LCMS: $[M+H]^+$ = 1362, t_R : 1.09분. 분석 방법 C.

[2377] 중간체 18S의 제조:



18S

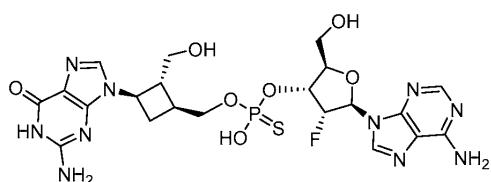
[2378]

18Q 및 18R의 혼합물 (115 mg)을 DCM (1.5 mL) 중에 용해시키고, 트리에틸실란 (0.101 mL, 0.629 mmol) 및 TFA (1.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, MeOH로 회석하고, 농축시켰다. 잔류물을 7N NH₃/MeOH 중에 용해시킨 다음, 농축시켰다. 잔류물을 셀라이트 상에 로딩하고, C18 역상 이스코 칼럼 (15.5 g, 골드, ACN/10 mM NH₄OAc를 갖는 H₂O=5~40%)을 사용하여 정제하여 18S (38 mg)를 수득하였다.

[2380] LCMS: $[M+H]^+$ = 717, t_R : 0.43분. 분석 방법 C.

[2381]

중간체 18T의 제조:



18T

[2382]

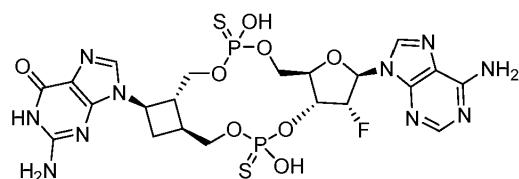
7N NH₃/MeOH (6 mL) 중 18S (36 mg, 0.050 mmol)의 용액을 실온에서 4.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 중간체 18T (36 mg)를 수득하였다.

[2384]

LCMS: $[M+H]^+$ = 613, t_R : 0.28분. 분석 방법 C.

[2385]

실시예 18-3 및 18-4



부분입체이성질체 3 (18-3)
부분입체이성질체 4 (18-4)

[2386]

중간체 18T (31 mg, 0.051 mmol)를 피리딘 (5 mL)과 2회 공비혼합하고, 피리딘 (8 mL) 중에 용해시키고, DBU (114 μ L, 0.759 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 다시 공비혼합하여 약 3 mL의 피리딘을 제거하고, 나머지 용액을 10분 동안 교반하였다. ACN (1 mL) 중 시약 4 (56.5 mg, 0.127 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 매우 천천히 첨가하였다. 이어서, 반응물을 농축시키고, 틀루엔과 2회 공비혼합하였다. 이어서, 잔류물을 에테르로 처리하고, 초음파처리하고, 투명한 에테르 용액을 가만히 따랐다 (x3). 이어서, 나머지 고체 잔류물을 MeOH/H₂O (3 mL) 중에 용해시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 (기기: 워터스 오토퓨어, 칼럼: 엑스셀렉트 RP 정제용 C18 OBD 칼럼, 5 μ m, 19 X150 mm, 유량: 20.0 mL/분 이동상: A: 100 mM NH₄OAc (pH 6.5); B: ACN (%A=100-%B). 구 배 16분에 걸쳐 0~16% B, 16 ~16.5분 동안 16~95% B) 목적 화합물을 수득하였다.

[2388]

실시예 18-3, (2.8 mg)

[2389] LCMS: $[M+H]^+$ = 691.

[2390] t_R : 5.48분, 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 11.

[2391] 실시예 18-4 (4.6 mg),

[2392] LCMS: $[M+H]^+$ = 691, t_R : 6.80분, 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 11.

[2393] 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 11: 기기: 애질런트 1290 HPLC/MS; 칼럼: 엑스셀렉트 CSH C18 칼럼, 3.5 μ m, 2.1 X150mm; 유량: 0.35 mL/분; 이동상: A: 20 mM NH₄OAc (pH 6.5); B: ACN (%A=100-%B); 구배: 15분에 걸쳐 5-100% B.).

[2394] 분석용 LCMS 방법 A:

[2395] 워터스 액큐티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), 1.7 마이크로미터; 용매 A = 0.05% TFA를 갖는 100% 물; 용매 B = 0.05% TFA를 갖는 100% 아세토니트릴; 구배 = 1분에 걸쳐 2-98% B에 이어서 98% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.8 mL/분 포함; 검출: 220 nm에서 UV).

