



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.  
C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0014166  
(43) 공개일자 2007년01월31일

(21) 출원번호 10-2006-7023401  
(22) 출원일자 2006년11월08일  
심사청구일자 없음  
번역문 제출일자 2006년11월08일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/013812 (87) 국제공개번호 WO 2005/111037  
국제출원일자 2005년04월08일 국제공개일자 2005년11월24일

(30) 우선권주장 60/560,892 2004년04월09일 미국(US)

(71) 출원인 밀레니엄 파머슈티컬스 인코퍼레이티드  
미합중국 메사추세츠 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40

(72) 발명자 헬페르레, 미하엘, 이.  
미국 02116 메사추세츠 보스톤 뉴버리 스트리트 #4 280  
리우, 줄리에, 필즈  
미국 02420 메사추세츠 렉싱턴 폭스 런 레인 1  
소우치, 프란코이스  
미국 02180 메사추세츠 스톤햄 엘렌 로드 39  
프랙캐시, 라만  
미국 01720 메사추세츠 액톤 서머 스트리트 125  
리틀, 제어미, 디.  
미국 01880 메사추세츠 웨이크필드 벨리 스트리트 62  
프레밍, 폴, 이.  
미국 02482 메사추세츠 웰스레이 서니사이드 애브뉴 7  
레이놀즈, 도미닉  
미국 01239 메사추세츠 캠브리지 올스톤 스트리트 아파트먼트 6304  
할리만, 제랄드인, 씨., 비.  
미국 02813 로드아일랜드 찰스타운 사우쓰 아놀다 로드 50

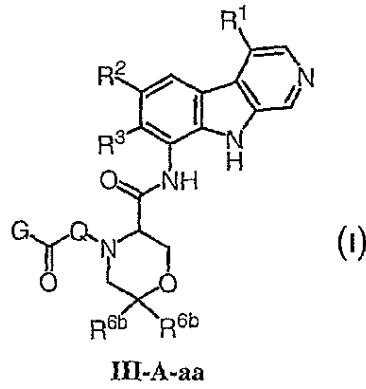
(74) 대리인 남상선

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 염증 질환 치료에 유용한 베타-카르볼린

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식(III-A-aa)의 베타-카르볼린 화합물을 제공한다:



(I)

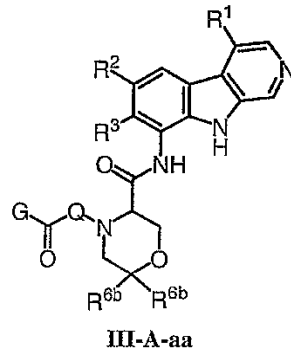
상기 식에서, Q, G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>6b</sup>는 명세서에 기재된 바와 같다.

상기 화합물은 염증성 질환 및 암을 치료하는데 유용하다.

### 특허청구의 범위

#### 청구항 1.

하기 화학식 (III-A-aa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

Q가 -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH(R<sup>9</sup>)-이며;

G가 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 또는 1 내지 4개의 R<sup>10</sup>으로 치환되거나 비치환된 3 내지 10원의 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로시클릭 고리이며;

R<sup>1</sup>이 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 알킬, 아미노, 또는 (C<sub>1-2</sub> 알킬)<sub>1-2</sub> 아미노이며;

R<sup>2</sup>가 수소, 할로, C<sub>1-4</sub> 지방족, C<sub>1-2</sub> 알콕시, 또는 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이며;

R<sup>3</sup>가 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 지방족, C<sub>1-2</sub> 알콕시, 또는 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이며;

R<sup>4</sup>가 수소, 또는 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족이며;

R<sup>5</sup>가 a) 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기, 또는

b) 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족기, 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족, -CF<sub>3</sub>, 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 추가로 치환되거나 비치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 또는 카르보시클릴이며;

각각의 R<sup>6b</sup>가 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되며;

각각의 R<sup>7</sup>이 수소 또는 치환되거나 비치환된 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의 R<sup>7</sup>이 질소와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며;

각각의 R<sup>7a</sup>가 수소, 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의 R<sup>7a</sup>가 질소와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며;

각각의 R<sup>8</sup>이 독립적으로 치환되거나 비치환된 C<sub>1-4</sub> 지방족이며;

각각의 R<sup>8a</sup>가 C<sub>1-4</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 독립적으로 선택된 치환되거나 비치환된 기이며;

R<sup>9</sup>가 C<sub>1-3</sub> 지방족이며;

각각의 R<sup>10</sup>이 =O, R<sup>11</sup>, T-R<sup>11</sup> 또는 V-T-R<sup>11</sup>로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R<sup>10</sup>이 이들과 결합되는 원자와 함께 치환되거나 비치환된 모노시클릭 또는 바이시클릭 3 내지 8원의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴 고리를 형성하며;

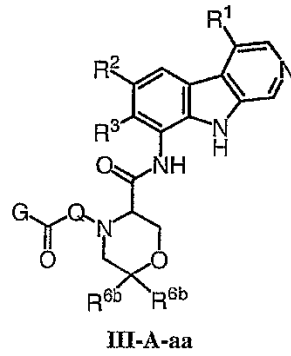
각각의 R<sup>11</sup>이 -CF<sub>3</sub>, 할로, -OR<sup>7a</sup>, -CN, -SR<sup>8a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>, -C(O)R<sup>7a</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되며;

T가 선형 또는 분지형 C<sub>1-4</sub> 알킬렌 쇠이며;

V가 -O-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-, 또는 -CO<sub>2</sub>-이다.

## 청구항 2.

하기 화학식 (III-A-aa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

Q가  $-CH_2-$  또는  $-CH(R^9)-$ 이며;

G가  $-NR^4R^5$  또는 1 내지 4개의  $R^{10}$ 으로 치환되거나 비치환된 3 내지 7원의 헤테로시클릴 고리이며;

$R^1$ 이 수소, 할로,  $C_{1-2}$  알킬, 아미노, 또는  $(C_{1-2} 알킬)_{1-2}$  아미노이며;

$R^2$ 가 수소, 할로,  $C_{1-2}$  지방족,  $C_{1-2}$  알콕시, 또는  $C_{1-2}$  할로알킬이며;

$R^3$ 가 수소, 할로,  $C_{1-2}$  지방족,  $C_{1-2}$  알콕시, 또는  $C_{1-2}$  할로알킬이며;

$R^4$ 가 수소, 또는  $C_{1-6}$  지방족이며;

$R^5$ 가 할로,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^8$ , 또는  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 로 치환되거나 비치환된  $C_{1-6}$  지방족기이며;

각각의  $R^{6a}$ 가 수소 또는  $C_{1-6}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되며;

각각의  $R^7$ 이 수소 또는  $C_{1-4}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^7$ 이 질소와 함께 치환되거나 비치환된 5 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며;

$R^8$ 이  $C_{1-4}$  지방족이며;

$R^9$ 가  $C_{1-3}$  지방족이며;

각각의  $R^{10}$ 이  $=O$ ,  $R^{11}$ ,  $T-R^{11}$  또는  $V-T-R^{11}$ 로부터 독립적으로 선택되며;

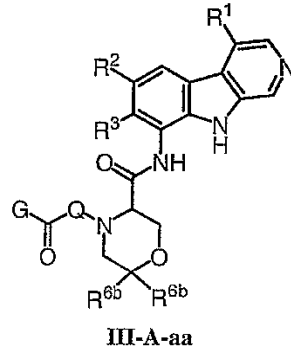
각각의  $R^{11}$ 이  $C_{1-6}$  지방족,  $-CF_3$ , 할로,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^7$ , 또는  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 로부터 독립적으로 선택되며;

T가 선형 또는 분지형  $C_{1-4}$  알킬렌 쇠이며;

V가 -O-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-, 또는 -CO<sub>2</sub>-이다.

### 청구항 3.

하기 화학식 (III-A-aa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

Q가 -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH(R<sup>9</sup>)-이며;

G가 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 또는 1 내지 2개의 R<sup>10</sup>으로 치환되거나 비치환된 3 내지 7원의 헤테로시클릴 고리이며;

R<sup>1</sup>이 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 알킬, 아미노, 또는 (C<sub>1-2</sub> 알킬)<sub>1-2</sub> 아미노이며;

R<sup>2</sup>가 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 지방족, C<sub>1-2</sub> 알콕시, 또는 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이며;

R<sup>3</sup>가 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 지방족, C<sub>1-2</sub> 알콕시, 또는 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이며;

R<sup>4</sup>가 수소, 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이며;

R<sup>5</sup>가 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, 또는 -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족기이며;

각각의 R<sup>6a</sup>가 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되며;

각각의 R<sup>7</sup>이 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의 R<sup>7</sup>이 질소와 함께 치환되거나 비치환된 5 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며;

각각의 R<sup>8</sup>이 C<sub>1-4</sub> 지방족이며;

R<sup>9</sup>가 C<sub>1-3</sub> 지방족이며;

각각의 R<sup>10</sup>이 R<sup>11</sup>, T-R<sup>11</sup> 또는 V-T-R<sup>11</sup>로부터 독립적으로 선택되며;

각각의 R<sup>11</sup>이 C<sub>1-6</sub> 지방족, 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, 또는 -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되며;

T가 선형 또는 분지형 C<sub>1-4</sub> 알킬렌 쇠이며;

V가 -O-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-, 또는 -CO<sub>2</sub>-이다.

#### 청구항 4.

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, G로 표시되는 헤테로시클릴 고리가 질소-함유 헤테로시클릴 고리인 화합물.

#### 청구항 5.

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, G로 표시되는 헤테로시클릴 고리가 질소-함유 N-연결된 헤테로시클릴 고리인 화합물.

#### 청구항 6.

제 1항에 있어서,

Q가 -CH<sub>2</sub>-이며;

G가 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 또는 1 내지 4개의 R<sup>10</sup>으로 치환되거나 비치환된 3 내지 10원의 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로시클릴 고리이며;

R<sup>1</sup>이 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 알킬, 아미노, 또는 (C<sub>1-2</sub> 알킬)<sub>1-2</sub> 아미노이며;

R<sup>2</sup>가 수소, 할로, C<sub>1-4</sub> 지방족, C<sub>1-2</sub> 알콕시, 또는 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이며;

R<sup>3</sup>가 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 지방족, C<sub>1-2</sub> 알콕시, 또는 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이며;

R<sup>4</sup>가 수소, 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이며;

R<sup>5</sup>가 a) 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기, 또는

b) 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족기, 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족, -CF<sub>3</sub>, 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 추가로 치환되거나 비치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 또는 카르보시클릴이며;

각각의 R<sup>6b</sup>가 수소 또는 C<sub>1-3</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되며;

각각의  $R^7$ 이 수소 또는 치환되거나 비치환된  $C_{1-4}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^7$ 이 질소와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며;

각각의  $R^{7a}$ 가 수소, 또는  $C_{1-4}$  지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^{7a}$ 가 질소와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며;

각각의  $R^8$ 이 독립적으로 치환되거나 비치환된  $C_{1-4}$  지방족이며;

각각의  $R^{8a}$ 가  $C_{1-4}$  지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 독립적으로 선택된 치환되거나 비치환된 기이며;

각각의  $R^{10}$ 이 =O,  $R^{11}$ , T- $R^{11}$  또는 V-T- $R^{11}$ 로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의  $R^{10}$ 이 이들과 결합되는 원자와 함께 치환되거나 비치환된 모노시클릭 또는 바이시클릭 3 내지 8원의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴 고리를 형성하며;

각각의  $R^{11}$ 이  $-CF_3$ , 할로,  $-OR^{7a}$ ,  $-CN$ ,  $-SR^{8a}$ ,  $-S(O)_2R^{8a}$ ,  $-C(O)R^{7a}$ ,  $CO_2R^{7a}$ ,  $-N(R^{7a})_2$ ,  $-C(O)N(R^{7a})_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^{7a}$ ,  $-N(R^7)CO_2R^{7a}$ ,  $-SO_2N(R^{7a})_2$ ,  $-N(R^7)SO_2R^{7a}$ ,  $-N(R^7)C(O)N(R^{7a})_2$ , 또는  $C_{1-6}$  지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되며;

T가 선형 또는 분지형  $C_{1-4}$  알킬렌 쇠이며;

V가  $-O-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ , 또는  $-CO_2-$ 인 화합물.

## 청구항 7.

제 3항에 있어서,

Q가  $-CH_2-$ 이며;

G가  $-NR^4R^5$  또는 1 내지 2개의  $R^{10}$ 으로 치환되거나 비치환된 5 내지 6원의 헤테로시클릴 고리이며;

$R^1$ 이 수소, 할로,  $C_{1-2}$  알킬, 아미노, 또는  $(C_{1-2}$  알킬) $_{1-2}$  아미노이며;

$R^2$ 가 수소, 할로,  $C_{1-2}$  지방족,  $C_{1-2}$  알콕시, 또는  $C_{1-2}$  할로알킬이며;

$R^3$ 가 수소, 할로,  $C_{1-2}$  지방족,  $C_{1-2}$  알콕시, 또는  $C_{1-2}$  할로알킬이며;

$R^4$ 가 수소, 또는  $C_{1-6}$  지방족이며;

$R^5$ 가 할로,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^8$ , 또는  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 로 치환되거나 비치환된  $C_{1-6}$  지방족기이며;

각각의  $R^{6b}$ 가 수소 또는  $C_{1-3}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되며;

각각의  $R^7$ 이 수소 또는  $C_{1-4}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^7$ 이 질소와 함께 치환되거나 비치환된 5 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며;

$R^8$ 이  $C_{1-4}$  지방족이며;

각각의  $R^{10}$ 이  $R^{11}$ , T- $R^{11}$  또는 V-T- $R^{11}$ 로부터 독립적으로 선택되며;

각각의  $R^{11}$ 이  $C_{1-6}$  지방족, 할로,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^7$ , 또는  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 로부터 독립적으로 선택되며;

T가 선형 또는 분지형  $C_{1-4}$  알킬렌 쇠이며;

V가  $-O-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ , 또는  $-CO_2-$ 인 화합물.

## 청구항 8.

제 6항에 있어서,

Q가  $-CH_2-$ 이며;

G가  $-NR^4R^5$  또는 1 내지 4개의  $R^{10}$ 으로 치환되거나 비치환된 5 내지 6원의 헤테로시클릴 고리이며;

$R^1$ 이 수소, 할로, 또는 메틸, 아미노, 또는  $(C_{1-2}$  알킬) $_{1-2}$  아미노이며;

$R^2$ 가 수소, 할로,  $C_{1-4}$  지방족, 또는  $C_{1-2}$  할로알킬이며;

$R^3$ 가 수소, 할로, 또는  $C_{1-2}$  알콕시이며;

$R^4$ 가 수소, 또는  $C_{1-6}$  지방족이며;

$R^5$ 가 a) 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기, 또는

b) 할로,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^8$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-NR^7SO_2R^7$ ,  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 로 치환되거나 비치환된  $C_{1-6}$  지방족기, 또는  $C_{1-6}$  지방족,  $-CF_3$ , 할로,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^8$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-NR^7SO_2R^7$ ,  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 로 추가로 치환되거나 비치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 또는 카르보시클릴이며;

각각의  $R^{6b}$ 가 수소 또는 메틸이며;

각각의  $R^7$ 이 수소 또는 치환되거나 비치환된  $C_{1-4}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^7$ 이 질소와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며;

각각의  $R^{7a}$ 가 수소, 또는  $C_{1-4}$  지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^{7a}$ 가 질소와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며;

각각의  $R^8$ 이 독립적으로 치환되거나 비치환된  $C_{1-4}$  지방족이며;

각각의  $R^{8a}$ 가  $C_{1-4}$  지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 독립적으로 선택된 치환되거나 비치환된 기이며;

각각의  $R^{10}$ 이 =O,  $R^{11}$ , T- $R^{11}$  또는 V-T- $R^{11}$ 로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의  $R^{10}$ 이 이들과 결합되는 원자와 함께 치환되거나 비치환된 모노시클릭 또는 바이시클릭 3 내지 8원의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴 고리를 형성하며;

각각의  $R^{11}$ 이  $-CF_3$ , 할로,  $-OR^{7a}$ ,  $-CN$ ,  $-SR^{8a}$ ,  $-S(O)_2R^{8a}$ ,  $-C(O)R^{7a}$ ,  $CO_2R^{7a}$ ,  $-N(R^{7a})_2$ ,  $-C(O)N(R^{7a})_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^{7a}$ ,  $-N(R^7)CO_2R^{7a}$ ,  $-SO_2N(R^{7a})_2$ ,  $-N(R^7)SO_2R^{7a}$ ,  $-N(R^7)C(O)N(R^{7a})_2$ , 또는  $C_{1-6}$  지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되며;

T가 선형 또는 분지형  $C_{1-4}$  알킬렌 쇠이며;

V가  $-O-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ , 또는  $-CO_2-$ 인 화합물.

## 청구항 9.

제 7항에 있어서,

Q가  $-CH_2-$ 이며;

G가  $-NR^4R^5$  또는 1 내지 2개의  $R^{10}$ 으로 치환되거나 비치환된, 산소 또는 질소로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 헤테로시클릴 고리이며;

$R^1$ 이 수소, 할로, 메틸, 아미노, 또는  $(C_{1-2}$  알킬) $_{1-2}$  아미노이며;

$R^2$ 가 수소, 할로,  $C_{1-2}$  지방족, 또는  $C_{1-2}$  할로알킬이며;

$R^3$ 가 수소, 할로, 또는  $C_{1-2}$  지방족이며;

$R^4$ 가 수소, 또는  $C_{1-6}$  지방족이며;

$R^5$ 가 할로,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^8$ , 또는  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 로 치환되거나 비치환된  $C_{1-6}$  지방족기이며;

각각의  $R^{6b}$ 가 수소 또는 메틸이며;

각각의  $R^7$ 이 수소 또는  $C_{1-4}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^7$ 이 질소와 함께 치환되거나 비치환된 5 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며;

$R^8$ 이  $C_{1-4}$  지방족이며;

각각의  $R^{10}$ 이  $R^{11}$ , T- $R^{11}$  또는 V-T- $R^{11}$ 로부터 독립적으로 선택되며;

각각의  $R^{11}$ 이  $C_{1-6}$  지방족, 할로,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^7$ , 또는  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 로부터 독립적으로 선택되며;

T가 선형 또는 분지형  $C_{1-4}$  알킬렌 쇠이며;

V가  $-O-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ , 또는  $-CO_2-$ 인 화합물.

### 청구항 10.

제 8항에 있어서, 화합물이 (S)-III-A-aa인 화합물.

### 청구항 11.

제 9항에 있어서, 화합물이 (S)-III-A-aa인 화합물.

### 청구항 12.

제 10항에 있어서,

G가  $-NR^4R^5$  또는 1 내지 4개의  $R^{10}$ 으로 치환되거나 비치환된 5 내지 6원의 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로시클릴 고리이며;

$R^1$ 이 수소, 할로, 또는 메틸이며;

$R^2$ 가 수소, 할로,  $C_{1-4}$  지방족,  $C_{1-2}$  알콕시 또는  $C_{1-2}$  할로알킬이며;

$R^3$ 가 수소이며;

$R^4$ 가 수소, 또는  $C_{1-6}$  지방족이며;

$R^5$ 가 a) 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기, 또는

b) 할로,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^8$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-NR^7SO_2R^7$ ,  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 로 치환되거나 비치환된  $C_{1-6}$  지방족기, 또는  $C_{1-6}$  지방족,  $-CF_3$ , 할로,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^8$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-NR^7SO_2R^7$ ,  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 로 추가로 치환되거나 비치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 또는 카르보시클릴이며;

$R^{6b}$ 가 수소 또는 메틸이며;

각각의  $R^7$ 이 수소 또는 치환되거나 비치환된  $C_{1-4}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^7$ 이 질소와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며;

각각의  $R^{7a}$ 가 수소, 또는  $C_{1-4}$  지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^{7a}$ 가 질소와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며;

각각의  $R^8$ 이 독립적으로 치환되거나 비치환된  $C_{1-4}$  지방족이며;

각각의  $R^{8a}$ 가  $C_{1-4}$  지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 독립적으로 선택된 치환되거나 비치환된 기이며;

각각의  $R^{10}$ 이  $=O$ ,  $R^{11}$ ,  $T-R^{11}$  또는  $V-T-R^{11}$ 로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의  $R^{10}$ 이 이들과 결합되는 원자와 함께 치환되거나 비치환된 모노시클릭 또는 바이시클릭 3 내지 8원의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴 고리를 형성하며;

각각의  $R^{11}$ 이  $-CF_3$ , 할로,  $-OR^{7a}$ ,  $-CN$ ,  $-SR^{8a}$ ,  $-S(O)_2R^{8a}$ ,  $-C(O)R^{7a}$ ,  $CO_2R^{7a}$ ,  $-N(R^{7a})_2$ ,  $-C(O)N(R^{7a})_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^{7a}$ ,  $-N(R^7)CO_2R^{7a}$ ,  $-SO_2N(R^{7a})_2$ ,  $-N(R^7)SO_2R^{7a}$ ,  $-N(R^7)C(O)N(R^{7a})_2$ , 또는  $C_{1-6}$  지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되며;

T가 선형 또는 분지형  $C_{1-4}$  알킬렌 쇠이며;

V가  $-O-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ , 또는  $-CO_2-$ 인 화합물.

### 청구항 13.

제 11항에 있어서,

G가  $-NR^4R^5$  또는 1 내지 2개의  $R^{10}$ 으로 치환되거나 비치환된 5 내지 6원의 헤테로시클릴 고리이며;

$R^1$ 이 수소, 할로, 또는 메틸이며;

$R^2$ 가 수소, 할로,  $C_{1-2}$  지방족,  $C_{1-2}$  알콕시 또는  $C_{1-2}$  할로알킬이며;

$R^3$ 가 수소이며;

$R^4$ 가 수소, 또는  $C_{1-6}$  지방족이며;

$R^5$ 가 할로,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^8$ , 또는  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 로 치환되거나 비치환된  $C_{1-6}$  지방족기이며;

$R^{6b}$ 가 수소 또는 메틸이며;

각각의  $R^7$ 이 수소 또는  $C_{1-4}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^7$ 이 질소와 함께 치환되거나 비치환된 5 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며;

$R^8$ 이  $C_{1-4}$  지방족이며;

각각의  $R^{10}$ 이  $R^{11}$ ,  $T-R^{11}$  또는  $V-T-R^{11}$ 로부터 독립적으로 선택되며;

각각의  $R^{11}$ 이  $C_{1-6}$  지방족, 할로,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^7$ , 또는  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 로부터 독립적으로 선택되며;

T가 선형 또는 분지형  $C_{1-4}$  알킬렌 쇠이며;

V가  $-O-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ , 또는  $-CO_2-$ 인 화합물.

#### 청구항 14.

제 13항에 있어서, G가 치환되거나 비치환된 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐 또는  $-NR^4R^5$ 로부터 선택되며;  $R^4$ 가 수소 또는  $C_{1-6}$  지방족이며;  $R^5$ 가  $C_{1-6}$  지방족, 5 내지 6원의 헤테로시클릴 또는  $C_{1-6}$  히드록시알킬인 화합물.