[2396] 분석용 LCMS 방법 B:

[2397] 주입 1 조건: 칼럼: 애질런트 보너스 RP, 2.1 mm x 50 mm, 1.8 μ m 입자; 이동상 A: 20 mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 아세토니트릴. 온도: 50°C; 구배: 1분 동안 0% B 유지, 이어서 4분에 걸쳐 0% B 내지 100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과.

[2398] 분석용 LCMS 방법 C:

[2399] 워터스 액큐티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), 1.7 마이크로미터; 용매 A = 95% 물 / 아세트산암모늄을 갖는 5% 아세토니트릴; 용매 B = 95% 아세토니트릴 / 아세트산암모늄을 갖는 5% 물; 구배 = 1분 동안 5-95% B, 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV); (NH₄OAc +/- 모드).

[2400] 분석용 LCMS 방법 D:

[2401] 워터스 액큐티 UPLC BEH C18 BEH C18 (2.1x50mm), 1.7 마이크로미터; 용매 A = 0.05% TFA를 갖는 100% 물; 용매 B = 0.05% TFA를 갖는 100% 아세토니트릴; 구배 = 5분에 걸쳐 15-98% B, 이어서 98% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2402] 분석용 LCMS 방법 E:

[2403] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액스브리지 BEH C18 XP(50x2.1mm) 2.5 μ m; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:10 mM NH₄OAc를 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:10 mM NH₄OAc를 갖는 물; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.1mL/분.

[2404] 생물학적 활성의 평가

[2405] STING THP1 리포터 검정 프로토콜

[2406] THP1-듀얼(Dual)TM 세포를 2개의 유도성 리포터 구축물의 안정한 통합에 의해 인간 THP-1 단핵구 세포주로부터 유도하였다. 이 때문에, THP1-듀얼TM 세포는, SEAP의 활성을 모니터링하는 것에 의한 NF-κB 경로, 및 분비된 루시페라제 (루시아(Lucia))의 활성을 평가하는 것에 의한 IRF 경로의 동시 연구를 허용한다. 둘 다의 리포터 단백질은, SEAP 검출 시약인 퀸티-블루(QUANTI-Blue)TM 및 루시페라제 검출 시약인 퀸티-루스(QUANTI-Luc)TM를 사용하는 경우 세포 배양 상정액에서 용이하게 측정 가능하다.

[2407] THP1-듀얼TM 세포는 STING 효능체에 반응하여 NF-κB의 활성화를 유도한다. 이들은 또한 STING 효능체, 예컨대 cGAMP에 의한 자극시 IRF 경로를 촉발한다. 여기서, THP-1-듀얼 세포를 사용하여 STING 결합체를 세포 수준 상의 기능에 대해 평가하였다.

[2408] DMSO 중 화합물의 연속 희석물을 에코 음향 분배기 (랩사이트(Labcyte), 모델 550)를 사용하여 100nL/웰로 저부피 384 웰 플레이트에 첨가하여 세포 혼탁액 중 100 μ M의 최종 출발 농도를 달성하였다. THP-1 듀얼TM STING 리포터 세포 (인비보젠(Invivogen), 듀얼 세포 cat #THPD-nfis)를, SEAP 검정을 위한 저부피 384-웰 흑색 벽 투명 하부 조직 배양 플레이트 (코닝(Corning), Cat #3542) 및 루시페라제 검정을 위한 저부피 고체 백색 플레

이트 (코닝, Cat # 3826)에서, 10% 인간 혈장을 함유한 RPMI 매질 (깁코(Gibco), Cat #11875) 중에 웰당 10 μ L 중 15,000개 세포로 화합물을 함유한 플레이트에 첨가하였다. 플레이트 중 1개의 칼럼은 100 % 활성화 계산을 위한 100 μ M의 cGAMP에 의한 처리를 위해 확보하고, 어떠한 처리도 없는 (오직 DMSO만) 1개의 칼럼은 기준선 활성화를 위해 확보하였다. 이어서, 플레이트를 37°C 인큐베이터 내에서 5% CO₂에서 20시간 동안 인큐ベ이션하였다.

[2409] SEAP 검정에서, THP1 세포가 시딩된 384 웰 흑색 플레이트에 5 μ l의 2x 퀸티블루 (인비보젠, cat # Rep-qb2)를 첨가하고, 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 620 nm 파장 (OD620)에서 엔비전(Envision) (퍼킨 엘머(Perkin Elmer))으로 판독하였다. 투시페라제 검정에서, THP1 세포가 시딩된 백색 384 웰 플레이트에 5 μ l의 퀸티루스 (인비보젠, Rep-qlc2)를 첨가하고, 발광 프로토콜 (RLU)을 사용하여 엔비전 (퍼킨 엘머)에서 5 분간 판독하였다. 세포주 둘 다에 대해, 100 μ M cGAMP (인비보젠, cat # TLLR-NACGA23-5)로 자극된 THP-1 두얼 STING 세포의 값 (RLU)에 의해 100% 활성화를 결정하였다.

[2410] STING HTRF 결합 검정

[2411] 시간 분해 FRET-기반 경쟁 결합 검정을 사용하여 STING WT 및 STING AQ로의 시험 물품 결합을 평가하였다. 20 nM의 농도의 His-태그부착된 STING 세포질 도메인 (WT 또는 AQ)을 2.5 nM Tb-표지 항-His 항체, 시험 화합물 및 플루오레세인-표지 cGAMP 유사체 프로브 (바이오로그(BioLog) cat. no. C195)와 함께 0.005% 트윈(Tween)-20 및 0.1% BSA를 함유하는 PBS 중 200 nM (STING WT) 또는 40 nM (STING AQ)의 농도로 1시간 동안 인큐베이션하였다. 495 nm 및 520 nm에서의 형광을 엔비전 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 측정하여 Tb-표지 항-His 항체와 플루오레세인-표지 프로브 사이의 FRET를 정량화하였다. 배경값을 STING 단백질의 부재 하에 얻어진 신호로서 정의하고, 배경값을 차감한 FRET 비를 시험 화합물의 부재 하에 수득된 최대 신호에 대해 정규화하였다. 이를 값을 퍼센트 억제로 전환하였다. 퍼센트 억제를 시험 화합물에 대해 11개의 농도에서 결정하였다. 프로브의 특이적 결합을 50%만큼 감소시키는데 필요한 경쟁 시험 화합물의 농도로서 정의된 IC₅₀은, 4 파라미터 로지스틱 방정식을 사용해 계산하여 데이터를 피팅하였다.

STING WT: His-TVMV-S-hSTING(155-341)-H232R

```
MGSSHHHHHSSGETVRFQGHMSVAHGLAWSYYIGYLRLLPELQARIRT
YNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPLDCGVPDNLMSADPNIRFLDKLPQQTGD
RAGIKDRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSR
EDRLEQAKLCRTLEDILADAPESQNNCRLIAYQEPADDSSFSLSQEVLRH
LRQEEKEEV (SEQ ID NO: 1)
```

STING AQ: His-TVMV-S-hSTING(155-341)-G230A-R293Q

```
MGSSHHHHHSSGETVRFQGHMSVAHGLAWSYYIGYLRLLPELQARIRT
YNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPLDCGVPDNLMSADPNIRFLDKLPQQTAD
RAGIKDRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSR
EDRLEQAKLCQTLEDILADAPESQNNCRLIAYQEPADDSSFSLSQEVLRH
LRQEEKEEV (SEQ ID NO: 2)
```

[2412]

설시 예 #	THP1 리포터 분석 EC ₅₀ (μM)		HTRF 결합 분석 IC ₅₀ (μM)	
	IRF3	NFkB	STING WT	STING AQ
설시 예 1-1	>100	>100	1.60	0.06
설시 예 1-2	3.0	6.0	0.09	0.01
설시 예 2-1	>100	>100	24.0	0.21
설시 예 2-2	85.0	>100	0.88	0.01
설시 예 3-1	>100	>100	15.0	0.43
설시 예 3-2	>100	>100	4.0	0.46
설시 예 3-3	33.0	58.0	0.18	0.14
설시 예 3-4	31.0	40.0	1.0	0.09
설시 예 4-1	>100	>100	>100	2.8
설시 예 4-2	72.0	87.0	3.7	0.05
설시 예 5-1	>100	>100	5.7	0.10
설시 예 5-2	>100	>100	0.44	0.02
설시 예 5-3	>100	>100	2.7	0.04
설시 예 5-4	12.0	91.0	0.12	0.01
설시 예 6-1	>100	>100	>100	38.9
설시 예 6-2	>100	>100	>100	82.6
설시 예 6-3	>100	>100	>100	31.9
설시 예 6-4	>100	>100	>100	14.8
설시 예 7-1	>100	>100	>100	32.7
설시 예 7-2	>100	>100	>100	
설시 예 7-3	>100	>100	>100	61.1
설시 예 7-4	>100	>100	49.1	6.3
설시 예 8-1	>100	23.0	>100	113.5