#### 청구항 15.

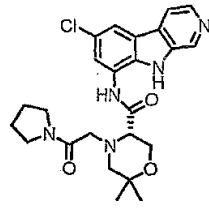
제 14항에 있어서, 치환되거나 비치환된 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 또는 피롤리디닐기가 치환되거나 비치환된 N-피페리디닐, N-피페라지닐, N-모르폴리닐, 또는 N-피롤리디닐인 화합물.

#### 청구항 16.

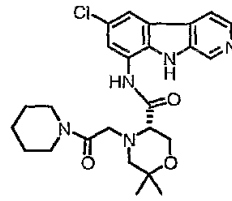
제 14항에 있어서, G가  $C_{1-3}$  알킬, HO-알킬, 알콕시카르보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카르보닐, 및  $HO_2C$ -알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 비치환되며;  $R^{6b}$ 가 메틸인 화합물.

#### 청구항 17.

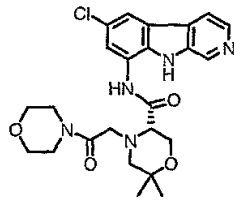
하기 화학식으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



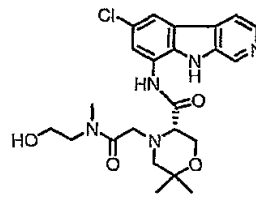
64



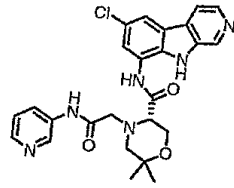
65



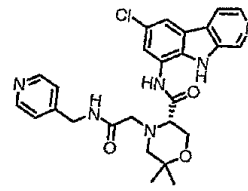
66



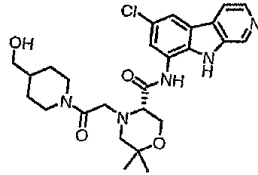
67



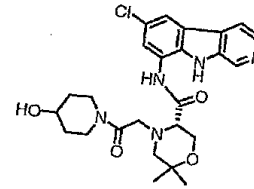
68



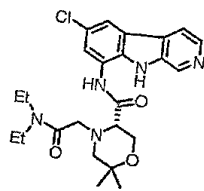
69



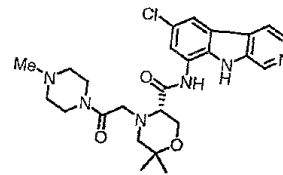
70



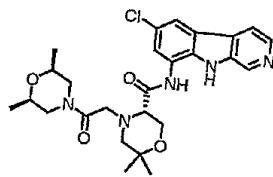
71



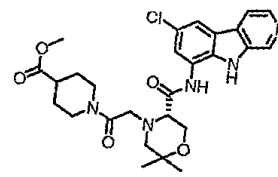
72



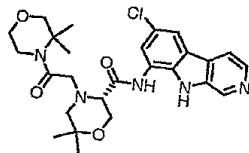
73



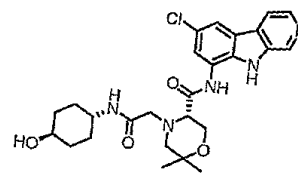
74



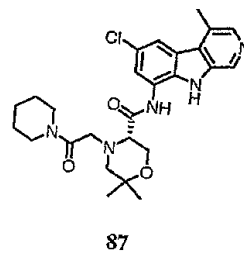
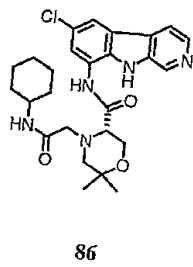
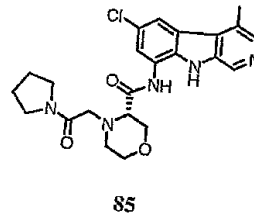
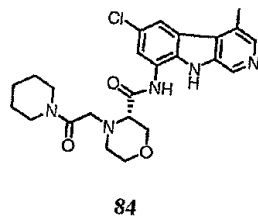
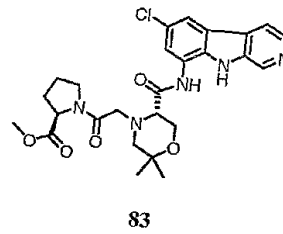
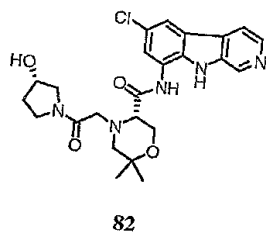
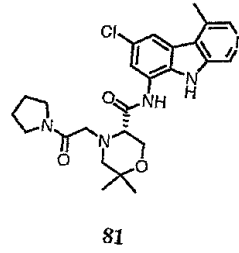
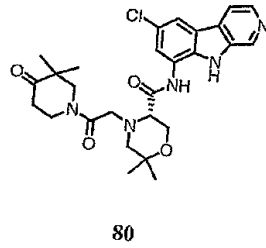
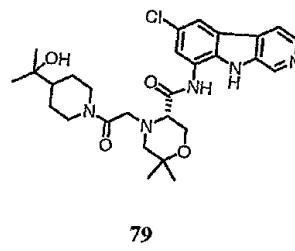
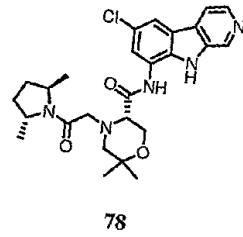
75

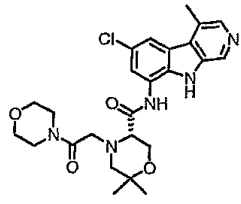


76

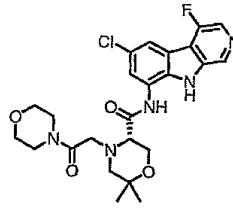


77

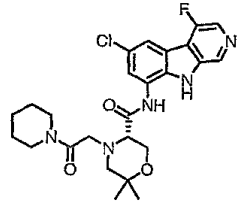




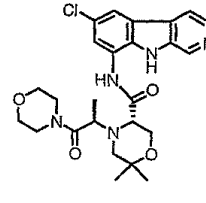
88



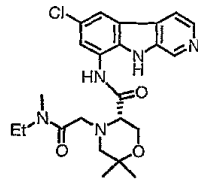
89



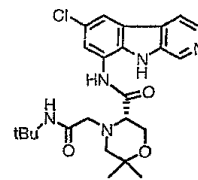
90



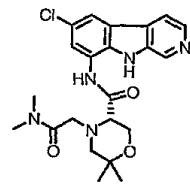
91



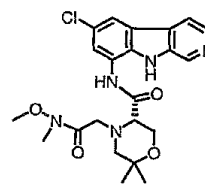
92



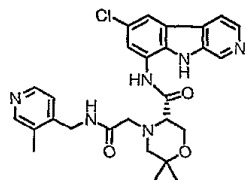
93



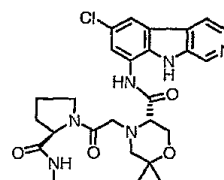
94



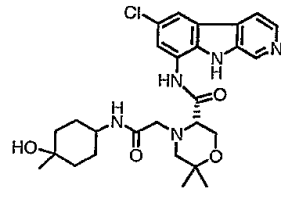
95



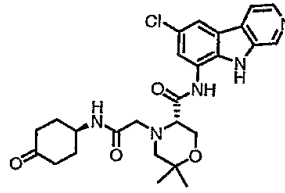
96



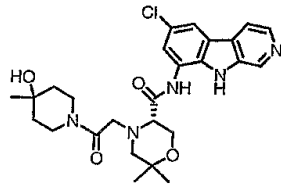
97



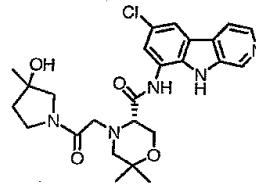
98



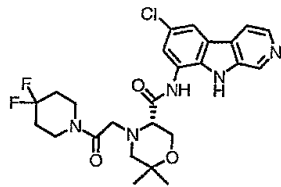
99



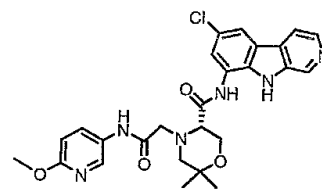
100



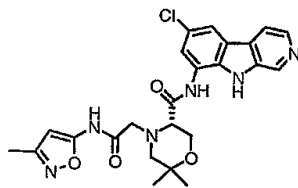
101



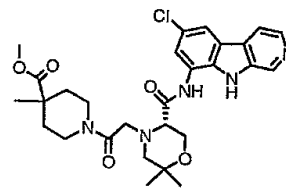
102



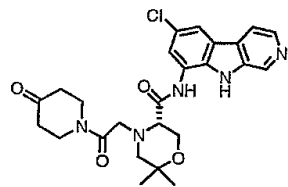
103



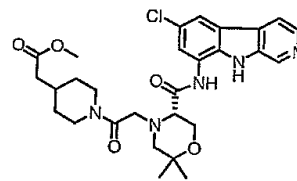
104



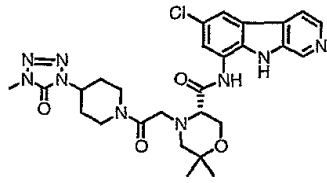
105



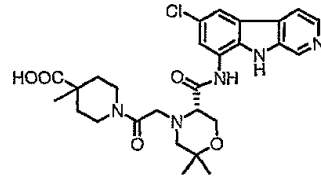
106



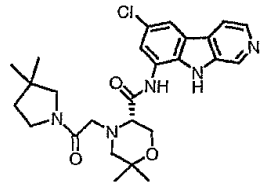
107



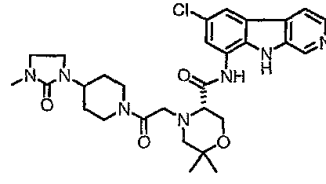
108



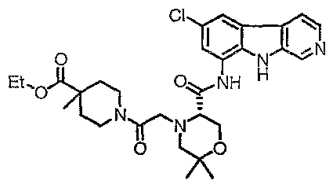
109



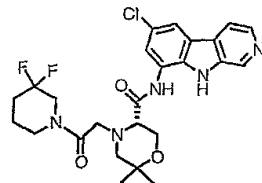
110



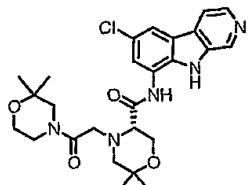
111



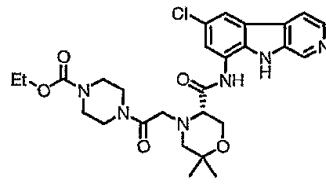
112



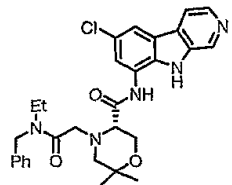
113



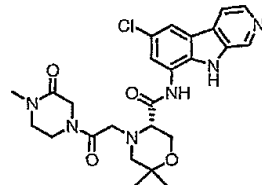
114



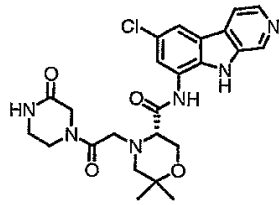
115



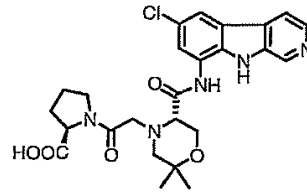
116



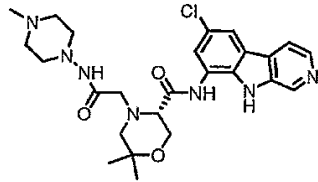
117



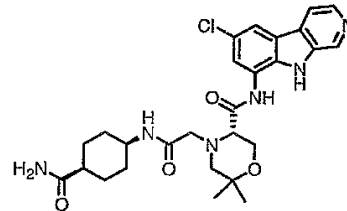
118



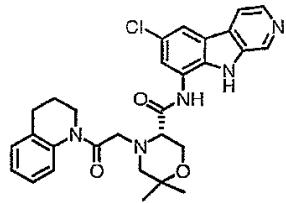
119



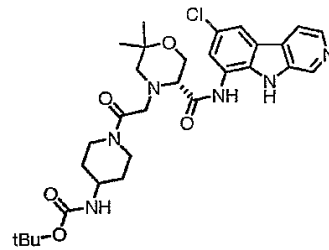
120



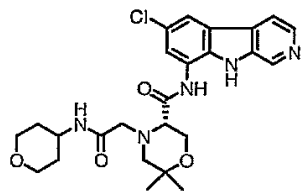
121



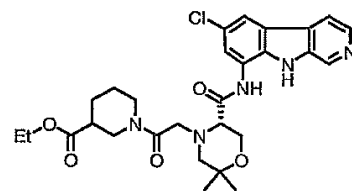
122



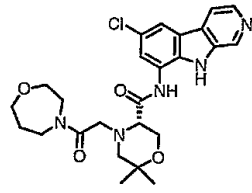
123



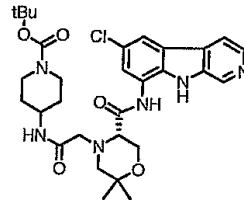
124



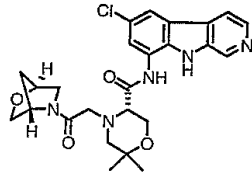
125



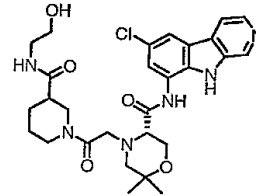
126



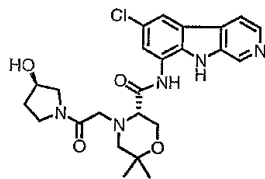
127



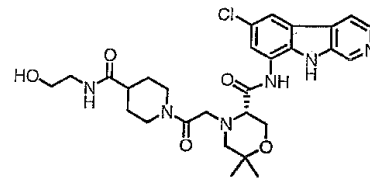
128



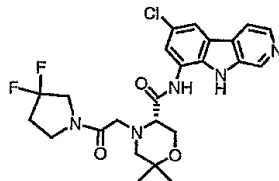
129



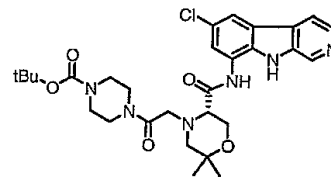
130



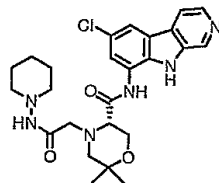
131



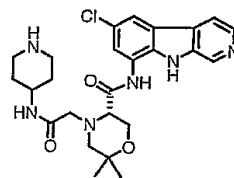
132



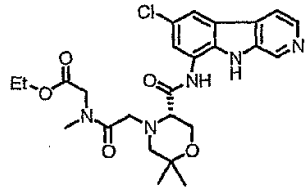
133



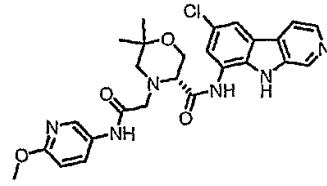
134



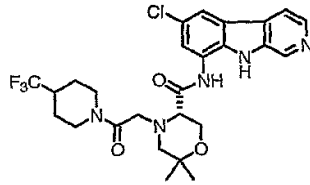
135



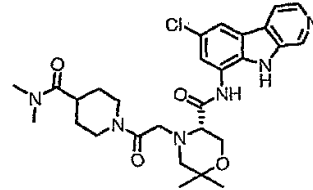
136



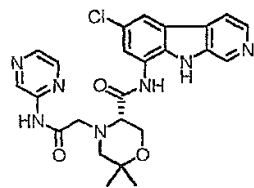
137



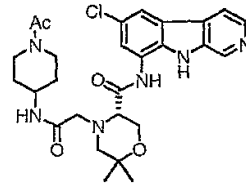
138



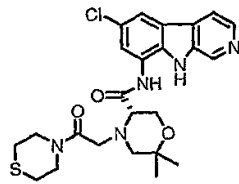
139



140



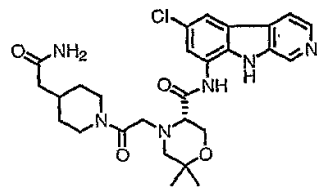
141



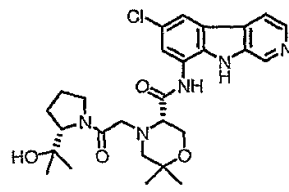
142



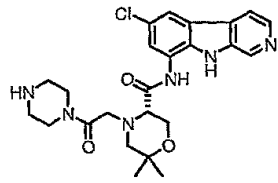
143



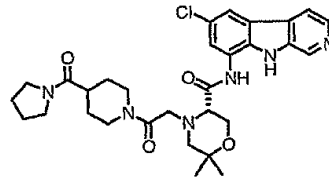
144



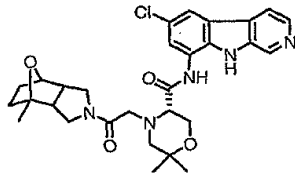
145



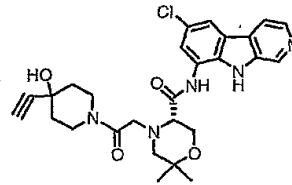
146



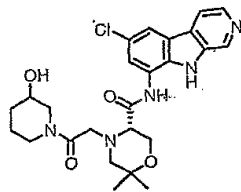
147



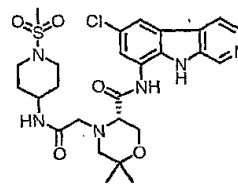
148



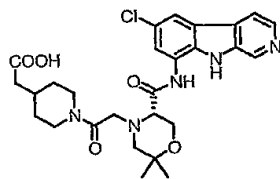
149



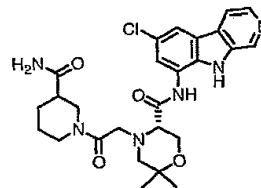
150



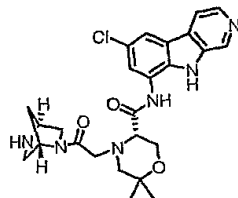
151



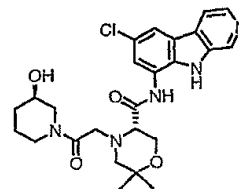
152



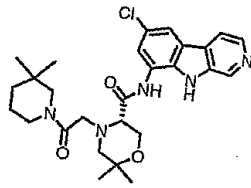
153



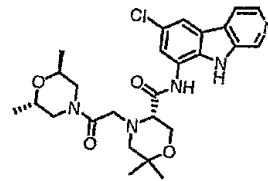
154



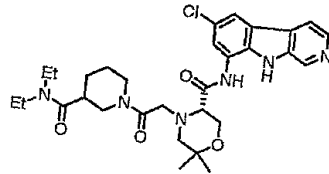
155



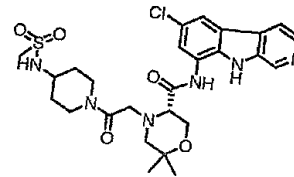
156



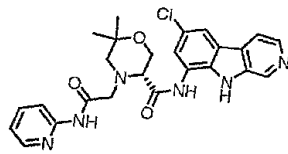
157



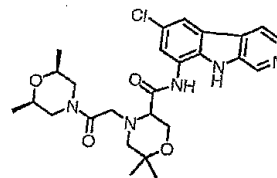
158



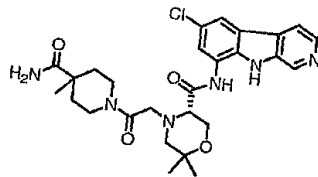
159



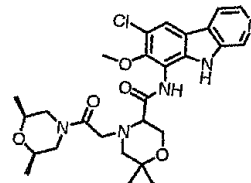
160



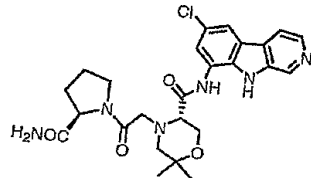
161



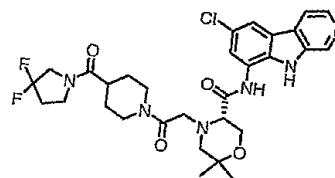
162



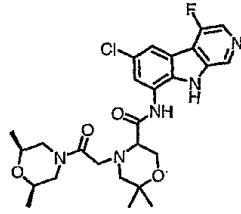
163



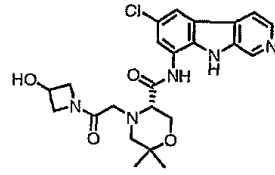
164



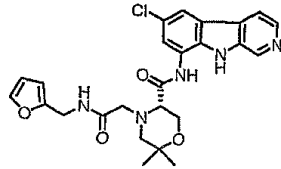
165



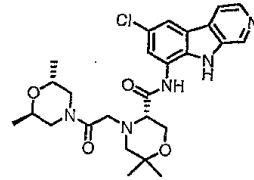
166



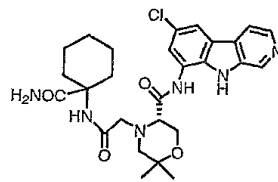
167



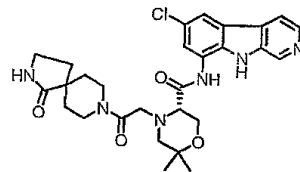
168



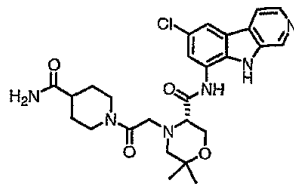
169



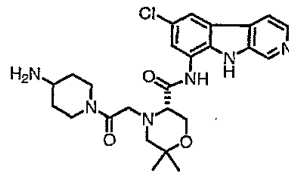
170



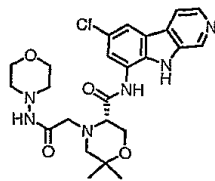
171



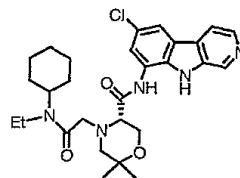
172



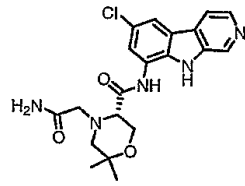
173



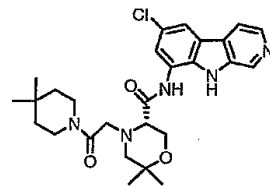
174



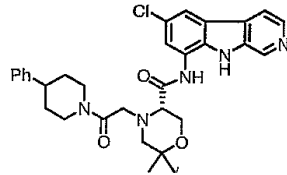
175



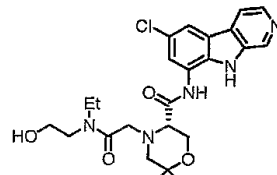
176



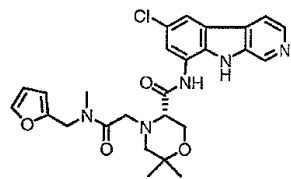
177



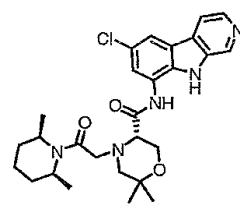
178



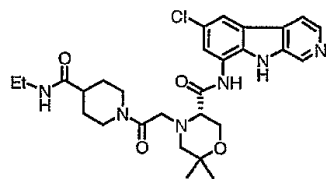
179



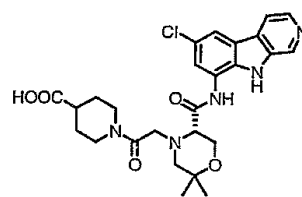
180



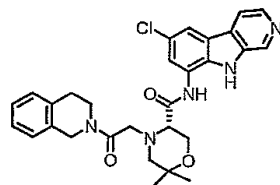
181



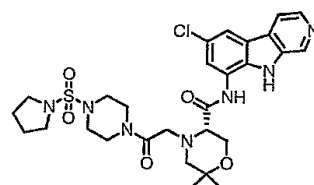
182



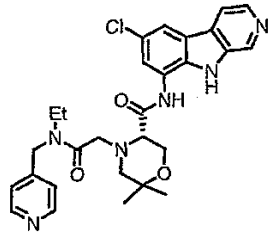
183



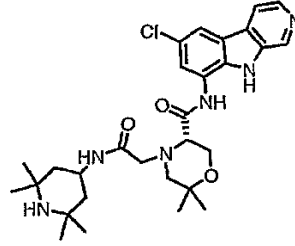
184



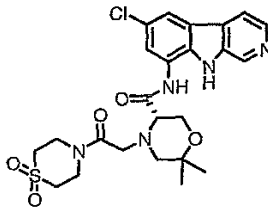
185



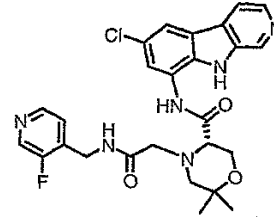
186



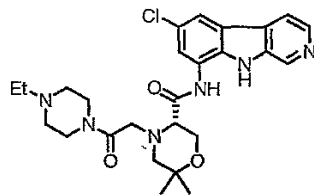
187



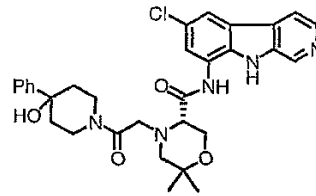
188



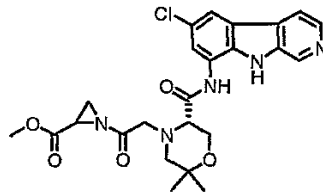
189



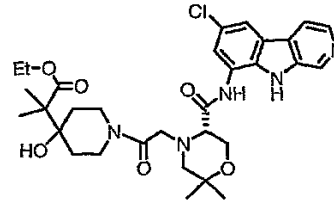
190



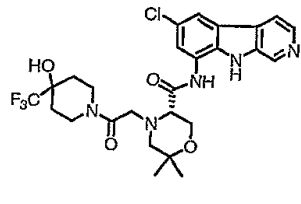
191



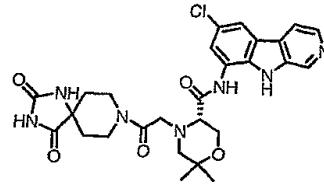
192



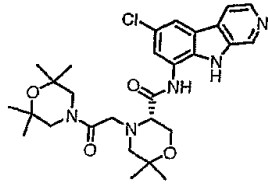
193



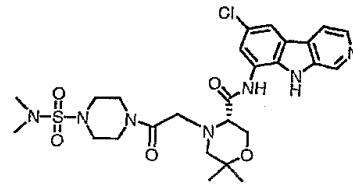
194



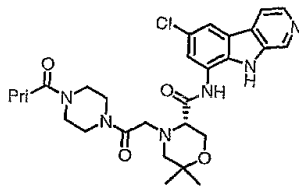
195



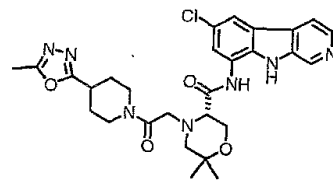
196



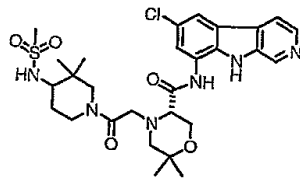
197



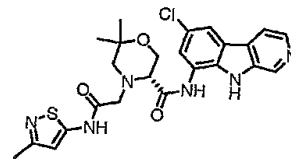
198



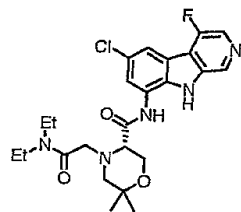
199



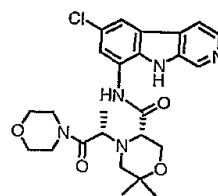
200



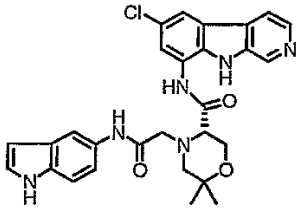
201



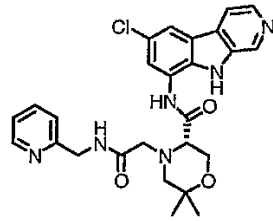
202



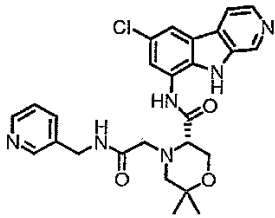
203



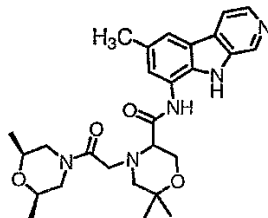
204



205



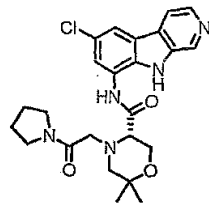
206



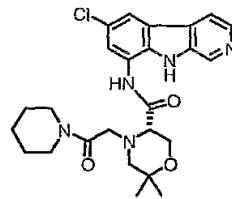
207

청구항 18.

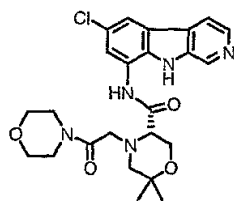
하기 화학식으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



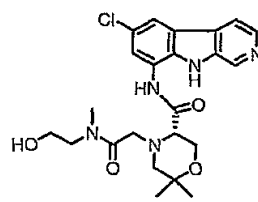
64



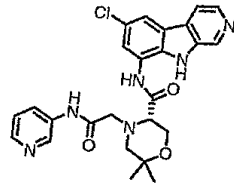
65



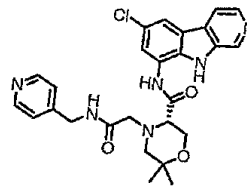
66



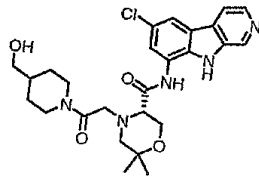
67



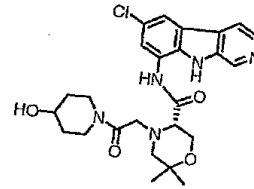
68



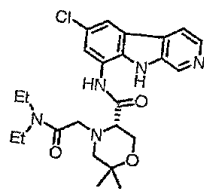
69



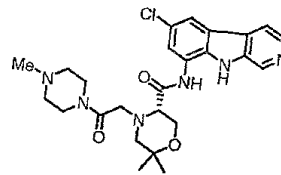
70



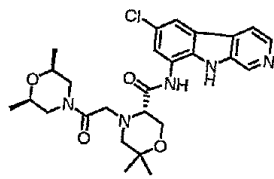
71



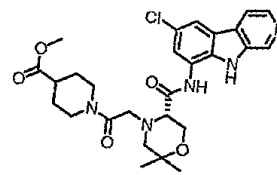
72



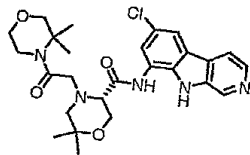
73



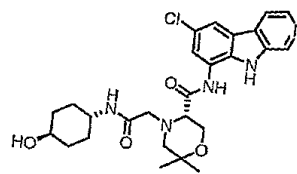
74



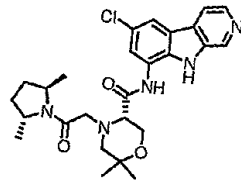
75



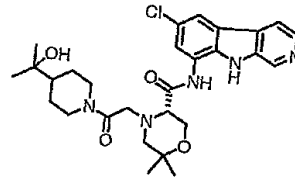
76



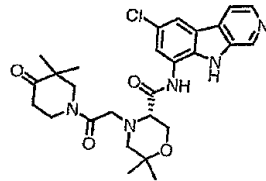
77



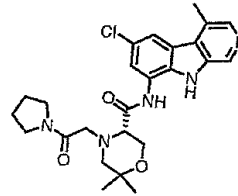
78



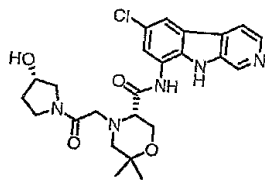
79



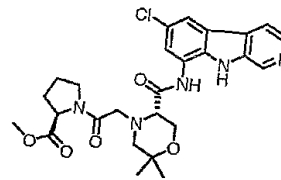
80



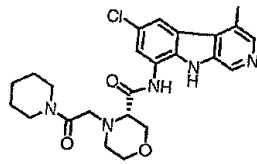
81



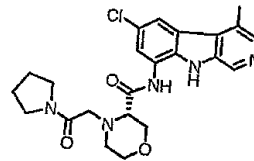
82



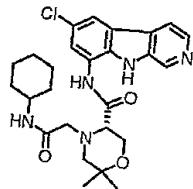
83



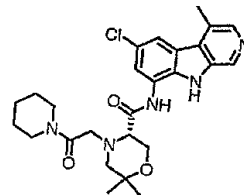
84



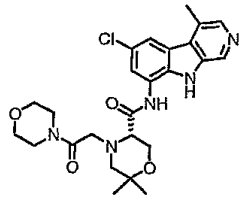
85



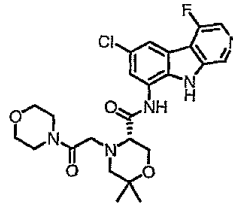
86



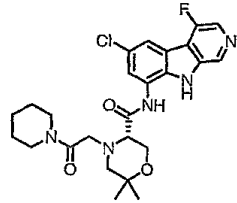
87



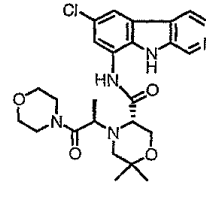
88



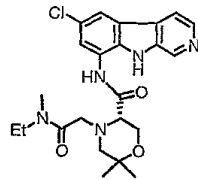
89



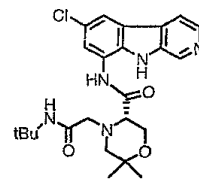
90



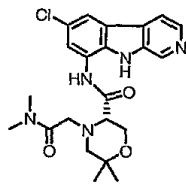
91



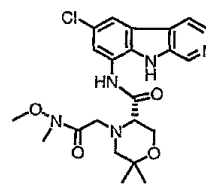
92



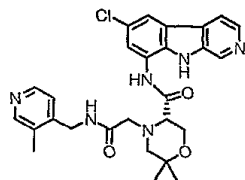
93



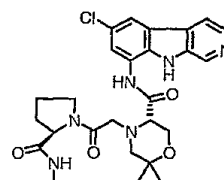
94



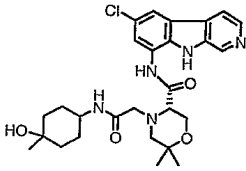
95



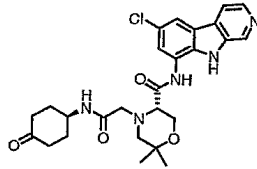
96



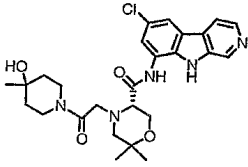
97



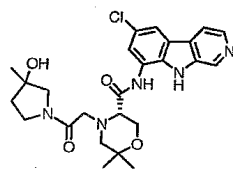
98



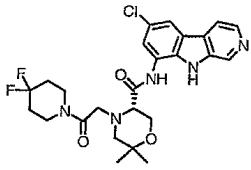
99



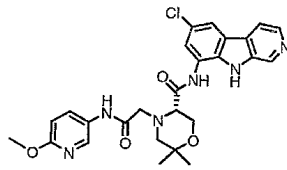
100



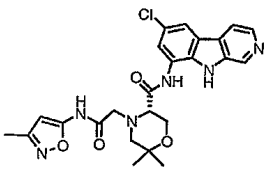
101



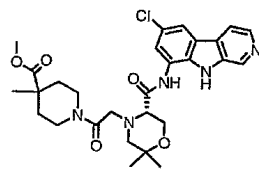
102



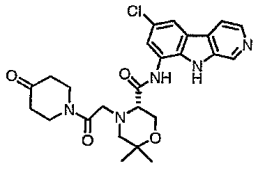
103



104



105



106

### 청구항 19.

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제 조성물.

### 청구항 20.

치료학적으로 유효량의 제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항의 화합물을 환자에게 투여함을 포함하여, 환자의 염증성 질환 또는 면역-관련 질환을 치료하는 방법.

### 청구항 21.

제 20항에 있어서, 질환이 류마티스 관절염, 천식, 건선, 건선 관절염, 만성 폐쇄성 폐질환, 염증성 장질환 또는 다발성 경화증인 방법.

**청구항 22.**

제 19항에 있어서, 질환이 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 천식, 또는 만성 폐쇄성 폐질환인 방법.

**청구항 23.**

치료학적 유효량의 제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항의 화합물을 환자에게 투여함을 포함하여, 암을 치료하는 방법.

**청구항 24.**

제 23항에 있어서, 암이 림프종, 다발골수증, 골용해성 골전이, 두부 또는 경부 암, 폐암, 전립선암 또는 췌장암인 방법.

**청구항 25.**

제 22항에 있어서, 암이 림프종인 방법.

**청구항 26.**

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항의 화합물을 환자에게 투여함을 포함하여, 환자의 IKK를 억제하는 방법.

**청구항 27.**

생물학적 샘플을 제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시킴을 포함하여 생물학적 샘플에서 IKK를 억제하는 방법.

**명세서**

**기술분야**

본 발명은 베타-카르볼린 화합물, 이의 약제 조성물 및 질환 치료에 이러한 조성물을 이용하는 방법에 관한 것이다. 상기 화합물은 특히 염증 질환 및 암의 치료에 특히 유용하다.

**배경기술**

전사(핵) 인자 NF-κB는 Rel 단백질군의 한 요소이며, 전형적으로 p50 내지 p60의 서브유닛으로 이루어진 헤테로다имер이다. NF-κB는 구성적으로 시토솔에 존재하며, 억제제가 IκB 군중 하나에 결합되므로써 불활성화된다. 팔롬벨라(Palombella) 등은 WO 95/25533에서 유비퀴틴-프로테아좀 경로가 NF-κB 활성 조절에서 필수적인 역할을 수행하며, 이는 p105의 p50으로의 프로세싱 및 억제제 단백질 IκB-α의 분해를 유도한다는 것을 교시하였다. 첸(Chen) 등은 문헌 [Cell 84:853 (1996)]에서 분해전에 IκB-α가 멀티서브유닛 IκB 키나아제 착물(IKK)에 의해 세린 잔기 32번 및 36번에서 선택적으로 포스포릴화된다는 것을 교시하고 있다. IκB-α는 두개의 촉매성 서브유닛 IKK-1(IκB 키나아제 α 또는 IKK-α) 및 IKK-2(IκB 키나아제 β 또는 IKK-β)를 갖는 IKK에 의해 포스포릴화된다. 일단 포스포릴화되면, IκB는 유비퀴틴화 및 26S 프로테아좀에 의한 분해를 위해 타겟팅되어, NF-κB를 핵으로 전위시키고, 핵에서 타겟 유전자의 프로모터의 특이적 DNA 서열에 결합하며, 이들의 전사를 촉진시킨다. IKK의 억제제는 IκB의 포스포릴화 및 이의 추가적 다운스트림 효과 특히, NF-κB 전사 인자와 관련된 효과를 차단할 수 있다.

NF-κB의 조정 조절하의 유전자의 단백질 생성물로는 사이토카인, 케모카인, 세포 부착 분자, 및 세포 성장 및 제어를 매개하는 단백질을 포함한다. 중요하게는, 이러한 많은 전염증성 단백질은 또한 오토크린 또는 파라크린 형식으로 추가로 NF-κB 활성화를 자극하는 역할을 할 수 있다. 또한, NF-κB는 정상 세포 및 악성 세포의 성장에서 역할을 수행한다. 추가로,

NF-κB는 특히 전염증 사이토카인 예컨대, IL-1, IL-2, TNFα 또는 IL-6를 코딩하는 다수의 유전자를 활성화시킬 수 있는 헤테로다이어머형 전사 인자이다. NF-κB는 세포의 시토솔에 존재하며, 이의 자연적으로 발생하는 억제제 IκB와의 착물을 형성한다. 예를 들어, 사이토카인에 의한 세포의 자극은 IκB의 포스포릴화 및 후속적인 단백질 분해를 유도한다. 이러한 단백질 분해는 NF-κB의 활성을 유도하며, 이는 후속적으로 세포의 핵으로 이동하며, 다수의 전염증 유전자를 활성화시킨다.

린하트(Rinehart) 등은 미국특허 4,631,149 (1986)에서 항바이러스제, 항박테리아제 및 항종양제로서 유용한 베타-카르볼린 화합물을 기재하고 있다.

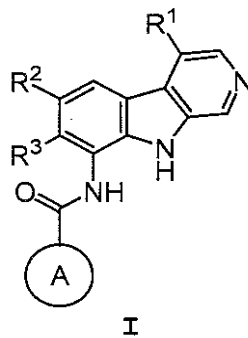
리첼러(Ritzeler) 등의 WO 01/68648에는 염증 질환 (예를 들어, 류마티스 관절염), 골관절염, 천식, 심근경색, 알츠하이머병, 암종질환 (세포독성 치료의 강화작용) 및 죽상경화증의 치료에 사용하기 위한 IκB 키나아제 억제 활성을 갖는 베타-카르볼린 화합물이 기술되어 있다.

특히, 염증 질환 및 암 치료에 있어서 우수한 치료학적 특성을 갖는 신규한 IKK 억제제를 제공하는 것이 이로운 것이다.

### 발명의 상세한 설명

#### 1. 본 발명의 화합물의 일반적인 설명:

본 발명은 IKK-2의 억제제로서, 염증 질환 및 암 치료에 유용한 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 하기 화학식(I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 나타낸다:



상기 식에서, 고리 A는

(a) (i)  $-CH_2C(O)-G$  및 0-1  $R^{6a}$  또는 (ii) 1-2  $R^{6a}$ 로 치환되는 피리디닐 또는 피리미디닐, 및

(b) (i)  $-C(R^9)_3$ ,  $-W-G$  또는  $-G$ , (ii) 0-4  $R^{6b}$  및 (iii) 고리 탄소상의 0-1 옥소기 또는 고리 황상의 0-2 옥소기에 의해 치환되는 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 피라닐, 테트라히드로푸라닐, 시클로헥실, 시클로헨틸 또는 티오모르폴리닐 고리로 이루어진 군으로부터 선택되며,

각각의  $R^{6a}$ 는  $C_{1-6}$  지방족, 할로,  $C_{1-6}$  알콕시, 또는 아미노로부터 독립적으로 선택되고,

각각의  $R^{6b}$ 는  $C_{1-3}$  지방족 또는  $-N(R^7)_2$ 로부터 독립적으로 선택되고, 동일한 탄소 또는 근접한 탄소상의 두개의  $R^{6b}$ 는 개재 탄소(들)과 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 고리를 형성하거나 형성하지 않으며,

W는  $-Q-$ ,  $-Q-C(O)-$ ,  $-C(R^9)_2-C(R^9)(R^{12})-$ , 또는  $-C(R^9)_2-[C(R^9)(R^{12})]_2-$ 이며,

Q는  $-C(R^9)_2-$  또는  $-C(R^9)_2C(R^9)_2-$ 이며,

G는 -OH, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>9</sup>)CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>9</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub> 지방족), -N(R<sup>9</sup>)COCF<sub>3</sub>, -N(R<sup>9</sup>)CO(C<sub>1-6</sub> 지방족), -N(R<sup>9</sup>)CO (헤테로시클릴), -N(R<sup>9</sup>)CO(헤테로아릴), -N(R<sup>9</sup>)CO(아릴), 3 내지 10원의 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로시클릴 고리, 또는 5 내지 6원의 헤테로아릴이며, 여기서, G의 각각의 헤테로아릴, 아릴 및 헤테로시클릴 부분은 1 내지 4개의 R<sup>10</sup>로 치환되거나 치환되지 않고,

R<sup>1</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-3</sub> 지방족, 아미노, 시아노, (C<sub>1-3</sub> 알킬)<sub>1-2</sub> 아미노, C<sub>1-3</sub> 알콕시, -CONH<sub>2</sub>, -NHCOCF<sub>3</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>이며,

R<sup>2</sup>는 수소, 할로, C<sub>1-4</sub> 지방족, C<sub>1-2</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이며,

R<sup>3</sup>는 수소, 할로, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 히드록시, 아미노, 시아노, 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족, C<sub>1-6</sub> 알콕시, (C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>1-2</sub> 아미노, C<sub>1-6</sub> 티오알킬, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이며,

R<sup>4</sup>는 수소, 3 내지 7원의 헤테로시클릴, 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이며,

R<sup>5</sup>는 a) 수소;

b) 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기; 또는

c) 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족기, 또는, C<sub>1-6</sub> 지방족, -CF<sub>3</sub>, 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 추가로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 또는 카르보시클릴이며;

각각의 R<sup>7</sup>은 수소 또는 치환되거나 비치환된 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자상의 두 개의 R<sup>7</sup>은 질소 원자와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며,

각각의 R<sup>7a</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자상의 두 개의 R<sup>7</sup>은 질소 원자와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며,

각각의 R<sup>8</sup>은 치환되거나 비치환된 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되며,

각각의 R<sup>8a</sup>는 C<sub>1-4</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 독립적으로 선택된 치환되거나 비치환된 기이며,

각각의 R<sup>9</sup>은 수소 또는 C<sub>1-3</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되며,

각각의 R<sup>10</sup>은 옥소, -R<sup>11</sup>, -T-R<sup>11</sup>, 또는 -V-T-R<sup>11</sup>로부터 독립적으로 선택되거나, 두개의 R<sup>10</sup>이 이들이 결합되는 원자와 함께 모노시클릭 또는 바이시클릭 3 내지 8원 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴 고리를 형성하며,

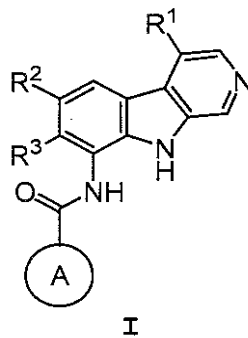
각각의 R<sup>11</sup>은 -CF<sub>3</sub>, 할로, -OR<sup>7a</sup>, -CN, -SR<sup>8a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>, -C(O)R<sup>7a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되며,

T는 선형 또는 분지형의 C<sub>1-4</sub> 알킬렌쇄이며,

V는 -O-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-, 또는 -CO<sub>2</sub>-이고,

R<sup>12</sup>는 수소 또는 아미노산 측쇄이다.