[2413]

실시예 8-2	>100	97.0	33.0	>100
실시예 8-3	>100	>100	>100	>100
실시예 8-4	>100	>100	>100	15.8
실시예 9-1	>100	>100	>100	20.0
실시예 9-2	>100	>100	4.3	0.92
실시예 9-3	>100	>100	9.1	0.35
실시예 9-4	>100	>100	1.4	0.08
실시예 10	>100	>100	5.2	0.04
실시예 11-1	>100	>100	20.5	3.1
실시예 11-2	>100	>100	19.4	1.4
실시예 11-3	70.0	51.0	0.82	0.11
실시예 11-4	>100	>100	66.2	23.1
실시예 12-1	>100	>100	52.8	19.9
실시예 12-2	>100	>100	>100	88.7
실시예 12-3	>100	>100	>100	64.4
실시예 12-4	>100	>100	22.0	0.40
실시예 13-1	>100	>100	>100	85.1
실시예 13-2	>100	>100	>100	3.0
실시예 13-3	>100	>100	>100	3.8
실시예 13-4	86.0	>100	3.0	0.05
실시예 14-1	>100	>100	83.0	4.5
실시예 14-2	>100	>100	25.5	5.1
실시예 14-3	>100	>100	14.3	1.7
실시예 14-4	>100	>100	4.3	0.92
실시예 15-1	>100	>100	33.5	4.4
실시예 15-2	>100	>100	26.9	1.8
실시예 15-3	>100	>100	32.6	1.2
실시예 15-4	>100	>100	3.9	0.47
실시예 16	>100	31	17.9	0.23
실시예 17-1	>100	2	>100	>100
실시예 17-2	>100	>100	>100	1.9
실시예 18-1	0.6	2.6	0.004	0.002
실시예 18-2	>100	>100	0.15	0.02
실시예 18-3	>100	>100		
실시예 18-4	>100	74.5		

[2414]

【심사관 직권보정사항】

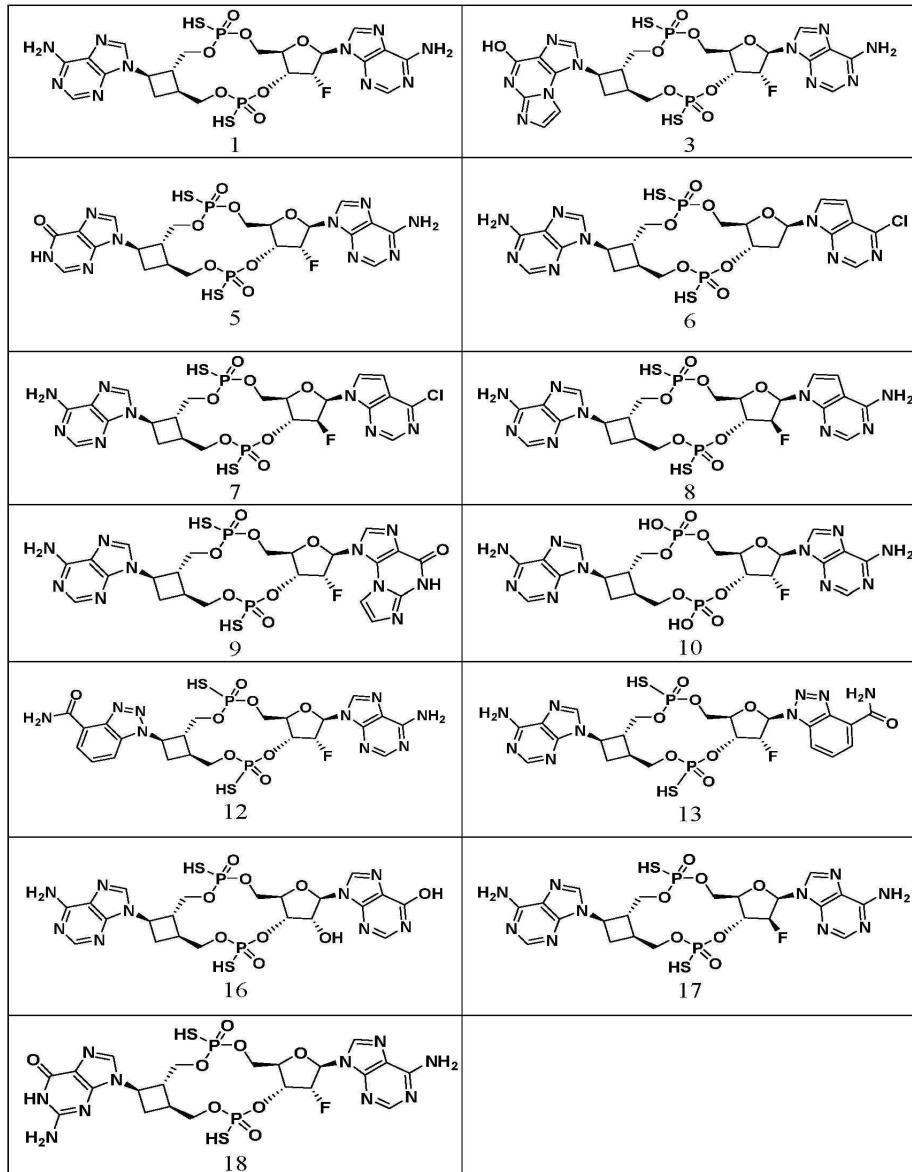
【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 1