다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 나타낸다:



상기 식에서, 고리 A는

(a) (i) -CH<sub>2</sub>C(O)-G 및 0-1 R<sup>6a</sup> 또는 (ii) 1-2 R<sup>6a</sup>로 치환되는 피리디닐 또는 피리미디닐, 및

(b) (i) -C(R<sup>9</sup>)<sub>3</sub>, -W-G 또는 -G, (ii) 0-4 R<sup>6b</sup> 및 (iii) 고리 탄소상의 0-1 옥소기 또는 고리 황상의 0-2 옥소기에 의해 치환되는 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 피라닐, 테트라히드로푸라닐, 시클로헥실, 시클로펜틸 또는 티오모르폴리닐 고리로 이루어진 군으로부터 선택되며,

각각의 R<sup>6a</sup>는 C<sub>1-6</sub> 지방족, 할로, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 또는 아미노로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 R<sup>6b</sup>는 C<sub>1-3</sub> 지방족 또는 -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되고, 동일한 탄소 또는 근접한 탄소상의 두개의 R<sup>6b</sup>는 개재 탄소(들)과 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 고리를 형성하거나 형성하지 않으며,

W는 -Q-, -Q-C(O)-, -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>-C(R<sup>9</sup>)(R<sup>12</sup>)-, 또는 -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>-[C(R<sup>9</sup>)(R<sup>12</sup>)]<sub>2</sub>-이며,

Q는 -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>- 또는 -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>-이며,

G는 -OH, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>9</sup>)CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>9</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub> 지방족), -N(R<sup>9</sup>)COCF<sub>3</sub>, -N(R<sup>9</sup>)CO(C<sub>1-6</sub> 지방족), -N(R<sup>9</sup>)CO(헤테로시클릴), -N(R<sup>9</sup>)CO(헤테로아릴), -N(R<sup>9</sup>)CO(아릴), 3 내지 7원의 헤테로시클릴 고리, 또는 5 내지 6원의 헤테로아릴이며, 여기서, G의 각각의 헤테로아릴, 아릴 및 헤테로시클릴 부분은 1 내지 3개의 R<sup>10</sup>로 치환되거나 치환되지 않고,

$R^1$ 은 수소, 할로,  $C_{1-3}$  지방족, 아미노, 시아노,  $(C_{1-3}$  알킬) $_{1-2}$  아미노,  $C_{1-3}$  알콕시,  $-CONH_2$ ,  $-NHCOCF_3$ , 또는  $-CH_2NH_2$ 이며,

$R^2$ 는 수소, 할로,  $C_{1-3}$  지방족, 또는  $-CF_3$ 이며,

$R^3$ 는 수소, 할로,  $C_{1-6}$  지방족,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 히드록시, 아미노, 시아노, 또는  $(C_{1-6}$  알킬) $_{1-2}$  아미노이며,

$R^4$ 는 수소, 3 내지 7원의 헤테로시클릴, 또는  $C_{1-6}$  지방족이며,

$R^5$ 는 수소,  $C_{1-6}$  지방족기, 또는 N, O, 또는 S로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원의 헤테로시클릭 고리이며, 여기서,  $R^5$ 는 할로,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-S(O)_2N(R^7)_2$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^8$ , 또는  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 에 의해 치환되거나 비치환되며,

각각의  $R^7$ 은 수소 또는  $C_{1-4}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자상의 두 개의  $R^7$ 은 질소 원자와 함께 5 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며,

각각의  $R^8$ 은  $C_{1-4}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되며,

각각의  $R^9$ 는 수소 또는  $C_{1-3}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되며,

각각의  $R^{10}$ 은 옥소,  $-R^{11}$ ,  $-T-R^{11}$ , 또는  $-V-T-R^{11}$ 로부터 독립적으로 선택되며,

각각의  $R^{11}$ 은  $C_{1-6}$  지방족, 할로,  $-S(O)_2N(R^7)_2$ ,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^7$ , 또는  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 로부터 독립적으로 선택되며,

T는 선형 또는 분지형의  $C_{1-4}$  알킬렌 쇠이며,

V는  $-O-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ , 또는  $-CO_2-$ 이고,

$R^{12}$ 는 수소 또는 아미노산 측쇄이다.

## 2. 화합물 및 정의:

본 발명의 화합물은 대개 상기에서 기술된 것을 포함하며, 본원에 기술된 부류, 서브부류 및 종류에 의해 추가로 기술된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 하기 정의는 다르게 언급되어 있지 않는 한 적용시킬 수 있다. 본 발명의 목적을 위하여, 화학 성분은 화학 주기율표[CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>th</sup> Ed.]에 따라 식별된다. 추가적으로, 유기화학의 일반적인 원리는 문헌["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 5<sup>th</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기술된 것이다.

본원에 사용된 용어 "지방족"은 완전하게 포화되거나, 하나 이상의 불포화 유닛을 함유하나, 방향족은 아닌 선형형, 분지형 또는 시클릭  $C_1-C_{12}$  탄화수소를 의미한다. 예를 들어, 적합한 방향족기로는 치환되거나 비치환된 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬, 알케닐, 알키닐 기 및 이들의 수소화물 예컨대, (시클로알킬)알킬, (시클로알케닐)알킬 또는 (시클로알킬)알케닐

을 포함한다. 단독으로 사용되거나 더 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "알킬", "알콕시", "히드록시알킬", "알콕시알킬" 및 "알콕시카르보닐"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 선형 및 분지쇄 둘 모두를 포함한다. 단독으로 사용되거나 더 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "알케닐" 및 "알키닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 선형 및 분지쇄 둘 모두를 포함한다. 단독으로 사용되거나 더 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "시클로알킬"은 완전하게 포화되거나, 하나 이상의 불포화 유닛을 함유하나, 방향족은 아닌 시클릭 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 탄화수소를 포함한다.

용어 "할로알킬", "할로알케닐" 및 "할로알콕시"는 경우에 따라 하나 이상의 할로젠 원자로 치환될 수 있는 알킬, 알케닐 또는 알콕시를 의미한다. 용어 "할로젠"은 F, Cl, Br, 또는 I을 의미한다.

용어 "헤테로원자"는 질소, 산소, 또는 황을 의미하며, 질소 및 황의 임의의 산화된 형태를 포함하며, 임의의 기본 질소의 사차화된 형태를 포함한다. 또한, 용어 "질소"는 헤테로시클릭 고리의 치환가능한 질소를 포함한다. 예를 들어, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 포화되거나 부분적으로 불포화된 고리에서, 질소는 N (3,4-디히드로-2-피롤린에 있어서), NH (피롤리딘에 있어서) 또는 NR<sup>+</sup> (N-치환된 피롤리딘에 있어서)일 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "카르보사이클", "카르보시클릴", "카르보시클로" 또는 "카르보시클릭"은 3 내지 14원의 지방족 고리 시스템을 의미한다. 용어 "카르보사이클", "카르보시클릴", "카르보시클로", 또는 "카르보시클릭"은 포화되거나 부분적으로 불포화되는지의 여부에 상관없이 치환되거나 비치환된 고리를 의미한다. 용어 "카르보사이클", "카르보시클릴", "카르보시클로", 또는 "카르보시클릭"은 또한 부착 라디칼 또는 지점이 지방족 고리상인 예컨대, 데카히드로나프틸 또는 테트라히드로나프틸에서 하나 이상의 방향족 또는 비방향족 고리에 융합된 지방족 고리를 포함한다. 브릿지된 고리 시스템은 또한 용어 "카르보사이클", "카르보시클릴", "카르보시클로" 또는 "카르보시클릭"의 범위에 포함된다.

단독으로 사용되거나 "아르알킬", "아르알콕시", 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "아릴"은 5 내지 14원의 방향족 고리 기 예컨대, 페닐, 벤질, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트라실 및 2-안트라실을 의미한다. 용어 "아릴"은 또한 치환되거나 비치환된 고리를 의미한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리"와 상호교환적으로 사용될 수 있다. "아릴"은 또한 방향족 고리가 하나 이상의 고리에 융합된, 융합된 폴리시클릭 방향족 고리계를 포함한다. 예를 들어, 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트라실 및 2-안트라실을 포함한다. 또한, 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴"의 범위내에, 방향족 고리가 하나 이상의 비방향족 고리에 융합된 기 예컨대, 인다닐, 펜안트리디닐, 또는 테트라히드로나프틸이 포함되며, 여기서 부착 라디칼 또는 지점은 방향족 고리상에 있다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 하나 이상 바람직하게는 1 내지 4개의 고리 탄소가 헤테로 원자 예컨대, N, O 또는 S에 의해 각각 대체되는 3 내지 14원 바람직하게는, 5 내지 10원의 비방향족 고리계를 포함한다. 헤테로시클릭 고리의 예로는 3-1H-벤즈이미다졸-2-온, (1-치환된)-2-옥소-벤즈이미다졸-3-일, 2-테트라히드로푸라닐, 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라히드로피라닐, 3-테트라히드로피라닐, 4-테트라히드로피라닐, [1,3]-디옥살라닐, [1,3]-디티올라닐, [1,3]-디옥사닐, 2-테트라히드로티오펜, 3-테트라히드로티오펜, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 4-모르폴리닐, 2-티오모르폴리닐, 3-티오모르폴리닐, 4-티오모르폴리닐, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 4-티아졸리디닐, 디아졸로닐, N-치환된 디아졸로닐, 1-프탈리미디닐, 벤족사닐, 벤조피롤리디닐, 벤조피페리디닐, 벤조옥솔라닐, 벤조티올라닐, 및 벤조티아닐을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 비방향족 헤테로원자 함유 고리가 하나 이상의 방향족 또는 비방향족 고리에 융합된 기 예컨대, 인돌리닐, 크로마닐, 펜안트리디닐, 또는 테트라히드로퀴놀리닐을 포함하며, 여기서 부착 라디칼 또는 지점은 비방향족 헤테로원자 함유 고리상이다. 브릿지된 고리 시스템은 또한 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"의 범위내에 포함된다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴", 또는 "헤테로시클릭"은 포화되거나 부분적으로 불포화되는지의 여부에 상관없이 치환되거나 비치환된 고리를 의미한다.

단독으로 사용되거나 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"에서 더 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 14원의 헤테로방향족 고리기를 의미한다. 헤테로아릴 고리의 예로는 2-푸라닐, 3-푸라닐, 3-푸라자닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-옥사디아졸릴, 5-옥사디아졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 1-피라졸릴, 2-피라졸릴, 3-피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 3-피리다지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 5-테트라졸릴, 2-트리아졸릴, 5-트리아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 인다졸릴, 이소인돌릴, 아크리디닐, 또는 벤조이속사졸릴을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로아릴"의 범위내에 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 방향족 또는 비방향족 고리에 융합된 기가 포함되며, 여기서 부착 라디칼 또는 지점은 헤테

로방향족 고리상이다. 예로는 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 및 피리도[3,4-d]피리미디닐을 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 치환되거나 비치환된 고리를 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 고리" 또는 용어 "헤테로방향족"과 교환가능하게 사용될 수 있다.

아릴 (아르알킬, 아르알콕시, 아릴옥시알킬 등을 포함) 또는 헤테로아릴 (헤테로아르알킬 및 헤테로아릴알콕시 등) 기는 하나 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 또는 헤테로아르알킬 기의 불포화된 탄소 원자상의 적합한 치환기의 예로는 할로젠,  $-R^{\circ}$ ,  $-OR^{\circ}$ ,  $-SR^{\circ}$ , 1,2-메틸렌-디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, 보호된 OH (에컨대, 아실옥시), 페닐 (Ph), 치환된 Ph,  $-O(Ph)$ , 치환된  $-O(Ph)$ ,  $-CH_2(Ph)$ , 치환된  $-CH_2(Ph)$ ,  $-CH_2CH_2(Ph)$ , 치환된  $-CH_2CH_2(Ph)$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^{\circ})_2$ ,  $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ ,  $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ ,  $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ ,  $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ ,  $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ ,  $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ ,  $-C(O)C(O)R^{\circ}$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$ ,  $-CO_2R^{\circ}$ ,  $-C(O)R^{\circ}$ ,  $-C(O)N(R^{\circ})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{\circ})_2$ ,  $-S(O)_2R^{\circ}$ ,  $-SO_2N(R^{\circ})_2$ ,  $-S(O)R^{\circ}$ ,  $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$ ,  $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$ ,  $-C(=S)N(R^{\circ})_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^{\circ})_2$ ,  $-(CH_2)_yNHC(O)R^{\circ}$ ,  $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^{\circ})(R^{\circ})$ 을 포함하며, 여기서 각각의  $R^{\circ}$ 는 수소, 치환되거나 비치환된 지방족기, 비치환된 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리, 페닐 (Ph), 치환된 Ph,  $-O(Ph)$ , 치환된  $-O(Ph)$ ,  $-CH_2(Ph)$ , 또는 치환된  $-CH_2(Ph)$ 로부터 독립적으로 선택되거나 두개의 독립적인  $R^{\circ}$ 가 이들의 개재 원자와 함께 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환되거나 비치환된 3 내지 12원 포화되거나 일부 불포화되거나 전부 불포화된 모노시클릭 또는 바이시클릭 고리이며; y는 0 내지 6을 의미하며; V는 링커기를 의미한다. 달리 기술하지 않는 한,  $R^{\circ}$ 의 페닐 고리 또는 지방족 고리상의 치환기의 예로는 일반적으로 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐, 할로젠, 알킬, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐옥시, 디알킬아미노카르보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐, 히드록시, 할로알콕시, 또는 할로알킬을 포함한다.

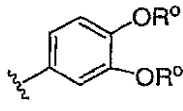
지방족 기 또는 비방향족 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 다르게 언급되어 있지 않는 한, 지방족 또는 비방향족 헤테로시클릭 고리의 포화된 탄소상의 적합한 치환기의 예는 일반적으로 아릴 또는 헤테로아릴기의 불포화된 탄소에 있어서 상기 기술된 것 및 하기를 포함한다:  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNHR^*$ ,  $=NN(R^*)_2$ ,  $=N^-$ ,  $=NNHC(O)R^*$ ,  $=NNHCO_2$ (알킬),  $=NNHSO_2$ (알킬), 또는  $=NR^*$ , 여기서, 각각의  $R^*$ 는 독립적으로 수소, 비치환된 지방족기 또는 치환된 지방족기로부터 선택된다. 지방족기상의 치환기의 예로는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐, 할로젠, 알킬, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐옥시, 디알킬아미노카르보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐, 히드록시, 할로알콕시, 또는 할로알킬을 포함한다.

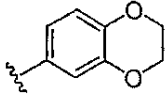
다르게 언급되어 있지 않는 한, 비방향족 헤테로시클릭 고리의 질소상의 적합한 치환기는  $-R^+$ ,  $-N(R^+)_2$ ,  $-C(O)R^+$ ,  $-CO_2R^+$ ,  $-C(O)C(O)R^+$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^+$ ,  $-SO_2R^+$ ,  $-SO_2N(R^+)_2$ ,  $-C(=S)N(R^+)_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^+)_2$ , 및  $-NR^+SO_2R^+$ 을 포함하며, 여기서 각각의  $R^+$ 는 독립적으로 수소, 지방족기, 치환된 지방족기, 페닐 (Ph), 치환된 Ph,  $-O(Ph)$ , 치환된  $-O(Ph)$ ,  $CH_2(Ph)$ , 치환된  $CH_2(Ph)$ , 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리로부터 선택되거나, 두개의 독립적인  $R^+$ 가 이들의 개재 원자와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 12원의 포화되거나 일부 불포화되거나 전부 불포화된 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 또는 바이시클릭 고리를 형성한다. 다르게 언급되어 있지 않는 한, 페닐 고리 또는 지방족 기상의 치환기의 예로는 일반적으로 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐, 할로젠, 알킬, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐옥시, 디알킬아미노카르보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐, 히드록시, 할로알콕시, 또는 할로알킬을 포함한다.

상술한 바와 같이, 일부 구체예에서, 두개의 독립적인  $R^0$ (또는  $R^+$  또는 본원의 명세서 및 청구범위에 규정된 임의의 다른 유사하게 변형가능한 것)은 이들의 개재 원자와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 12원의 포화되거나 일부 불포화되거나 전부 불포화된 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 또는 바이시클릭 고리를 형성한다.

두개의 독립적인  $R^0$ (또는  $R^+$  또는 본원의 명세서 및 청구범위에 규정된 임의의 다른 유사하게 변형가능한 것)가 이들의 개재 원자와 함께 존재하는 경우 형성되는 예시적인 고리는 하기를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다: a) 동일한 원자에 결합되고 이러한 원자와 함께 고리, 예를 들어  $N(R^0)_2$ 를 형성하는 두개의 독립적인  $R^0$ (또는  $R^+$  또는 본원의 명세서 및

청구범위에 규정된 임의의 다른 유사하게 변형가능한 것)(여기서, 두개의 R<sup>0</sup>는 질소원자와 함께 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 또는 모르폴린-4-일 기를 형성함); 및 b) 상이한 원자에 결합되고 두개의 원자와 함께 고리를 형성시키는 두개의 독립적인 R<sup>0</sup>(또는 R<sup>+</sup> 또는 본원의 명세서 및 청구범위에 규정된 임의의 다른 유사하게 변형가능한 것), 여기서 페닐기가

두개의 OR<sup>0</sup>로 치환되는  경우, 두개의 R<sup>0</sup>는 산소와 함께 이들이 결합되어 산소 함유 6원고리,

 를 형성한다. 이는 두개의 독립적인 R<sup>0</sup>(또는 R<sup>+</sup> 또는 본원의 명세서 및 청구범위에 규정된 임의의 다른 유사하게 변형가능한 것)가 이들의 개재 원자와 함께 존재하는 경우 다양한 다른 고리(예를 들어, 또한 스피로, 및 브릿지된 고리)가 형성될 수 있으며, 상술된 예는 제한하려고 의도되지 않은 것이다.

다르게 언급되어 있지 않는 한, 용어 "링커 기" 또는 "링커"는 화합물의 두 부분을 연결하는 유기 부분을 의미한다. 링커는 전형적으로, 원자 예컨대, 산소 또는 황, 유닛 예컨대, -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -C(O)NH-, 또는 원자 사슬, 예컨대 알킬리덴 사슬로 이루어진다. 링커의 분자질량은 약 6개 이하의 원자 길이를 갖는 전형적으로 약 14 내지 200, 바람직하게는, 14 내지 96이다. 링커의 예로는 포화되거나 불포화된 C<sub>1-6</sub> 알킬리덴 사슬을 포함하며, 이는 선택적으로 치환되며, 여기서, 사슬의 하나 또는 두개의 포화된 탄소는 -C(O)-, -C(O)C(O)-, -CONH-, -CONHNH-, -CO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -NHCO<sub>2</sub>-, -O-, -NHCONH-, -OC(O)NH-, -NHNH-, -NHCO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-, -SO<sub>2</sub>NH-, 또는 -NHSO<sub>2</sub>-에 의해 대체되거나 대체되지 않는다.

용어 "알킬리덴 쇠" 또는 "알킬렌 쇠"는 완전하게 포화되거나 하나 이상의 불포화 유닛을 가질 수 있으며, 치환되거나 비치환된 선형 또는 분지형의 탄소 쇠를 의미한다.

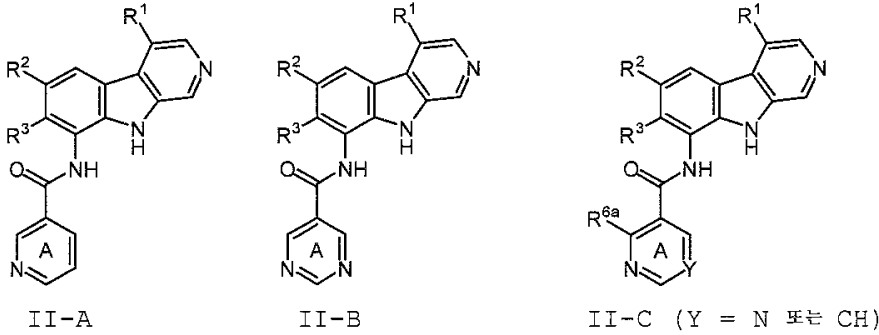
치환기 또는 가변기의 조합은 단지 이러한 조합이 안정적이거나 화학적으로 가능한 화합물인 경우에만 허용가능하다. 안정적인 화합물 또는 화학적으로 가능한 화합물은, 화학 구조가 적어도 한 주 동안 수분 또는 기타 화학적으로 반응적인 조건의 부재하에서 40°C 이하, 바람직하게는 25°C 이하의 온도로 유지될 경우 사실상 변형되지 않는 화합물이다.

다르게 언급되어 있지 않는 한, 본원에 서술된 구조는 모든 입체화학적 형태의 구조를 포함하는 것을 의미한다: 즉, 각각의 비대칭 중심에 있어서 R 및 S 형태. 따라서, 본 발명의 단일의 입체화학적 이성질체 및 거울상이성질체와 부분입체이성질체의 혼합물은 본 발명의 범위내에 있다. 다르게 언급되어 있지 않는 한, 본원에 기술된 구조는 단지 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한 원자의 존재하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 수소 원자가 듀테륨 또는 트리튬에 의해 대체되거나, 탄소가 <sup>13</sup>C- 또는 <sup>14</sup>C-풍부 탄소로 대체된 것을 제외한 본 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위내에 있다.

### 3. 대표적인 화합물의 설명:

본 발명의 한 구체예에서, 고리 A는 1-2 R<sup>6a</sup> 기에 의해 치환된 피리디닐 또는 피리미디닐 고리로부터 선택된다. 본 구체예에서, 바람직한 고리 A는 각각 화학식 II-A 및 II-B의 화합물로 하기에 도시된 3-피리디닐 또는 5-피리미디닐 고리를 포함한다.

표 1. 고리 A가 피리디닐 또는 피리미디닐인 경우의 화합물



바람직하게는, R<sup>6a</sup>는 할로 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족, 예컨대, 클로로 또는 메틸로부터 선택된다. R<sup>6a</sup>가 지방족 기 예컨대, 메틸인 경우, R<sup>6a</sup> 기에 대한 적합한 위치는 상기 II-C에 도시된 바와 같이 피리디닐 고리의 2번-위치 또는 피리미디닐 고리의 4번-위치이다. 특정 고리 A 부분은 2-메틸-3-피리디닐 및 4-메틸-5-피리미디닐이다. R<sup>6a</sup>가 메틸 기인 화학식 II-C의 화합물이 놀랍게도, 비치환된 고리 A 피리딘을 갖는 유사한 화합물 예컨대, 상기 언급된 리첼러 등의 PCT 출원 WO 01/68648에 기술된 화합물 보다 IKK 억제에 대한 생물학적 시험에 있어서 더 높은 효능을 나타내는 것으로 밝혀졌다.

일부 구체예에서, 바람직한 R<sup>1</sup> 기는 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 알킬, 아미노 또는 (C<sub>1-2</sub> 알킬)<sub>1-2</sub> 아미노이다. 바람직하게는, R<sup>1</sup> 기는 작은 기 예컨대, 수소, 메틸, 아미노 및 플루오로이다.

바람직한 R<sup>2</sup> 기는 수소 및 할로를 포함한다. 클로로는 바람직한 R<sup>2</sup> 할로 기이다.

바람직한 R<sup>3</sup> 기는 수소, 할로 (특히, 클로로) 및 알콕시를 포함한다. 적합한 알콕시 기의 예로는 C<sub>1-4</sub> 알콕시 기 예컨대, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 시클로프로필메톡시를 포함한다.

또 다른 구체예에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 비방향족 고리로부터 선택된다. 이들은 일반적으로 화학식 III의 화합물로 칭하여진다. 비방향족 고리 A 기의 예로는 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 피라닐, 테트라히드로푸라닐, 시클로헥실, 시클로펜틸 및 티오모르폴리닐 고리를 포함한다. 바람직하게는, 이러한 비방향족 고리는 (i) C(R<sup>9</sup>)<sub>3</sub> 또는 -W-G, (ii) 0-4 R<sup>6b</sup> 및 (iii) 고리 탄소상의 0-1 옥소기 또는 고리 황상의 0-2 옥소 기에 의해 치환된다. 더욱 바람직하게는, 이러한 비방향족 고리는 (i) -W-G, (ii) 0-2 R<sup>6b</sup> 및 (iii) 고리 탄소상의 0-1 옥소 기 또는 고리 황상의 0-2 옥소 기에 의해 치환된다.

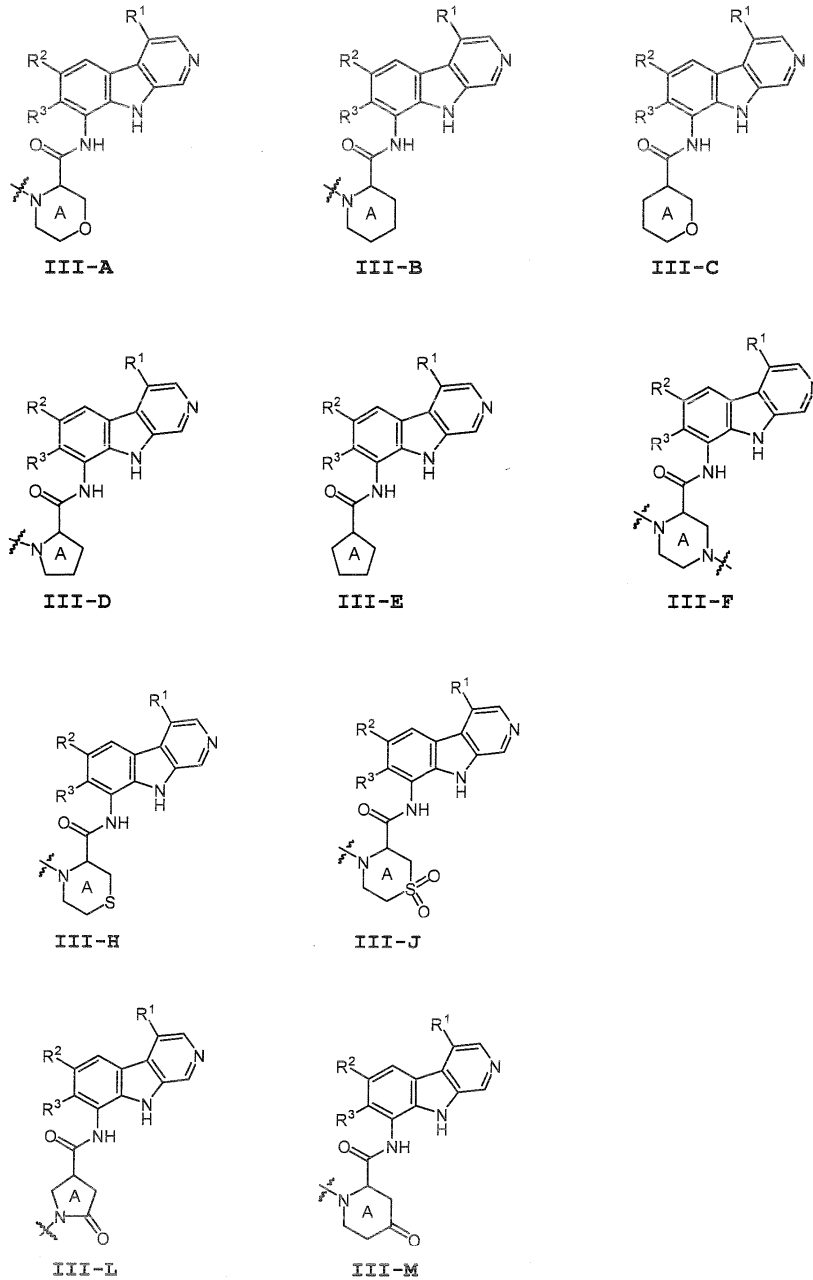
바람직한 G는 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 또는 3 내지 7원의 헤테로시클릴 고리이다. 바람직하게는, G는 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 또는 5 내지 6원의 헤테로시클릴 고리이며, 여기서 G는 1 내지 4개의 R<sup>10</sup>에 의해 치환된다. 더욱 바람직하게는, G는 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 또는 5 내지 6원의 헤테로시클릴 고리이며, 여기서 G는 1 내지 2개의 R<sup>10</sup>에 의해 치환된다.

바람직한 R<sup>4</sup>는 수소, 5 내지 6원의 헤테로시클릭 고리 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이며, 보다 바람직한 것은 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이다. R<sup>4</sup>는 또한 C<sub>1-6</sub> 알콕시일 수도 있다.

바람직한 R<sup>5</sup>는 수소, 치환되거나 비치환된 5 내지 6원의 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 고리, 또는 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족이며, 더욱 바람직하게는 수소 또는 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족이다. 다른 바람직한 구체예에서, R<sup>5</sup>는 수소, 5 내지 6원의 헤테로시클릴 고리, 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이며, 더욱 바람직하게는 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이다.

고리 A가 비방향족 고리인 다양한 화학식 (III)의 화합물이 하기 표 2에 표시되어 있다. 용이한 확인을 위해, 일부 경우에 옥소기를 제외하고, 이들 비방향족 고리 A의 화합물에 대한 치환기는 표시되어 있지 않다.

표 2: 고리 A가 비지방족인 화합물



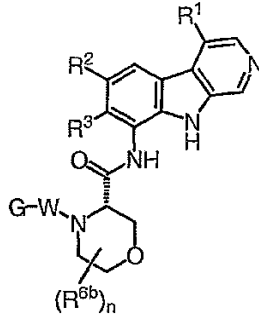
고리 A가 비방향족 6원 헤테로시클릭 고리인 경우에, 고리 A에 대한 -W-G 및  $-C(R^9)_3$  치환기의 바람직한 위치는 베타-카르보린 부분이 결합되는 위치에 대해 오르토 위치이다. 예를 들어, 화합물, III-B, III-D, III-H, III-J 및 III-M에서 -W-G 및  $-C(R^9)_3$ 이 결합되는 바람직한 위치는 고리 A의 질소 위치, 또는 화합물 III-F인 경우에 N-1의 위치이다.

바람직하게는, W는  $-Q-$ ,  $-Q-C(O)-$ ,  $-C(R^9)_2-C(R^9)(R^{12})-$  또는  $-C(R^9)_2-[C(R^9)(R^{12})]_2-$ 이며, 여기서  $R^9$ 는 수소이다. 보다 바람직하게는, W는  $-Q-$ ,  $-Q-C(O)-$  또는  $-C(R^9)_2-C(R^9)(R^{12})-$ 이다.  $R^{12}$ 는 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 치환되거나 비치환된 페닐, 치환되거나 비치환된 벤질 또는 아미노산 측쇄, 특히 천연 아미노산의 측쇄이다. 구체적인 천연 아미노산 측쇄의 예로는 알라닌, 페닐알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 세린, 티로신, 아스파르트산 및 글루탐산의 측쇄가 있다.

일 구체예에서, W는  $Q-C(O)-$ 이다. 이 구체예에서, 바람직한 Q는  $-CH_2-$  또는  $-CH_2-CH_2-$ 이며, 보다 바람직하게는  $-CH_2-$ 이다.

또 다른 구체예에서, 고리 A는 0 내지 2개의 R<sup>6b</sup>에 의해 치환된다. 바람직한 R<sup>6b</sup> 기는 메틸이다. 고리 A가 비방향족 6원 고리인 경우에, 일 구체예는 베타 카르보린 부분이 결합되는 위치에 대해 파라 위치에 있는 고리 A 위치 상에 2개의 메틸기가 존재하는 화학식 III의 화합물을 제공한다. 이 구체예의 예로는, 고리 A가 6,6-디메틸-모르폴린 고리인 화합물이 있다. 바람직하게는, 그러한 화합물은 상기 기술된 -W-G에 의해 추가로 치환된다.

고리 A가 모르폴린 고리인 경우에, 화학식 (S)-III-A의 화합물에 의해 하기 도시된, 모르폴린 고리의 3 위치에서 "S" 입체 화학 구조를 갖는 화합물이 바람직함이 발견되었다.



(S)-III-A

상기 식에서, n은 0 내지 4이며, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, W, G 및 R<sup>6b</sup>은 상기 정의된 바와 같다.

마찬가지로, 화학식 III의 그 밖의 6원 비방향족 고리 A에 대해서도 "S" 입체 화학 구조가 바람직할 것으로 예상된다.

화학식 (I)의 화합물의 일 구체예는,

R<sup>1</sup>이 수소, 할로, 메틸 또는 아미노이고;

R<sup>2</sup>가 수소, 메틸 또는 할로이고;

R<sup>3</sup>이 수소, 할로, 알콕시 또는 (C<sub>1-6</sub> 지방족)<sub>2</sub> 아미노이며;

고리 A가 0 내지 2개의 R<sup>6b</sup>로 치환되며;

R<sup>6b</sup>가 C<sub>1-3</sub> 지방족이고;

W가 -Q-, -Q-C(O)-, -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>-C(R<sup>9</sup>)(R<sup>12</sup>)- 또는 -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>-[C(R<sup>9</sup>)(R<sup>12</sup>)]<sub>2</sub>-이고;

Q가 -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>- 또는 -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>-이며;

G가 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>9</sup>)C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>9</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub> 지방족), -N(R<sup>9</sup>)C(O)CF<sub>3</sub>, -N(R<sup>9</sup>)CO(C<sub>1-6</sub> 지방족), 및 -N(R<sup>9</sup>)CO (헤테로시클릭), -N(R<sup>9</sup>)CO(헤테로아릴), -N(R<sup>9</sup>)CO(아릴), 3 내지 10원의 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로시클릭 고리 또는 5 내지 6원의 헤테로아릴 고리이며, 여기서 G의 헤테로아릴, 아릴 및 헤테로시클릭 부분 각각은 1 내지 4개의 R<sup>10</sup>에 의해 치환되거나 치환되지 않고;

R<sup>4</sup>가 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이고;

R<sup>5</sup>는 a) 수소;

b) 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기; 또는

c) 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족기, 또는, C<sub>1-6</sub> 지방족, -CF<sub>3</sub>, 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 추가로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 또는 카르보시클릴이며;

각각의 R<sup>7</sup>이 수소 또는 치환되거나 비치환된 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R<sup>7</sup>이 이 질소 원자와 함께 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하며;

각각의 R<sup>7a</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자상의 두 개의 R<sup>7</sup>은 질소 원자와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하며,

각각의 R<sup>8</sup>이 치환되거나 비치환된 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>8a</sup>는 C<sub>1-4</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 독립적으로 선택된 치환되거나 비치환된 기이며,

R<sup>9</sup>가 수소이고;

각각의 R<sup>10</sup>이 옥소, R<sup>11</sup>, T-R<sup>11</sup> 또는 V-T-R<sup>11</sup>로부터 독립적으로 선택되거나, 두개의 R<sup>10</sup>이 이들이 결합되는 원자와 함께 모노시클릭 또는 바이시클릭 3 내지 8원 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴 고리를 형성하며,

각각의 R<sup>11</sup>은 -CF<sub>3</sub>, 할로, -OR<sup>7a</sup>, -CN, -SR<sup>8a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>, -C(O)R<sup>7a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되며,

T가 선형 또는 분지형 C<sub>1-4</sub> 알킬렌 쇠이며;

V가 -O-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)- 또는 -CO<sub>2</sub>-이며;

R<sup>12</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 벤질인 화학식 III-A 또는 (S)-III-A의 화합물에 관한 것이다.

또 다른 구체예는,

R<sup>1</sup>이 수소, 메틸, 또는 아미노이고;

R<sup>2</sup>가 수소, 메틸 또는 할로이고;

R<sup>3</sup>이 수소, 할로, 알콕시 또는 (C<sub>1-6</sub> 지방족)<sub>2</sub> 아미노이고;

고리 A가 0 내지 2개의 R<sup>6b</sup>에 의해 치환되고;

R<sup>6b</sup>가 C<sub>1-3</sub> 지방족이고;

W가 -Q-, -Q-C(O)-, -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>-C(R<sup>9</sup>)(R<sup>12</sup>)- 또는 -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>-[C(R<sup>9</sup>)(R<sup>12</sup>)]<sub>2</sub>-이고;

Q가 -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>- 또는 -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>-이고;

G가 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>9</sup>)C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>9</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub> 지방족), -N(R<sup>9</sup>)C(O)CF<sub>3</sub>, -N(R<sup>9</sup>)CO(C<sub>1-6</sub> 지방족) 및 -N(R<sup>9</sup>)CO(헤테로시클릭), -N(R<sup>9</sup>)CO(헤테로아릴), -N(R<sup>9</sup>)CO(아릴), 5 내지 6원 헤테로시클릭 고리 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 G의 헤테로아릴, 아릴 및 헤테로시클릭 부분의 각각은 1 내지 3개의 R<sup>10</sup>에 의해 치환되거나 비치환되고;

R<sup>4</sup>가 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이고;

R<sup>5</sup>가 수소, 또는 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, 또는 -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족기이고;

각각의 R<sup>7</sup>이 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R<sup>7</sup>이 이 질소 원자와 함께 5 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하며;

각각의 R<sup>8</sup>이 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>9</sup>가 수소이고;

각각의 R<sup>10</sup>이 옥소, R<sup>11</sup>, T-R<sup>11</sup> 또는 V-T-R<sup>11</sup>로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>11</sup>이 C<sub>1-6</sub> 지방족, 할로, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> 또는 -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되고;

T가 선형 또는 분지형 C<sub>1-4</sub> 알킬렌 쇠이며;

V가 -O-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)- 또는 -CO<sub>2</sub>-이며;

R<sup>12</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 벤질인 화학식 III-A 또는 (S)-III-A의 화합물에 관한 것이다.

다른 구체예는,

R<sup>1</sup>이 수소, 메틸, 플루오로 또는 아미노이고;

R<sup>2</sup>가 클로로이고;

R<sup>3</sup>이 수소, 또는 알콕시이며;

고리 A가 -W-G 및 0 내지 2개의 R<sup>6b</sup>로 치환되며;

R<sup>6b</sup>가 메틸이고;

W가 -Q-, -Q-C(O)-, 또는 -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>-C(R<sup>9</sup>)(R<sup>12</sup>)-이고;

Q가 -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>- 또는 -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>-이며;

G가 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>9</sup>)C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>9</sup>)C(O)CF<sub>3</sub>, -N(R<sup>9</sup>)CO(C<sub>1-6</sub> 지방족), 및 -N(R<sup>9</sup>)CO(헤테로시클릭), -N(R<sup>9</sup>)CO(헤테로아릴), 3 내지 10원 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로시클릭 고리 또는 5 내지 6원의 헤테로아릴이며, 여기서 G의 헤테로아릴, 및 헤테로시클릭 부분 각각은 1 내지 4개의 R<sup>10</sup>에 의해 치환되거나 비치환되고;

R<sup>4</sup>가 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이고;

R<sup>5</sup>는 a) 수소;

b) 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기; 또는

c) 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족기, 또는, C<sub>1-6</sub> 지방족, -CF<sub>3</sub>, 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 추가로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 또는 카르보시클릭이며;

각각의 R<sup>7</sup>이 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R<sup>7</sup>이 이 질소 원자와 함께 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하며;

각각의 R<sup>7a</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자상의 두 개의 R<sup>7</sup>은 질소 원자와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하며,

각각의 R<sup>8</sup>은 치환되거나 비치환된 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되며,

각각의 R<sup>8a</sup>는 C<sub>1-4</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭로부터 독립적으로 선택된 치환되거나 비치환된 기이며,

R<sup>9</sup>는 수소이며,

각각의 R<sup>10</sup>은 옥소, -R<sup>11</sup>, -T-R<sup>11</sup>, 또는 -V-T-R<sup>11</sup>로부터 독립적으로 선택되거나, 두개의 R<sup>10</sup>이 이들이 결합되는 원자와 함께 모노시클릭 또는 바이시클릭 3 내지 8원 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭 고리를 형성하며,

각각의 R<sup>11</sup>은 -CF<sub>3</sub>, 할로, -OR<sup>7a</sup>, -CN, -SR<sup>8a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>, -C(O)R<sup>7a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되며,

T가 선형 또는 분지형 C<sub>1-4</sub> 알킬렌 쇠이며;

V가 -O-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)- 또는 -CO<sub>2</sub>-이며;

R<sup>12</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐 또는 벤질인 화학식 III-A 또는 (S)-III-A의 화합물에 관한 것이다.

또다른 구체에는,

R<sup>1</sup>이 수소, 메틸, 플루오로 또는 아미노이고;

R<sup>2</sup>가 클로로이고;

R<sup>3</sup>이 수소, 또는 알콕시이며;

고리 A가 -W-G 및 0 내지 2개의 R<sup>6b</sup>로 치환되며;

R<sup>6b</sup>가 메틸이고;

W가 -Q-, -Q-C(O)-, 또는 -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>-C(R<sup>9</sup>)(R<sup>12</sup>)-이고;

Q가 -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>- 또는 -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>-이며;

G가 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>9</sup>)C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>9</sup>)C(O)CF<sub>3</sub>, -N(R<sup>9</sup>)CO(C<sub>1-6</sub> 지방족), 및 -N(R<sup>9</sup>)CO(헤테로시클릭), -N(R<sup>9</sup>)CO(헤테로아릴), 또는 5 내지 6원의 헤테로아릴이며, 여기서 G의 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴 부분 각각은 1 내지 3개의 R<sup>10</sup>에 의해 치환되거나 비치환되고;

R<sup>4</sup>가 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이고;

R<sup>5</sup>가 수소, 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족 기이며;

각각의 R<sup>7</sup>이 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R<sup>7</sup>이 이 질소 원자와 함께 5 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며;

각각의 R<sup>8</sup>이 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>9</sup>가 수소이고;

각각의 R<sup>10</sup>이 옥소, R<sup>11</sup>, T-R<sup>11</sup> 또는 V-T-R<sup>11</sup>로부터 독립적으로 선택되고;

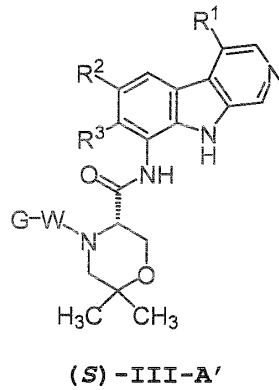
각각의 R<sup>11</sup>이 C<sub>1-6</sub> 지방족, 할로, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> 또는 -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되고;

T가 선형 또는 분지형 C<sub>1-4</sub> 알킬렌 쇠이며;

V가 -O-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)- 또는 -CO<sub>2</sub>-이며;

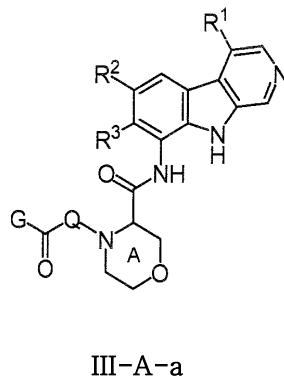
R<sup>12</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐 또는 벤질인 화학식 III-A 또는 (S)-III-A의 화합물에 관한 것이다.

화학식 III-A의 바람직한 화합물은 하기 화학식 (S)-III-A'의 화합물이다:



상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, W 및 G는 화학식 (S)-III-A에 대해서 상기 정의된 바와 같다.

다른 구체예는 하기 화학식 III-A-a의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



상기 식에서,

Q는 -CH<sub>2</sub>-, -CH(R<sup>9</sup>)- 또는 -C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>-이며;

G는 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, 또는 1 내지 4개의 R<sup>10</sup>에 의해 치환되거나 비치환된 3 내지 7원의 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 고리이며;

R<sup>1</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-3</sub> 지방족, 아미노, 시아노, (C<sub>1-3</sub> 알킬)<sub>1-2</sub> 아미노, C<sub>1-3</sub> 알콕시, (C<sub>1-3</sub> 지방족)-C(O)-, (C<sub>1-6</sub> 지방족)-CO<sub>2</sub>- 또는 (C<sub>1-3</sub> 지방족)-C(O)NH-이며;

R<sup>2</sup>는 수소, 할로, C<sub>1-3</sub> 지방족, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 할로알콕시 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이며;

R<sup>3</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-6</sub> 지방족, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 히드록시, 아미노, 시아노 또는 (C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>1-2</sub> 아미노이며;

R<sup>4</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이며;

R<sup>5</sup>는 a) 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기; 또는

b) 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족기, 또는, C<sub>1-6</sub> 지방족, -CF<sub>3</sub>, 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 추가로 치환되거나 비치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 또는 카르보시클릴이며;

고리 A는 0 내지 4개의 R<sup>6b</sup>에 의해 치환되며;

각각의 R<sup>6b</sup>는 C<sub>1-6</sub> 지방족 기로부터 독립적으로 선택되며;

각각의 R<sup>7</sup>은 수소 또는 치환되거나 비치환된 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R<sup>7</sup>은 이 질소 원자와 함께 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하며;

각각의 R<sup>7a</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자상의 두 개의 R<sup>7a</sup>은 질소 원자와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며,

각각의 R<sup>8</sup>은 독립적으로 치환되거나 비치환된 C<sub>1-4</sub> 지방족이며;

각각의 R<sup>8a</sup>는 C<sub>1-4</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 독립적으로 선택된 치환되거나 비치환된 기이며,

각각의 R<sup>9</sup>는 C<sub>1-3</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되며;

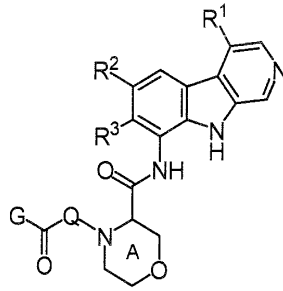
각각의 R<sup>10</sup>은 옥소, -R<sup>11</sup>, -T-R<sup>11</sup>, 또는 -V-T-R<sup>11</sup>로부터 독립적으로 선택되거나, 두개의 R<sup>10</sup>이 이들이 결합되는 원자와 함께 모노시클릭 또는 바이시클릭 3 내지 8원 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴 고리를 형성하며,

각각의 R<sup>11</sup>은 -CF<sub>3</sub>, 할로, -OR<sup>7a</sup>, -CN, -SR<sup>8a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>, -C(O)R<sup>7a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되며,

T는 선형 또는 분지형 C<sub>1-4</sub> 알킬렌 쇠이며;

V는 -O-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)- 또는 -CO<sub>2</sub>-이다.