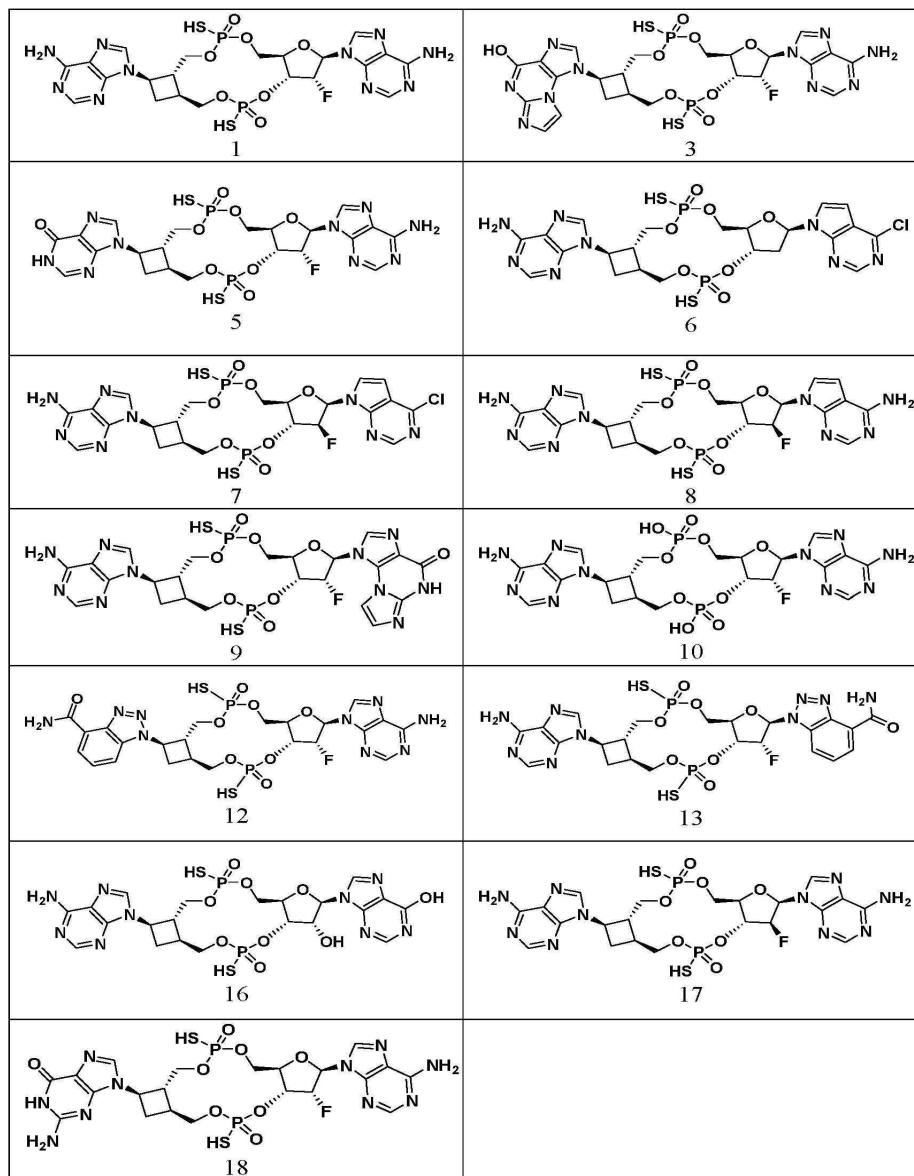
【변경전】

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 임체이성질체.



【변경후】

하기 화학식에서 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



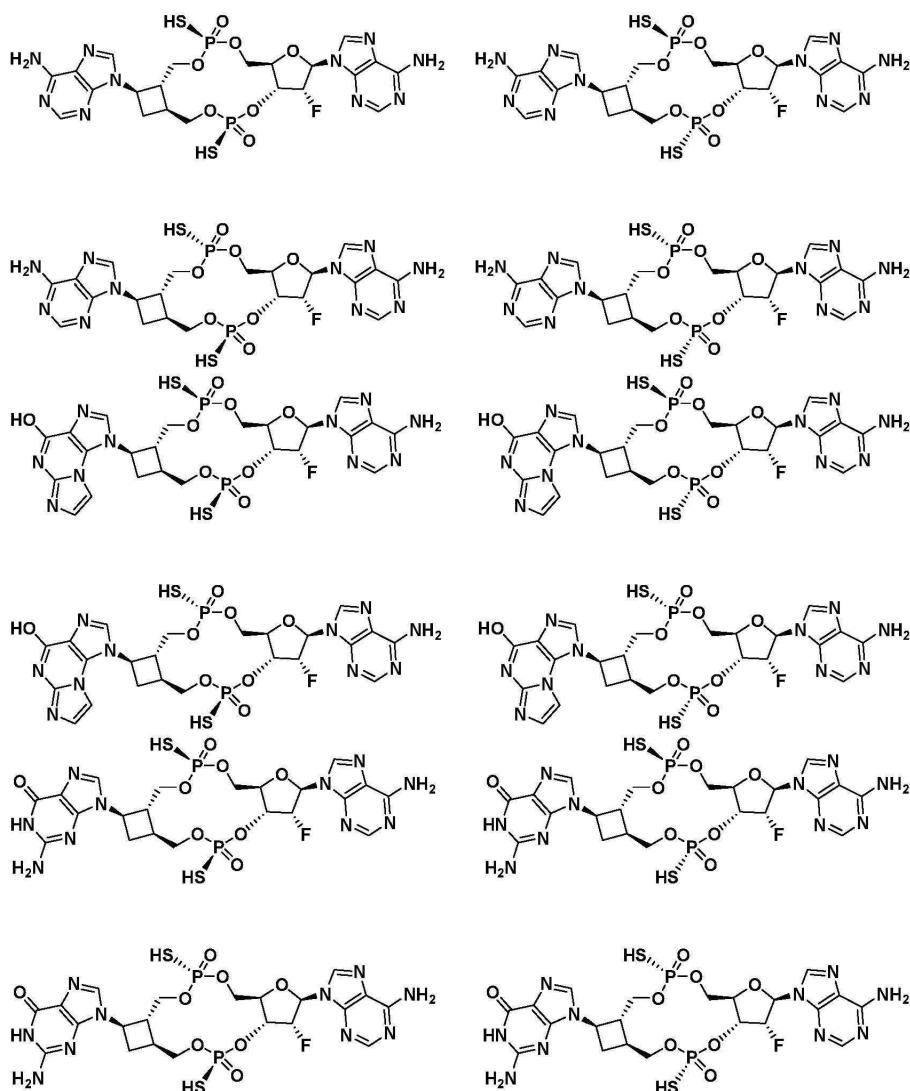
【작권보정 2】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 2