또 다른 구체에는 하기 화학식 III-A-a의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



III-A-a

상기 식에서,

Q는  $-CH_2-$ ,  $-CH(R^9)-$  또는  $-C(R^9)_2-$ 이며;

G는  $-NR^4R^5$ , 또는 1 내지 2개의  $R^{10}$ 에 의해 치환되거나 치환되지 않은 3 내지 7원의 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리이며;

$R^1$ 은 수소, 할로,  $C_{1-3}$  지방족, 아미노, 시아노,  $(C_{1-3}$  알킬) $_{1-2}$  아미노,  $C_{1-3}$  알콕시,  $(C_{1-3}$  지방족)-C(O)-,  $(C_{1-6}$  지방족)-CO $_2$ - 또는  $(C_{1-3}$  지방족)-C(O)NH-이며;

$R^2$ 은 수소, 할로,  $C_{1-3}$  지방족,  $C_{1-3}$  알콕시,  $C_{1-3}$  할로알콕시 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이며;

$R^3$ 은 수소, 할로,  $C_{1-6}$  지방족,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 히드록시, 아미노, 시아노 또는  $(C_{1-6}$  알킬) $_{1-2}$  아미노이며;

$R^4$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$  지방족이며;

$R^5$ 은 할로,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^8$  또는  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 에 의해 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-6}$  지방족 기이며;

고리 A는 0 내지 4개의  $R^{6b}$ 에 의해 치환되며;

각각의  $R^{6b}$ 는  $C_{1-6}$  지방족 기로부터 독립적으로 선택되며;

각각의  $R^7$ 은 수소 또는  $C_{1-4}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의  $R^7$ 은 이 질소 원자와 함께 5 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하며;

각각의  $R^8$ 은  $C_{1-4}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되며;

각각의  $R^9$ 은  $C_{1-3}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되며;

각각의  $R^{10}$ 은  $R^{11}$ , T- $R^{11}$  또는 V-T- $R^{11}$ 로부터 독립적으로 선택되며;

각각의 R<sup>11</sup>은 C<sub>1-6</sub> 지방족, 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> 또는 -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되며;

T는 선형 또는 분지형 C<sub>1-4</sub> 알킬렌 쇠이며;

V는 -O-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)- 또는 -CO<sub>2</sub>-이다.

일 구체예는,

Q가 -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH(R<sup>9</sup>)-이고;

G가 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, 또는 1 내지 4개의 R<sup>10</sup>에 의해 치환되거나 비치환된 5 내지 6원의 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리이고;

R<sup>1</sup>이 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 알킬, 아미노 또는 (C<sub>1-2</sub> 알킬)<sub>1-2</sub> 아미노이고;

R<sup>2</sup>가 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 지방족, C<sub>1-2</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이고;

R<sup>3</sup>이 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 지방족, C<sub>1-2</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이고;

R<sup>4</sup>가 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이고;

R<sup>5</sup>가 a) 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기; 또는

b) 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족기, 또는, C<sub>1-6</sub> 지방족, -CF<sub>3</sub>, 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 추가로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 또는 카르보시클릭이며;

고리 A가 0 내지 2개의 R<sup>6b</sup>에 의해 치환되고;

각각의 R<sup>6b</sup>가 C<sub>1-3</sub> 지방족 기로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>7</sup>이 수소 또는 치환되거나 비치환된 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R<sup>7</sup>이 이 질소 원자와 함께 5 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하며;

각각의 R<sup>7a</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자상의 두 개의 R<sup>7a</sup>는 질소 원자와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하며,

R<sup>8</sup>이 치환되거나 비치환된 C<sub>1-4</sub> 지방족이고;

각각의 R<sup>8a</sup>는 C<sub>1-4</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 독립적으로 선택된 치환되거나 비치환된 기이며,

R<sup>9</sup>가 C<sub>1-3</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>10</sup>은 옥소, -R<sup>11</sup>, -T-R<sup>11</sup>, 또는 -V-T-R<sup>11</sup>로부터 독립적으로 선택되거나, 두개의 R<sup>10</sup>이 이들이 결합되는 원자와 함께 모노시클릭 또는 바이시클릭 3 내지 8원 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴 고리를 형성하며,

각각의 R<sup>11</sup>은 -CF<sub>3</sub>, 할로, -OR<sup>7a</sup>, -CN, -SR<sup>8a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>, -C(O)R<sup>7a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되며,

T가 선형 또는 분지형 C<sub>1-4</sub> 알킬렌 섀이고;

V가 -O-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)- 또는 -CO<sub>2</sub>-인, 화학식 III-A-a의 화합물에 관한 것이다.

또 다른 구체예는,

Q가 -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH(R<sup>9</sup>)-이고;

G가 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, 또는 1 내지 2개의 R<sup>10</sup>에 의해 치환되거나 치환되지 않는 5 내지 6원의 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 고리이고;

R<sup>1</sup>이 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 알킬, 아미노 또는 (C<sub>1-2</sub> 알킬)<sub>1-2</sub> 아미노이고;

R<sup>2</sup>가 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 지방족, C<sub>1-2</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이고;

R<sup>3</sup>이 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 지방족, C<sub>1-2</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이고;

R<sup>4</sup>가 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이고;

R<sup>5</sup>가 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 또는 -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>에 의해 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 기이고;

고리 A가 0 내지 2개의 R<sup>6b</sup>에 의해 치환되고;

각각의 R<sup>6b</sup>가 C<sub>1-3</sub> 지방족 기로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>7</sup>이 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R<sup>7</sup>이 이 질소 원자와 함께 5 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하며;;

R<sup>8</sup>이 C<sub>1-4</sub> 지방족이고;

$R^9$ 가  $C_{1-3}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의  $R^{10}$ 이  $R^{11}$ , T- $R^{11}$  또는 V-T- $R^{11}$ 로부터 독립적으로 선택되고;

각각의  $R^{11}$ 이  $C_{1-6}$  지방족, 할로,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^7$  또는  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 로부터 독립적으로 선택되고;

T가 선형 또는 분지형  $C_{1-4}$  알킬렌 쇠이고;

V가  $-O-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$  또는  $-CO_2-$ 인 화학식 III-A-a의 화합물에 관한 것이다.

또 다른 구체예는,

Q가  $-CH_2-$  또는  $-CH(R^9)-$ 이고;

G가  $-NR^4R^5$ , 또는 1 내지 4개의  $R^{10}$ 에 의해 치환되거나 치환되지 않는, 산소 또는 질소로부터 선택된 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 헤테로시클릭 고리이고;

$R^1$ 이 수소, 할로,  $C_{1-2}$  알킬, 아미노 또는  $(C_{1-2}$  알킬) $_{1-2}$  아미노이고;

$R^2$ 가 수소, 할로,  $C_{1-2}$  지방족, 또는  $C_{1-2}$  할로알킬이고;

$R^3$ 이 수소, 할로, 또는  $C_{1-2}$  지방족이고;

$R^4$ 가 수소 또는  $C_{1-6}$  지방족이고;

$R^5$ 가 a) 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기; 또는

b) 할로,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^8$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-NR^7SO_2R^7$ ,  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 로 치환되거나 비치환된  $C_{1-6}$  지방족기, 또는,  $C_{1-6}$  지방족,  $-CF_3$ , 할로,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^8$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-NR^7SO_2R^7$ ,  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 로 추가로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 또는 카르보시클릭이며;

고리 A가 0 내지 2개의  $R^{6b}$ 에 의해 치환되고;

각각의  $R^{6b}$ 가  $C_{1-3}$  지방족 기로부터 독립적으로 선택되고;

각각의  $R^7$ 이 수소 또는  $C_{1-4}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의  $R^7$ 이 이 질소 원자와 함께 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하며;

각각의 R<sup>7a</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자상의 두 개의 R<sup>7a</sup>은 질소 원자와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며,

R<sup>8</sup>이 독립적으로 치환되거나 비치환된 C<sub>1-4</sub> 지방족이고;

각각의 R<sup>8a</sup>는 C<sub>1-4</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 독립적으로 선택된 치환되거나 비치환된 기이며,

R<sup>9</sup>가 C<sub>1-3</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>10</sup>은 옥소, -R<sup>11</sup>, -T-R<sup>11</sup>, 또는 -V-T-R<sup>11</sup>로부터 독립적으로 선택되거나, 두개의 R<sup>10</sup>이 이들이 결합되는 원자와 함께 모노시클릭 또는 바이시클릭 3 내지 8원 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴 고리를 형성하며,

각각의 R<sup>11</sup>은 -CF<sub>3</sub>, 할로, -OR<sup>7a</sup>, -CN, -SR<sup>8a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>, -C(O)R<sup>7a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되며,

T가 선형 또는 분지형 C<sub>1-4</sub> 알킬렌 쇠이고;

V가 -O-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)- 또는 -CO<sub>2</sub>-인 화학식 III-A-a의 화합물에 관한 것이다.

또 다른 구체에는,

Q가 -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH(R<sup>9</sup>)-이고;

G가 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, 또는 1 내지 2개의 R<sup>10</sup>에 의해 치환되거나 치환되지 않는, 산소 또는 질소로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 헤테로시클릭 고리이고;

R<sup>1</sup>이 수소, 할로, 메틸, 아미노 또는 (C<sub>1-2</sub> 알킬)<sub>1-2</sub> 아미노이고;

R<sup>2</sup>가 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 지방족 또는 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이고;

R<sup>3</sup>이 수소, 할로 또는 C<sub>1-2</sub> 지방족이고;

R<sup>4</sup>가 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이고;

R<sup>5</sup>가 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 또는 -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>에 의해 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-6</sub> 지방족 기이고;

고리 A가 0 내지 2개의 R<sup>6b</sup>에 의해 치환되고;

각각의 R<sup>6b</sup>가 C<sub>1-3</sub> 지방족 기로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>7</sup>이 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R<sup>7</sup>이 이 질소 원자와 함께 5 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하며;;

R<sup>8</sup>이 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 지방족이고;

R<sup>9</sup>가 C<sub>1-3</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>10</sup>이 R<sup>11</sup>, T-R<sup>11</sup> 또는 V-T-R<sup>11</sup>로부터 독립적으로 선택되고;

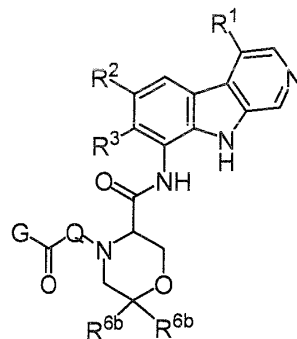
각각의 R<sup>11</sup>이 C<sub>1-6</sub> 지방족, 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> 또는 -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되고;

T가 선형 또는 분지형 C<sub>1-4</sub> 알킬렌 사이고;

V가 -O-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)- 또는 -CO<sub>2</sub>-인 화학식 III-A-a의 화합물에 관한 것이다.

화학식 III-A-a의 바람직한 화합물에서, Q는 -CH<sub>2</sub>이고; G는 치환되거나 비치환된 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 또는 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-로부터 선택되고; R<sup>4</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이고; R<sup>5</sup>는 C<sub>1-6</sub> 지방족, 5 내지 6원의 헤테로시클릭 또는 C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬이다. 화학식 III-A-a의 다른 바람직한 화합물에서, Q가 -CH<sub>2</sub>-이고; G는 치환되거나 비치환된 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 또는 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>로부터 선택되고; R<sup>4</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이고; R<sup>5</sup>는 C<sub>1-6</sub> 지방족, 5 내지 6원의 헤테로시클릭, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬, 아미노알킬, 또는 모노- 또는 디알킬아미노알킬이다. 화학식 III-A-a의 바람직한 화합물에서, G는 C<sub>1-3</sub> 알킬, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -COO(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, =O, F, -CONHCH<sub>3</sub>, O(C<sub>1-3</sub> 알킬), -CONH<sub>2</sub>, -NHCOO(C<sub>1-4</sub> 알킬), CF<sub>3</sub>, -CON(C<sub>1-3</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -C≡C-, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 페닐로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 치환되거나 비치환된다. 보다 바람직하게는, G가 C<sub>1-3</sub> 알킬, HO-알킬, 알콕시카르보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카르보닐 및 HO<sub>2</sub>C-알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기에 의해 치환되거나 치환되지 않는 화합물이다. 상기 구체에 각각에서의 화학식 III-A-a의 화합물에 대해서, 모르폴린 3 위치에서의 (S) 입체 화학 구조가 바람직하다.

또 다른 구체에는 하기 화학식 III-A-aa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



III-A-aa

상기 식에서,

Q는  $-\text{CH}_2-$  또는  $-\text{CH}(\text{R}^9)-$ 이고;

G는  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ , 또는 1 내지 4개의  $\text{R}^{10}$ 에 의해 치환되거나 비치환된 3 내지 10원의 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로시클릭 고리이고;

$\text{R}^1$ 은 수소, 할로,  $\text{C}_{1-2}$  알킬, 아미노 또는  $(\text{C}_{1-2} \text{알킬})_{1-2}$  아미노이고;

$\text{R}^2$ 는 수소, 할로,  $\text{C}_{1-4}$  지방족,  $\text{C}_{1-2}$  알콕시 또는  $\text{C}_{1-2}$  할로알킬이고;

$\text{R}^3$ 은 수소, 할로,  $\text{C}_{1-2}$  지방족,  $\text{C}_{1-2}$  알콕시 또는  $\text{C}_{1-2}$  할로알킬이고;

$\text{R}^4$ 는 수소 또는 치환되거나 비치환된  $\text{C}_{1-6}$  지방족이고;

$\text{R}^5$ 는 a) 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기; 또는

b) 할로,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SR}^8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^8$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 로 치환되거나 비치환된  $\text{C}_{1-6}$  지방족기, 또는,  $\text{C}_{1-6}$  지방족,  $-\text{CF}_3$ , 할로,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SR}^8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^8$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 로 추가로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 또는 카르보시클릭이며;

각각의  $\text{R}^{6b}$ 는 수소 또는  $\text{C}_{1-6}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의  $\text{R}^7$ 은 수소 또는 치환되거나 비치환된  $\text{C}_{1-4}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의  $\text{R}^7$ 은 이 질소 원자와 함께 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하며;

각각의  $\text{R}^{7a}$ 는 수소 또는  $\text{C}_{1-4}$  지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자상의 두 개의  $\text{R}^{7a}$ 은 질소 원자와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하며,

$\text{R}^8$ 은 독립적으로 치환되거나 비치환된  $\text{C}_{1-4}$  지방족이고;

각각의  $\text{R}^{8a}$ 는  $\text{C}_{1-4}$  지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭로부터 독립적으로 선택된 치환되거나 비치환된 기이며,

$\text{R}^9$ 는  $\text{C}_{1-3}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되고;

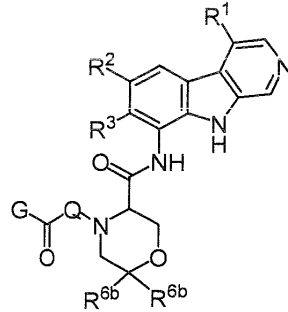
각각의  $\text{R}^{10}$ 은 옥소,  $-\text{R}^{11}$ ,  $-\text{T}-\text{R}^{11}$ , 또는  $-\text{V}-\text{T}-\text{R}^{11}$ 로부터 독립적으로 선택되거나, 두개의  $\text{R}^{10}$ 이 이들이 결합되는 원자와 함께 모노시클릭 또는 바이시클릭 3 내지 8원 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭 고리를 형성하며,

각각의  $\text{R}^{11}$ 은  $-\text{CF}_3$ , 할로,  $-\text{OR}^{7a}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SR}^{8a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{8a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{7a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{7a})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^{7a}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{7a})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{R}^{7a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a})_2$ , 또는  $\text{C}_{1-6}$  지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되며,

T는 선형 또는 분지형 C<sub>1-4</sub> 알킬렌 쇠이고;

V는 -O-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)- 또는 -CO<sub>2</sub>-이다.

또 다른 구체에는 하기 화학식 III-A-aa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.



III-A-aa

...

상기 식에서,

Q는 -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH(R<sup>9</sup>)-이고;

G는 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, 또는 1 내지 4개의 R<sup>10</sup>에 의해 치환되거나 비치환된 3 내지 7원의 헤테로시클릭 고리이고;

R<sup>1</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 알킬, 아미노 또는 (C<sub>1-2</sub> 알킬)<sub>1-2</sub> 아미노이고;

R<sup>2</sup>는 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 지방족, C<sub>1-2</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이고;

R<sup>3</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 지방족, C<sub>1-2</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이고;

R<sup>4</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이고;

R<sup>5</sup>가 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 또는 -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>에 의해 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 기이고;

각각의 R<sup>6b</sup>가 수소 또는 C<sub>1-3</sub> 지방족 기로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>7</sup>이 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R<sup>7</sup>이 이 질소 원자와 함께 5 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하며;;

R<sup>8</sup>이 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 지방족이고;

R<sup>9</sup>가 독립적으로 C<sub>1-3</sub> 지방족이고;

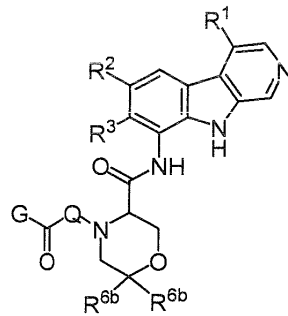
각각의 R<sup>10</sup>이 R<sup>11</sup>, T-R<sup>11</sup> 또는 V-T-R<sup>11</sup>로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>11</sup>이 C<sub>1-6</sub> 지방족, 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> 또는 -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되고;

T가 선형 또는 분지형 C<sub>1-4</sub> 알킬렌 쇠이고;

V가 -O-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)- 또는 -CO<sub>2</sub>-이다.

또 다른 구체예는 하기 화학식 III-A-aa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



III-A-aa

...

상기 식에서,

Q는 -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH(R<sup>9</sup>)-이고;

G는 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, 또는 1 내지 2개의 R<sup>10</sup>에 의해 치환되거나 비치환된 3 내지 7원의 헤테로시클릴 고리이고;

R<sup>1</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 알킬, 아미노 또는 (C<sub>1-2</sub> 알킬)<sub>1-2</sub> 아미노이고;

R<sup>2</sup>는 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 지방족, C<sub>1-2</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이고;

R<sup>3</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 지방족, C<sub>1-2</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이고;

R<sup>4</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이고;

R<sup>5</sup>가 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 또는 -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>에 의해 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 기이고;

각각의 R<sup>6b</sup>가 C<sub>1-3</sub> 지방족 기로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>7</sup>이 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R<sup>7</sup>이 이 질소 원자와 함께 5 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하며;;

R<sup>8</sup>이 C<sub>1-4</sub> 지방족이고;

R<sup>9</sup>가 C<sub>1-3</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>10</sup>이 R<sup>11</sup>, T-R<sup>11</sup> 또는 V-T-R<sup>11</sup>로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>11</sup>이 C<sub>1-6</sub> 지방족, 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> 또는 -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되고;

T가 선형 또는 분지형 C<sub>1-4</sub> 알킬렌 쇠이고;

V가 -O-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)- 또는 -CO<sub>2</sub>-이다.

또 다른 구체예는,

Q가 -CH<sub>2</sub>이고;

G가 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, 또는 1 내지 4개의 R<sup>10</sup>에 의해 치환되거나 비치환된 5 내지 6원의 헤테로시클릭 고리이고;

R<sup>1</sup>이 수소, 할로 또는 메틸이고;

R<sup>2</sup>가 수소, 할로, C<sub>1-4</sub> 지방족, C<sub>1-2</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이고;

R<sup>3</sup>이 수소이고;

R<sup>4</sup>가 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이고;

R<sup>5</sup>가 a) 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기; 또는

b) 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 치환되거나 비치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족기, 또는, C<sub>1-6</sub> 지방족, -CF<sub>3</sub>, 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 추가로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 또는 카르보시클릭이며;

각각의 R<sup>6b</sup>가 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>7</sup>이 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R<sup>7</sup>은 이 질소 원자와 함께 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하며;

각각의  $R^{7a}$ 는 수소 또는  $C_{1-4}$  지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자상의 두 개의  $R^{7a}$ 은 질소 원자와 함께 치환되거나 비치환된 3 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하며,

각각의  $R^8$ 이 치환되거나 비치환된  $C_{1-4}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의  $R^{8a}$ 는  $C_{1-4}$  지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 독립적으로 선택된 치환되거나 비치환된 기이며,

각각의  $R^{10}$ 은 =O,  $-R^{11}$ ,  $-T-R^{11}$ , 또는  $-V-T-R^{11}$ 로부터 독립적으로 선택되거나, 두개의  $R^{10}$ 이 이들이 결합되는 원자와 함께 모노시클릭 또는 바이시클릭 3 내지 8원 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴 고리를 형성하며,

각각의  $R^{11}$ 은  $-CF_3$ , 할로,  $-OR^{7a}$ ,  $-CN$ ,  $-SR^{8a}$ ,  $-S(O)_2R^{8a}$ ,  $-C(O)R^{7a}$ ,  $-CO_2R^{7a}$ ,  $-N(R^{7a})_2$ ,  $-C(O)N(R^{7a})_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^{7a}$ ,  $-N(R^7)CO_2R^{7a}$ ,  $-SO_2N(R^{7a})_2$ ,  $-N(R^7)SO_2R^{7a}$ ,  $-N(R^7)C(O)N(R^{7a})_2$ , 또는  $C_{1-6}$  지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기로부터 독립적으로 선택되며,

T가 선형 또는 분지형  $C_{1-4}$  알킬렌 쇠이고;

V가  $-O-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$  또는  $-CO_2-$ 인, 화학식 III-A-aa의 화합물에 관한 것이다.

또 다른 구체에는,

Q가  $-CH_2$ 이고;

G가  $-NR^4R^5$ , 또는 1 내지 2개의  $R^{10}$ 에 의해 치환되거나 비치환된 5 내지 6원의 헤테로시클릴 고리이고;

$R^1$ 이 수소, 할로 또는 메틸이고;

$R^2$ 가 수소, 할로,  $C_{1-2}$  지방족,  $C_{1-2}$  알콕시 또는  $C_{1-2}$  할로알킬이고;

$R^3$ 이 수소이고;

$R^4$ 가 수소 또는  $C_{1-6}$  지방족이고;

$R^5$ 가 할로,  $-OR^7$ ,  $-CN$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)C(O)R^7$ ,  $-N(R^7)CO_2R^8$  또는  $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 에 의해 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-6}$  지방족 기이고;

각각의  $R^{6b}$ 가 수소 또는  $C_{1-6}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의  $R^7$ 이 수소 또는  $C_{1-4}$  지방족으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의  $R^7$ 은 이 질소 원자와 함께 5 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하며;

$R^8$ 이  $C_{1-4}$  지방족이고;

각각의 R<sup>10</sup>이 R<sup>11</sup>, T-R<sup>11</sup> 또는 V-T-R<sup>11</sup>로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>11</sup>이 C<sub>1-6</sub> 지방족, 할로, -OR<sup>7</sup>, -CN, -SR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> 또는 -N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되고;

T가 선형 또는 분지형 C<sub>1-4</sub> 알킬렌 쇠이고;

V가 -O-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)- 또는 -CO<sub>2</sub>-이다.

화학식 III-A-aa의 바람직한 화합물은,

Q가 -CH<sub>2</sub>이고;

G가 치환되거나 비치환된 피페리딘, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피롤리딘 또는 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>로부터 선택되고;

R<sup>1</sup>이 수소, 할로 또는 메틸이고;

R<sup>2</sup>가 할로이고;

R<sup>3</sup>이 수소이고;

R<sup>4</sup>가 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 지방족이고;

R<sup>5</sup>가 C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 지방족 또는 C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬이고;

각각의 R<sup>6b</sup>가 수소 또는 C<sub>1-3</sub> 지방족으로부터 독립적으로 선택되는 화합물이다. 바람직하게는, 각각의 R<sup>6b</sup>는 수소 또는 메틸이다.