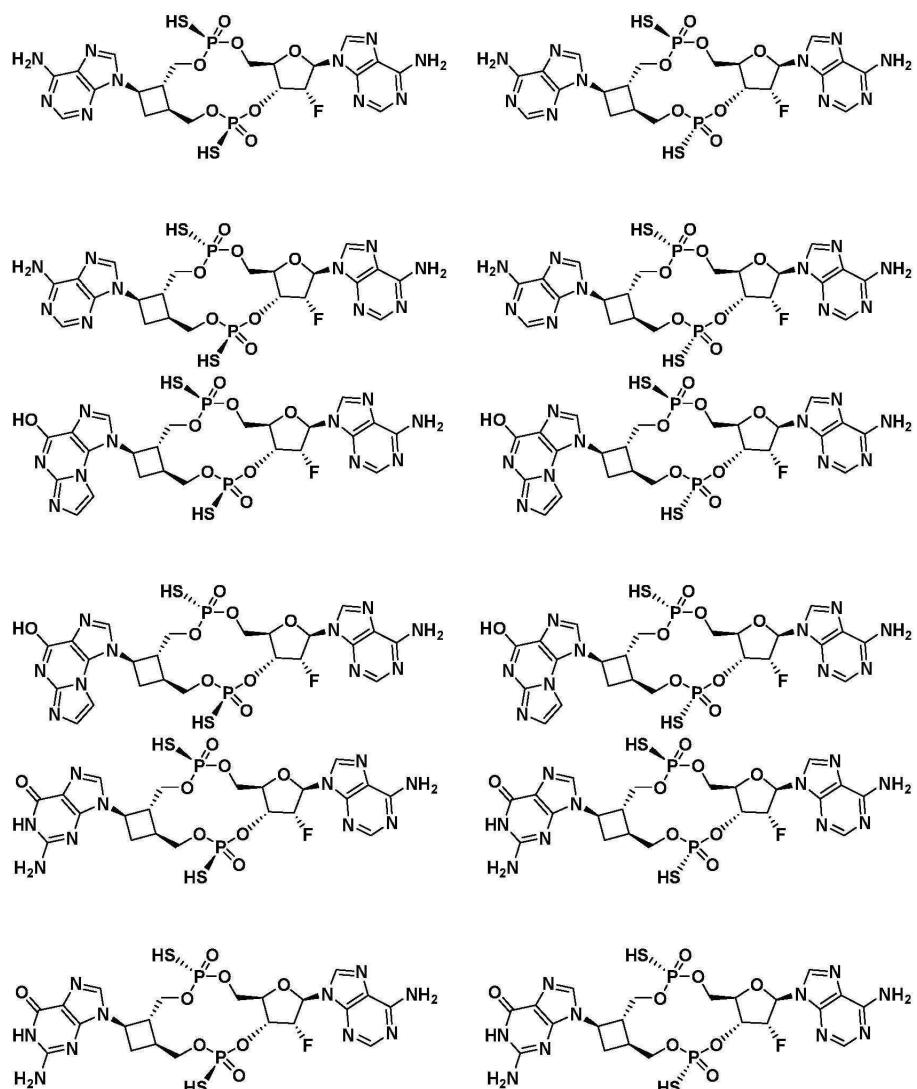
【변경전】

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



【변경후】

하기 화학식에서 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



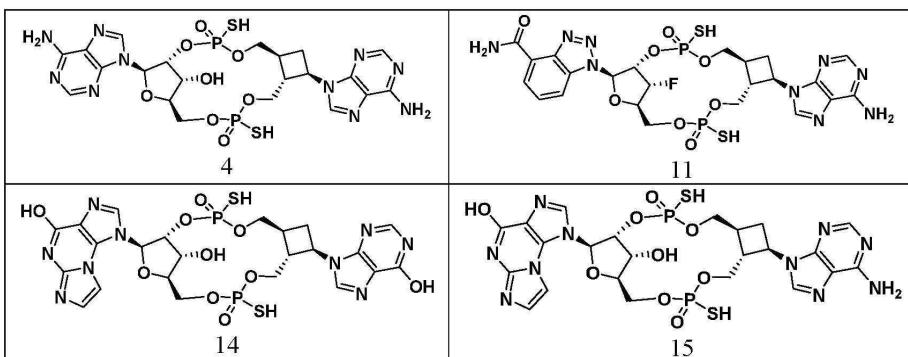
【직권보정 3】

【보정항목】 청구범위

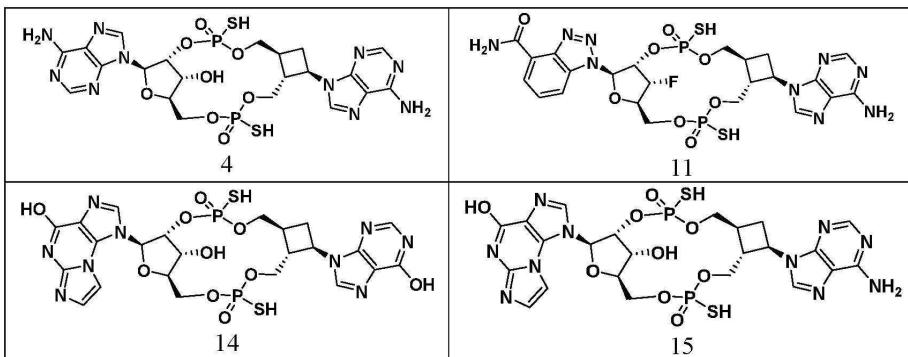
【보정세부항목】 청구항 3

【변경전】

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

**【변경후】**

하기 화학식에서 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

**【직권보정 4】**

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 4

【변경전】

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디술파닐-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디온;