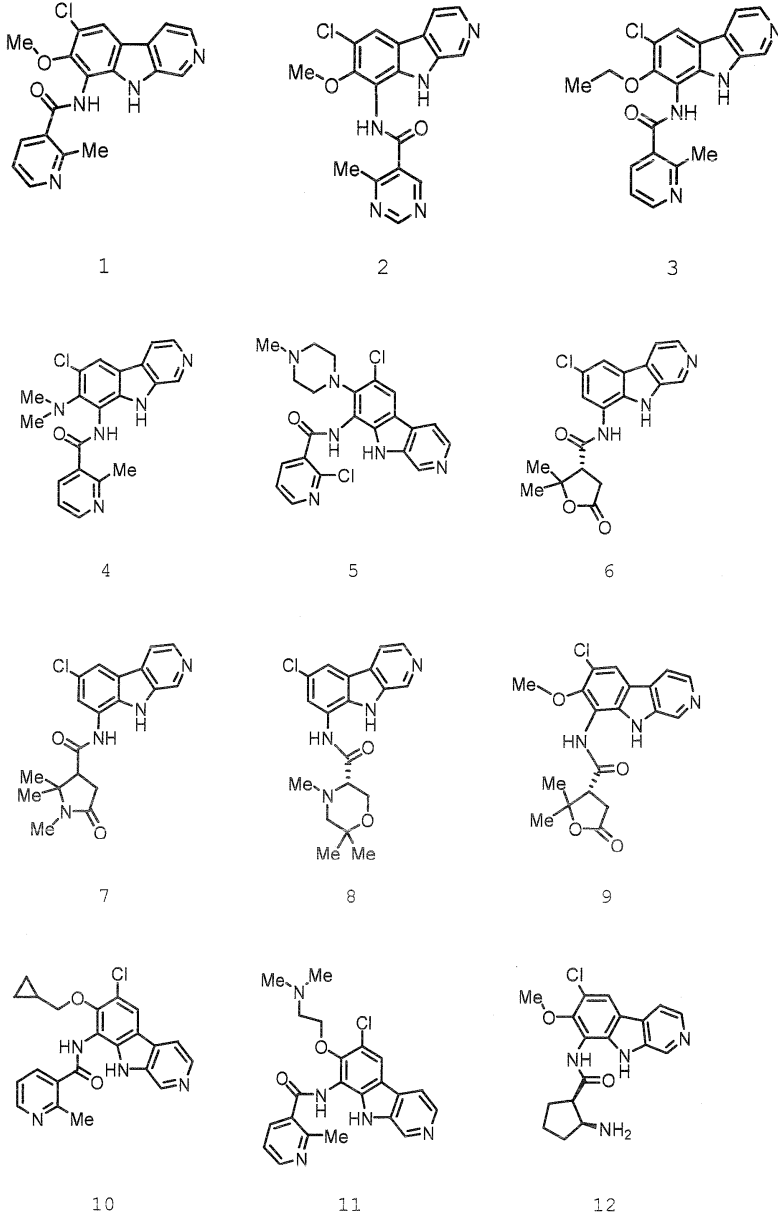
화학식 III-A-aa의 바람직한 화합물에서, G는 1 내지 4개의 R<sup>10</sup>으로 치환되거나 비치환된 3 내지 7원의 질소 함유 헤테로시클릴 고리이다. 다른 바람직한 구체예에서, G는 1 내지 2개의 R<sup>10</sup>으로 치환되거나 비치환된 3 내지 7원의 질소 함유 헤테로시클릴 고리이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, 3 내지 7원의 질소 함유 헤테로시클릴 고리는 1 내지 4개의 R<sup>10</sup>으로 치환되거나 비치환된 3 내지 7원의 질소 함유 N-연결된 헤테로시클릴이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, 3 내지 7원의 질소 함유 헤테로시클릴 고리는 1 내지 2개의 R<sup>10</sup>으로 치환되거나 비치환된 3 내지 7원의 질소 함유 N-연결된 헤테로시클릴이다.

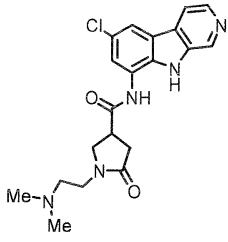
화학식 III-A-aa의 바람직한 화합물에서, G는 C<sub>1-3</sub> 알킬, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -COO(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, =O, F, -CHNHCH<sub>3</sub>, O(C<sub>1-3</sub> 알킬), -CONH<sub>2</sub>, -NHCOO(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CF<sub>3</sub>, -CON(C<sub>1-3</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -C≡CH, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 페닐로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 치환되거나 비치환된다. 다른 바람직한 구체예에서, G는 C<sub>1-3</sub> 알킬, HO-알킬, 알콕시카르보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카르보닐 및 HO<sub>2</sub>C-알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되거나 비치환된다.

상기 구체예 각각에서의 화학식 III-A-aa의 화합물에 대해서, 고리 A 모르폴린의 3 위치에서 (S) 입체 화학 구조인 것이 바람직하다.

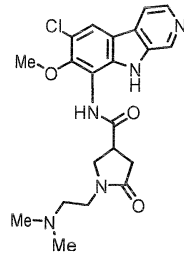
구체적인 화학식 I의 화합물의 예가 하기 표 3 및 4에 표시되어 있다. 표 3 및 표 4의 화합물(및 명세서에서 일반적으로 기술되고 명세서 이외에서 예시되는 화합물)에 대해, 메틸기는 -CH<sub>3</sub>, -Me 또는 상세하게 예시되는 수소 원자없이 단일 선(화합물 64 내지 207에 예시된 바와 같이)로 나타낼 수 있다.

표 3: 화학식 I의 화합물의 구체적인 예

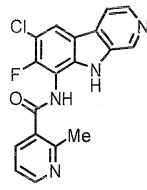




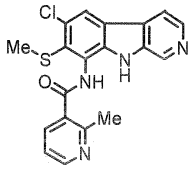
13



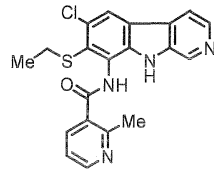
14



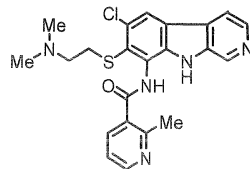
15



16



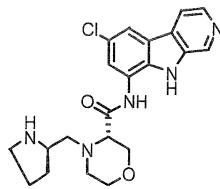
17



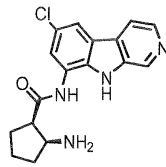
18



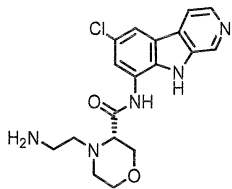
19



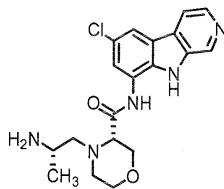
20



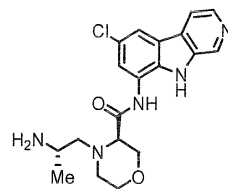
21



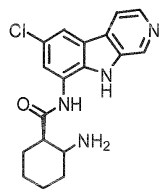
22



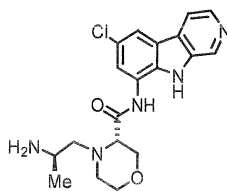
23



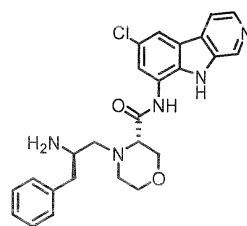
24



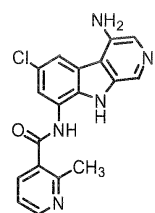
25



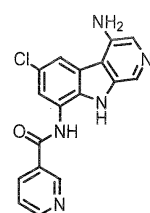
26



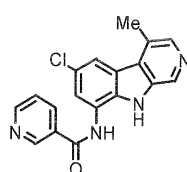
27



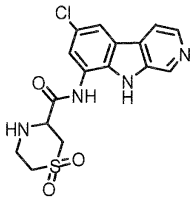
28



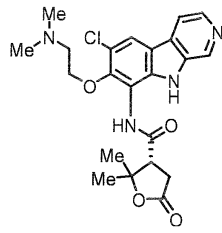
29



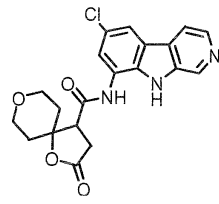
30



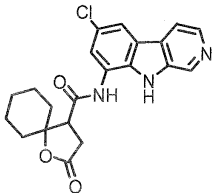
31



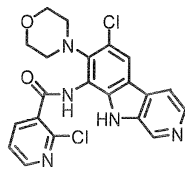
32



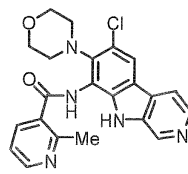
33



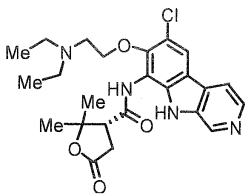
34



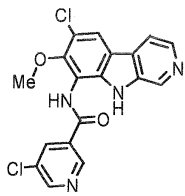
35



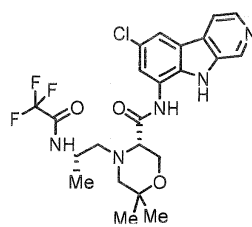
36



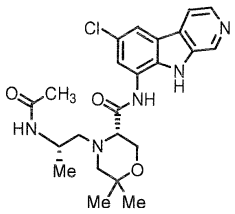
37



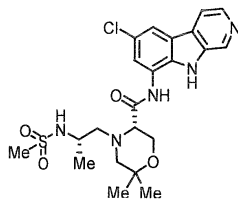
38



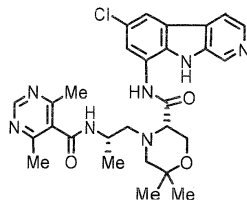
39



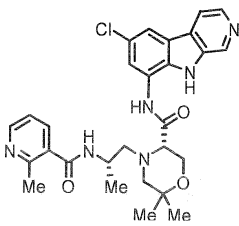
40



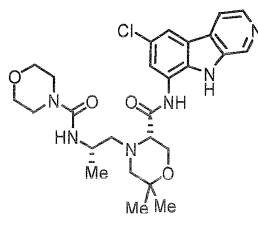
41



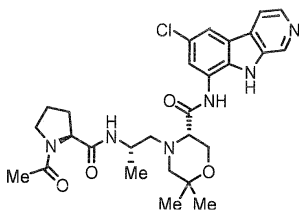
42



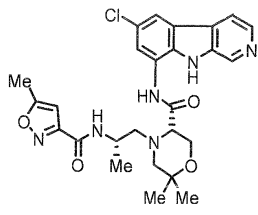
43



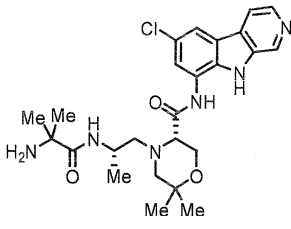
44



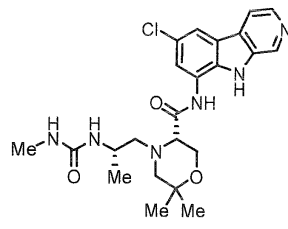
45



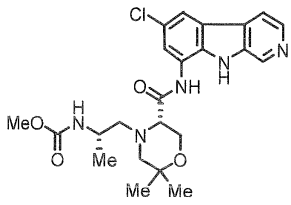
46



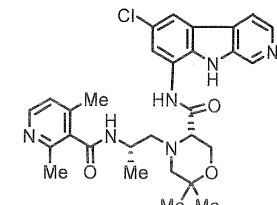
47



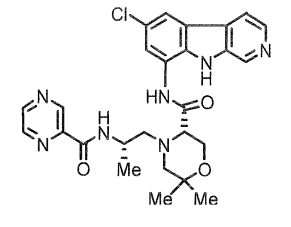
48



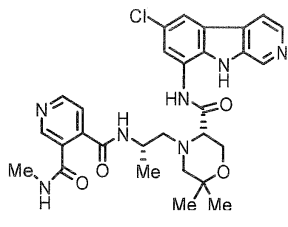
49



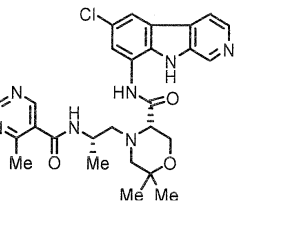
50



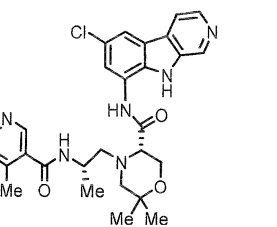
51



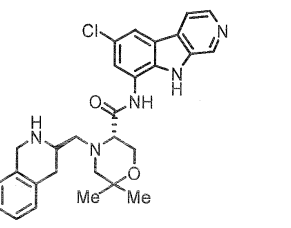
52



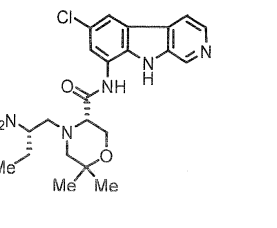
53



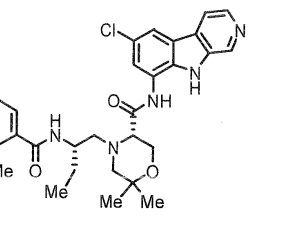
54



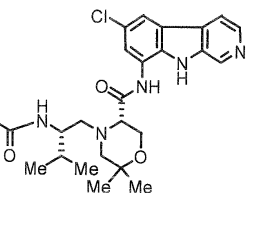
55



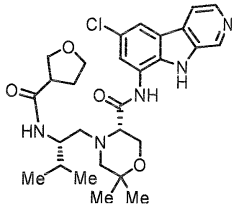
56



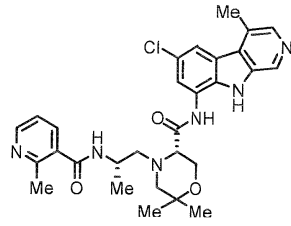
57



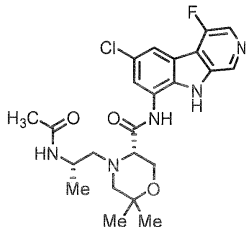
58



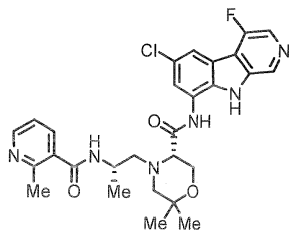
59



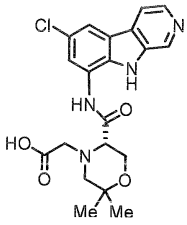
60



61



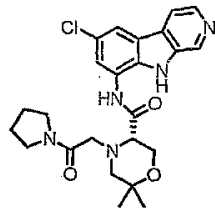
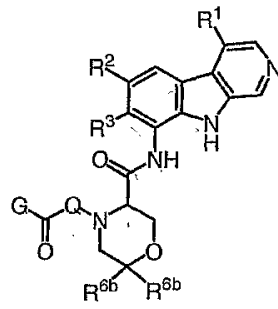
62



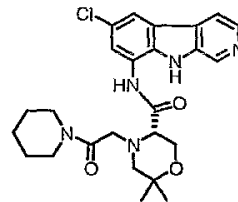
63

하기 표 4에는 화학식 III-A-aa의 화합물의 구체적인 예가 표시되어 있다.

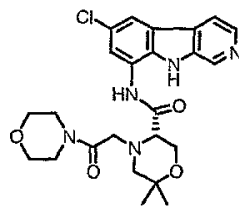
표 4: 화학식 III-A-aa의 화합물의 구체적인 예



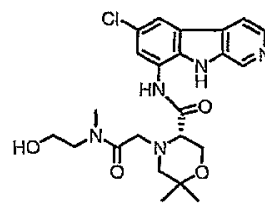
64



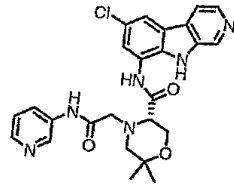
65



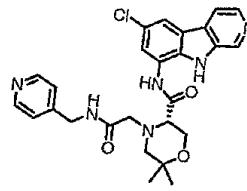
66



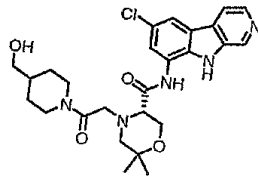
64



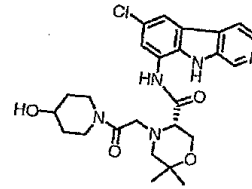
68



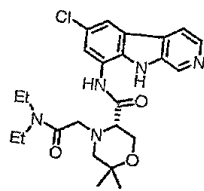
69



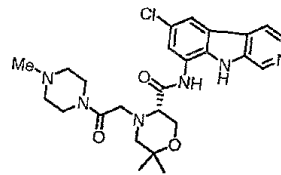
70



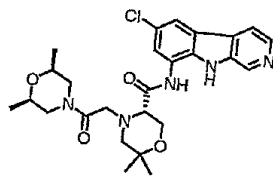
71



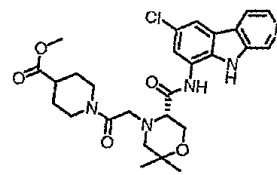
72



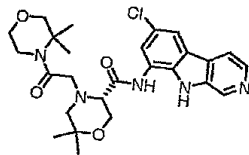
73



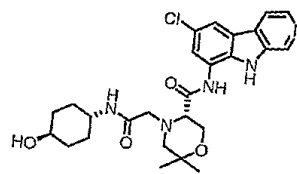
74



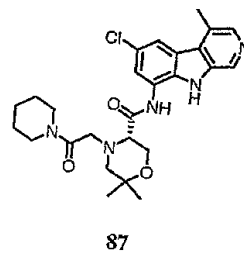
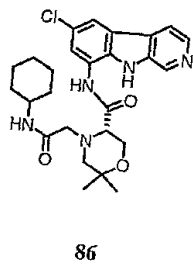
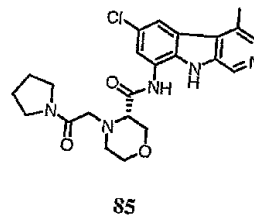
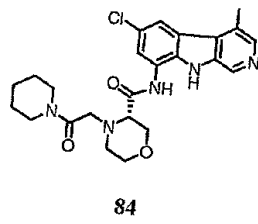
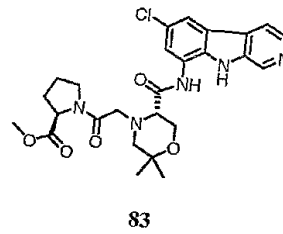
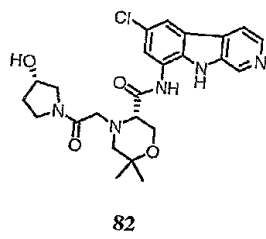
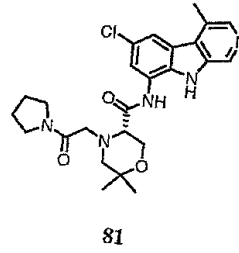
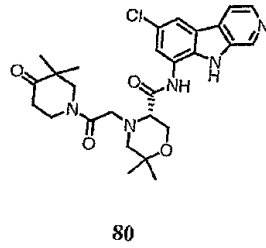
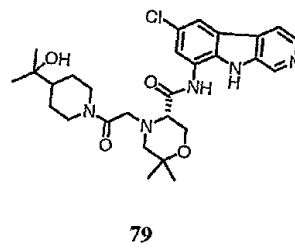
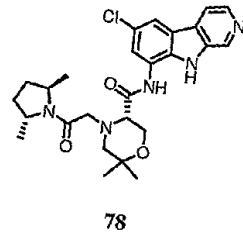
75