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-8-{4-히드록시-1H-이미다조[2, 1-b]퓨린-1-일}-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디티온;

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3, 12, 18-트리히드록시-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디티온;

9-[(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-3, 12-디술파닐리텐-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]-6, 9-디히드로-1H-퓨린-6-온;

(1S, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-17-{4-클로로-7H-페롤로[2, 3-d]페리미딘-7-일}-3-헵타드록시-12-술파닐-3-술파닐리텐-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-12-온;

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18S)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-17-{4-클로로-7H-페롤로[2, 3-d]페리미딘-7-일}-18-플

루오로-3, 12-디히드록시-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디티온;

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18S)-17-{4-아미노-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-7-일}-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디티온;

1-[(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-3, 12-디술파닐리텐-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-17-일]- 1H, 4H, 5H-이미다조[2, 1-b]퓨린-4-온;

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디온;

1-[(1S, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-3, 12-디술파닐리텐-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-17-일]- 1H-1, 2, 3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드;

1-[(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-3, 12-디술파닐리텐-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-17-일]- 1H-1, 2, 3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드;

1-[(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-3, 12-디술파닐리텐-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]- 1H-1, 2, 3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드;

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-18-히드록시-8-(6-히드록시-9H-퓨린-9-일)-17-{4-옥소-1H, 4H, 5H-이미다조[2, 1-b]퓨린-1-일}-3, 12-디술파닐-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디온;

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3, 12, 18-트리히드록시-17-(6-히드록시-9H-퓨린-9-일)-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디티온;

(1S, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3, 12, 18-트리히드록시-17-(6-히드록시-9H-퓨린-9-일)-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디티온;

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18S)-8, 17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디티온; 및

2-아미노-9-[(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-3, 12-디술파닐리텐-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]- 6, 9-디히드로-1H-퓨린-6-온

인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

【변경후】

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디술파닐-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디온;

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3, 12-디히드록시-8-{4-히드록시-1H-이미다조[2, 1-b]퓨린-1-일}-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3, 12-디티온;

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3, 12, 18-트리히드록시-2, 4, 11, 13, 16-펜타옥사-

$3\lambda^5, 12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온;

9-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디술파닐리텐-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 $\lambda^5, 12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]-6,9-디히드로-1H-퓨린-6-온;

(1S,6S,8R,9R,15R,17R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-17-{4-클로로-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-7-일}-3-헵드록시-12-술파닐-3-술파닐리텐-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 $\lambda^5, 12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-12-온;

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18S)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-17-{4-클로로-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-7-일}-18-플루오로-3,12-디히드록시-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 $\lambda^5, 12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온;

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18S)-17-{4-아미노-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-7-일}-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 $\lambda^5, 12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온;

1-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디술파닐리텐-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 $\lambda^5, 12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-17-일]-1H,4H,5H-이미다조[2,1-b]퓨린-4-온;

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 $\lambda^5, 12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디온;

1-[(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디술파닐리텐-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 $\lambda^5, 12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드;

1-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디술파닐리텐-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 $\lambda^5, 12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드;

1-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디술파닐리텐-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 $\lambda^5, 12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드;

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-18-헵드록시-8-(6-헵드록시-9H-퓨린-9-일)-17-{4-옥소-1H,4H,5H-이미다조[2,1-b]퓨린-1-일}-3,12-디술파닐-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 $\lambda^5, 12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디온;

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,12,18-트리히드록시-17-{4-헵드록시-1H-이미다조[2,1-b]퓨린-1-일}-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 $\lambda^5, 12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온;

(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,12,18-트리히드록시-17-(6-헵드록시-9H-퓨린-9-일)-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 $\lambda^5, 12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온;

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18S)-8,17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 $\lambda^5, 12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-3,12-디티온; 또는

2-아미노-9-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디술파닐리텐-2,4,11,13,16-펜타옥사-3 $\lambda^5, 12\lambda^5$ -디포스파트리시클로[13.3.0.0^{6,9}]옥타데칸-8-일]-6,9-디히드로-1H-퓨린-6-온

인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.