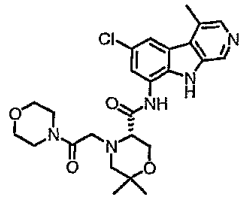


76

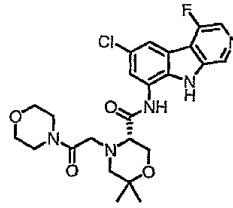


77

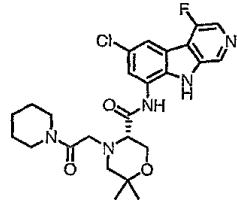




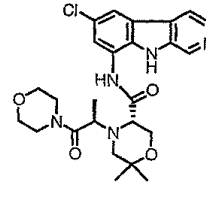
88



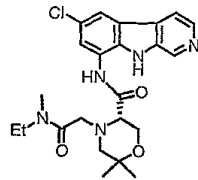
89



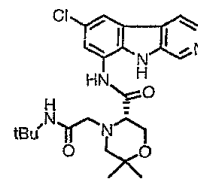
90



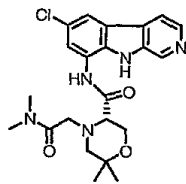
91



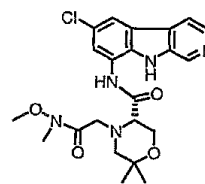
92



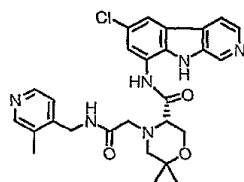
93



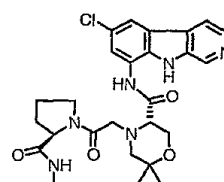
94



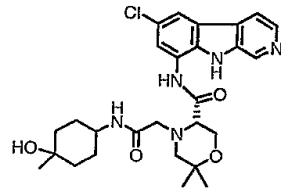
95



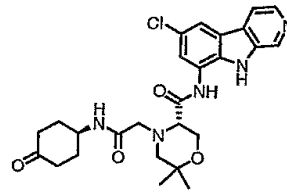
96



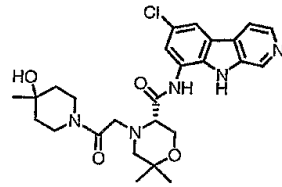
97



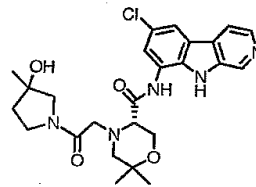
98



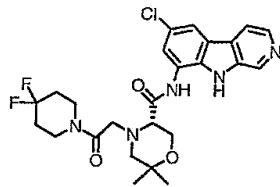
99



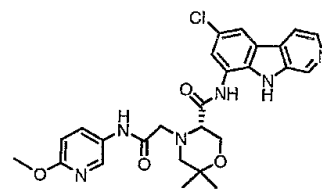
100



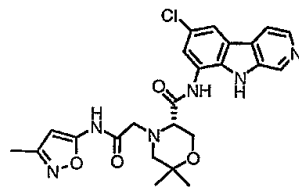
101



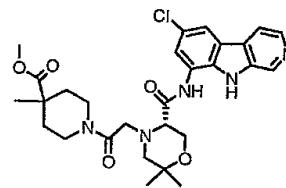
102



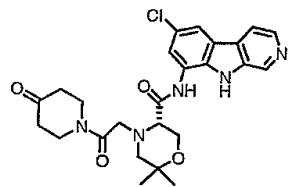
103



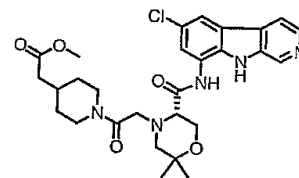
104



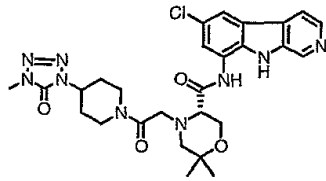
105



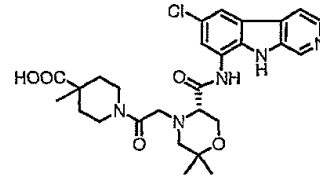
106



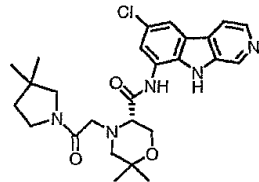
107



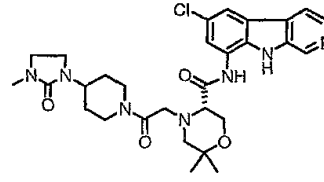
108



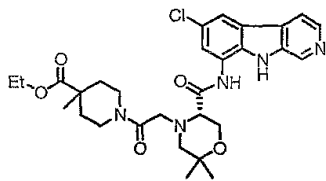
109



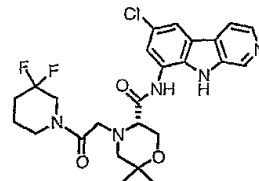
110



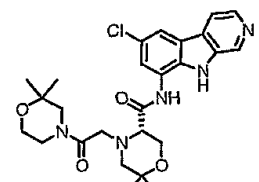
111



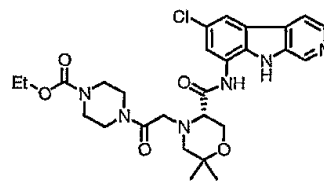
112



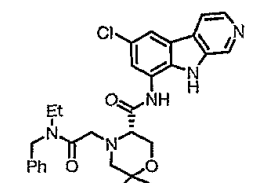
113



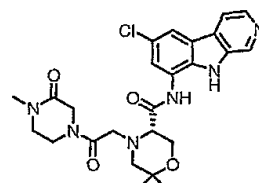
114



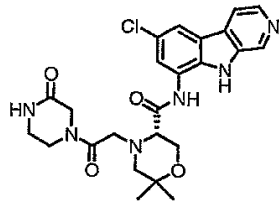
115



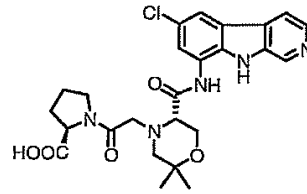
116



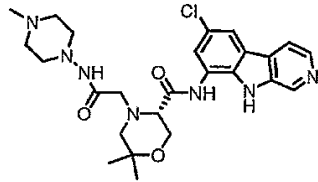
117



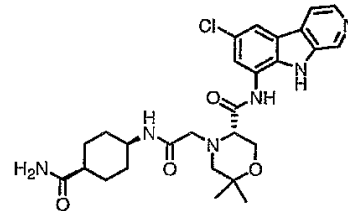
118



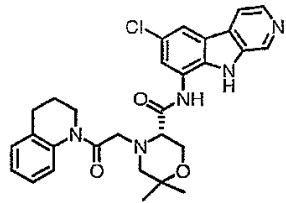
119



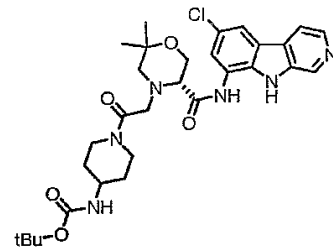
120



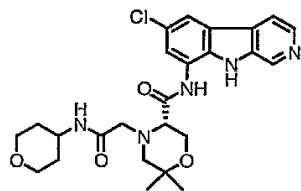
121



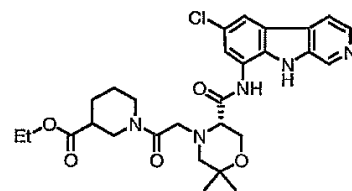
122



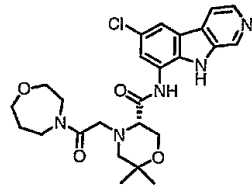
123



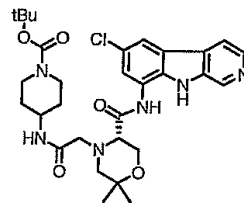
124



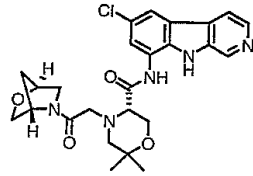
125



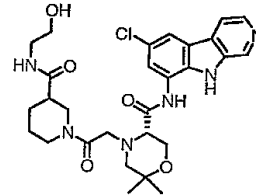
126



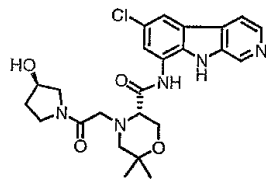
127



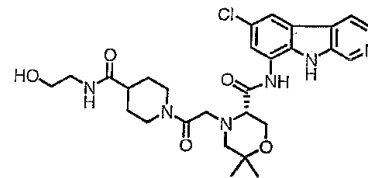
128



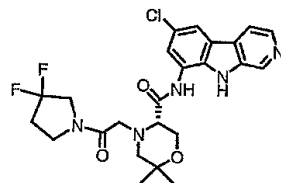
129



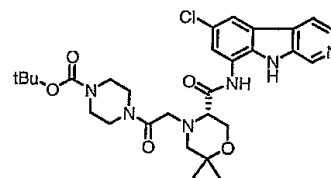
130



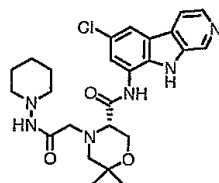
131



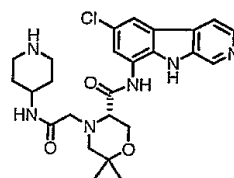
132



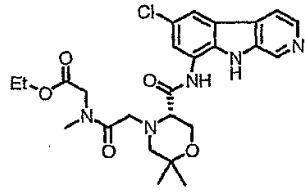
133



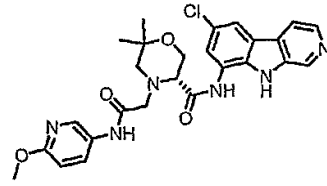
134



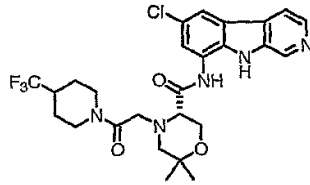
135



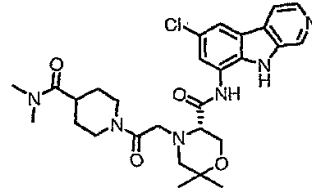
136



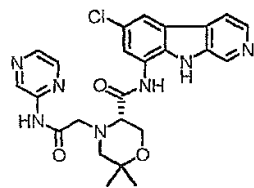
137



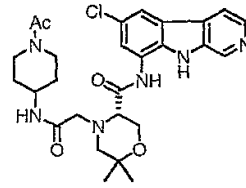
138



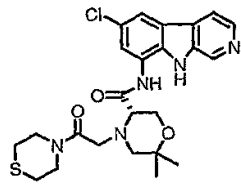
139



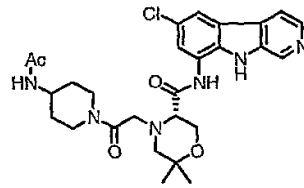
140



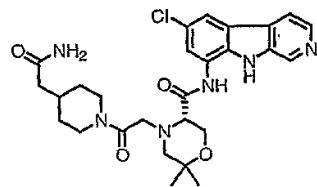
141



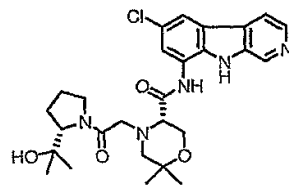
142



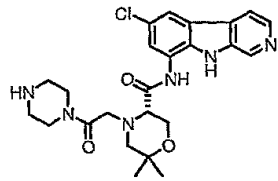
143



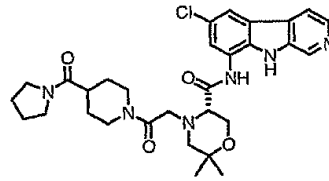
144



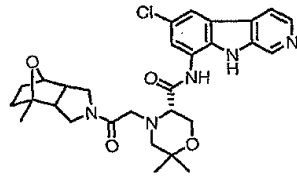
145



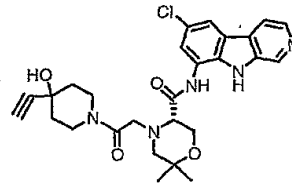
146



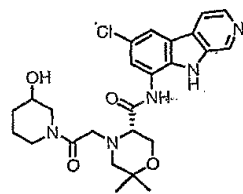
147



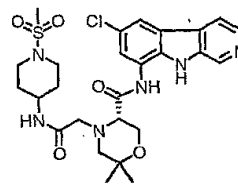
148



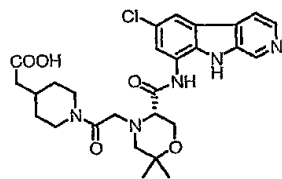
149



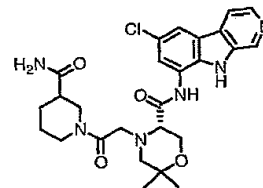
150



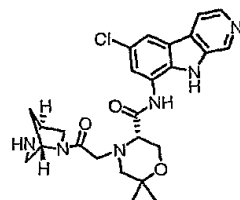
151



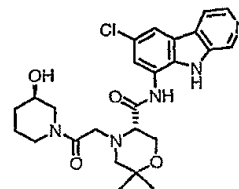
152



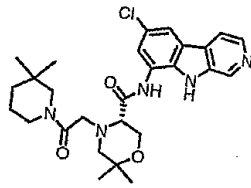
153



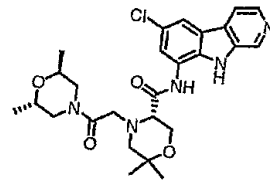
154



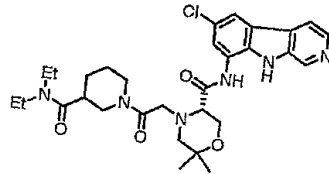
155



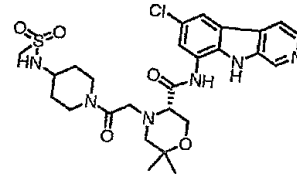
156



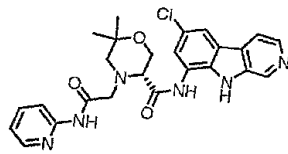
157



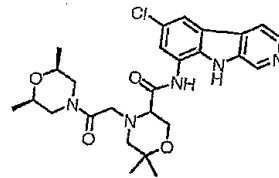
158



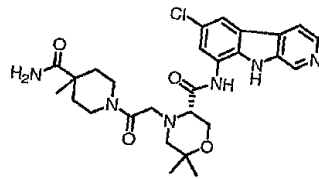
159



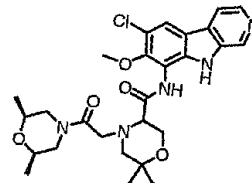
160



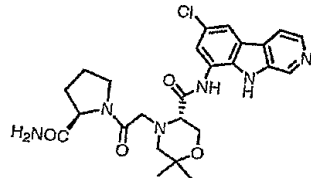
161



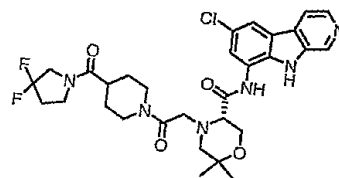
162



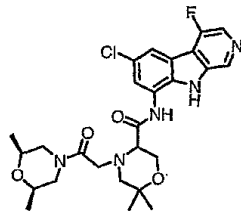
163



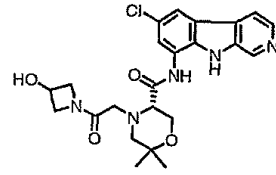
164



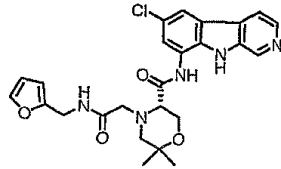
165



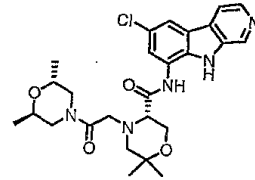
166



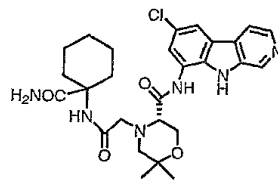
167



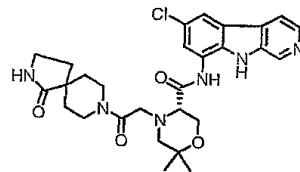
168



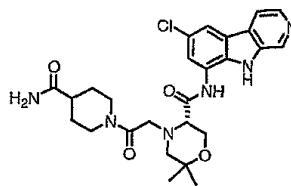
169



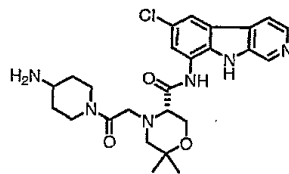
170



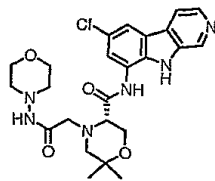
171



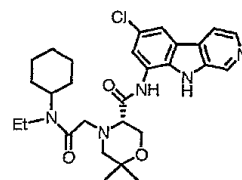
172



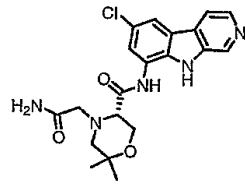
173



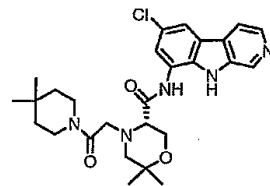
174



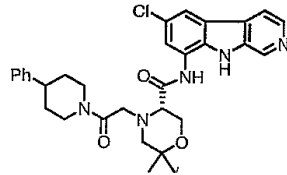
175



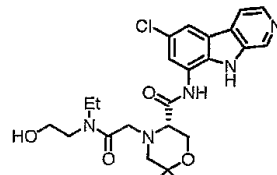
176



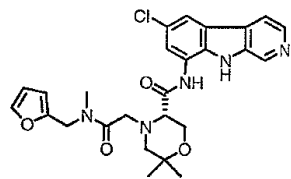
177



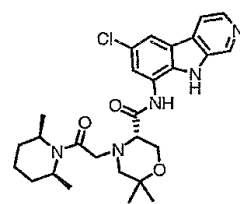
178



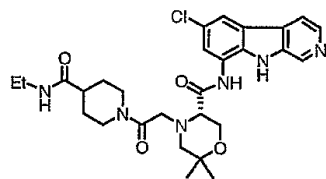
179



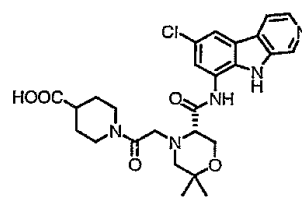
180



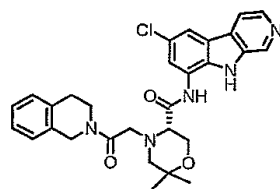
181



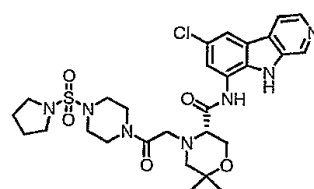
182



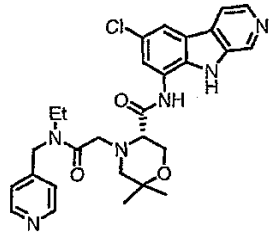
183



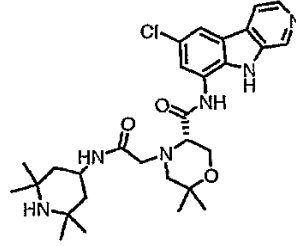
184



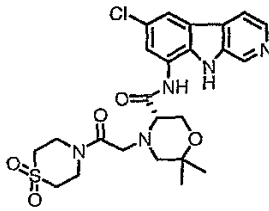
185



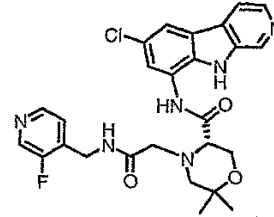
186



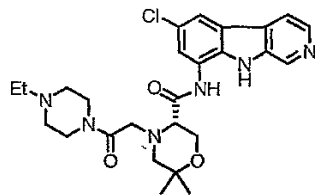
187



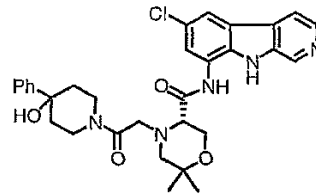
188



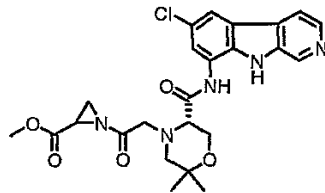
189



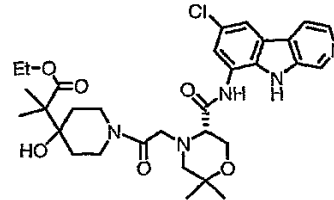
190



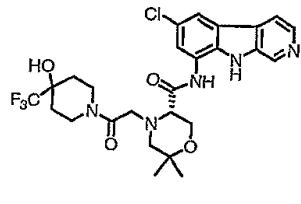
191



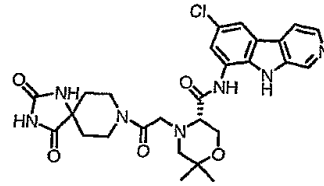
192



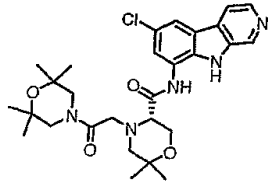
193



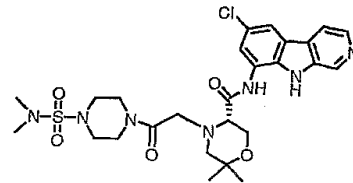
194



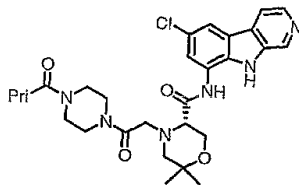
195



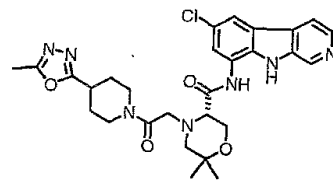
196



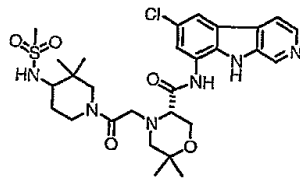
197



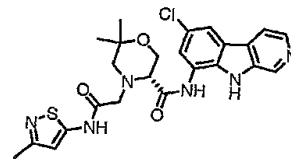
198



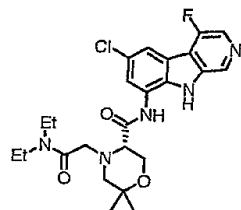
199



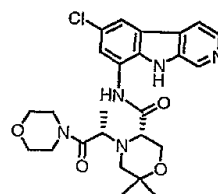
200



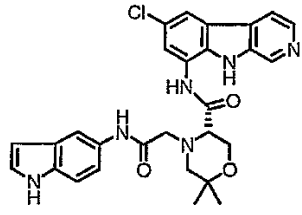
201



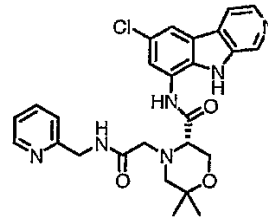
202



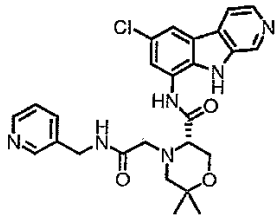
203



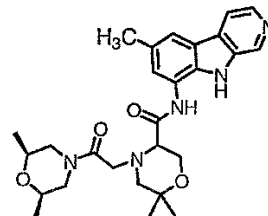
204



205



206



207

이들의 IκB 키나아제 억제 특성 및 그 밖의 약리학적 특성을 기초로 살펴보면, 화합물 실시예 번호 제 1 내지 30번, 제 39 내지 62번, 및 제 64 내지 206번이 바람직하다. 보다 바람직한 것은, 화합물 실시예 번호 제 1, 2, 7, 10, 11, 13, 16, 17, 19 내지 27, 39 내지 62, 64 내지 77, 79 내지 180, 182 내지 191, 193 내지 201 및 204 내지 207번이다.

#### 4. 용도, 제형 및 투여

##### 약제학적으로 허용되는 조성물

본 발명의 화합물은, 경구 용량 형태 및 주사 (정맥내, 근육내, 복막내, 피하 등)를 포함하는 다양한 경로에 의해 사람 또는 그 밖의 포유동물에게 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물을 함유하는 그 밖의 다수의 용량 형태는 하기 정의된 적합한 약제학적 부형제(또는 담체)를 이용하여 당업자에 의해 용이하게 제형될 수 있다.

약제학적으로 허용되는 부형제 (또는 담체)의 예, 및 다양한 조성물의 제조 방법은 그 내용이 본원에 참조로 포함되어 있는 문헌 [A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2000)]에서 확인할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 부형제 (또는 담체)에는 향미제, 약제학적 등급의 염료 또는 안료, 용매, 보조용매, 완충제, 계면활성제, 방부제, 감미제, 점도제, 충전제, 윤활제, 유동화제(glidant), 붕해제, 결합제 및 수지가 있다.

그 내용이 본원에 참조로 포함되어 있는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Ed., Mack Publishing Co., pp. 1288-1300 (1990)]에 기술된 것과 같은 통상적인 향미제가 사용될 수 있다. 본 발명의 약제 조성물은 일반적으로 약 0 내지 2%의 향미제를 함유한다.

그 내용이 본원에 참조로 포함되어 있는 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients, by the American Pharmaceutical Association & the Pharmaceutical Society of Great Britain, pp. 81-90 (1986)]에 기술된 것과 같은 통상적인 염료 및/또는 안료가 사용될 수 있다. 본 발명의 약제 조성물은 일반적으로 약 0 내지 2%의 염료 및/또는 안료를 함유한다.

본 발명의 약제 조성물은 일반적으로 약 0.1 내지 99.9중량%의 용매를 함유한다. 바람직한 용매는 물이다. 바람직한 보조 용매로는 에탄올, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등이 있다. 본 발명의 약제 조성물은 약 0 내지 50%의 보조 용매를 포함할 수 있다.

바람직한 완충제로는 아세트산, 붕산, 카르본산, 인산, 숙신산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 아세트산, 벤조산, 락트산, 글리세르산, 글루콘산, 글루타르산 및 글루탐산, 및 이들의 나트륨, 칼륨 및 암모늄 염이 있다. 특히 바람직한 완충제는 인산, 타르타르산, 시트르산 및 아세트산, 및 이들의 염이다. 본 발명의 약제 조성물은 일반적으로 약 0 내지 5%의 완충제를 함유한다.

바람직한 계면활성제로는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 모노알킬 에테르, 수트로오스 모노 에스테르 및 라놀린 에스테르 및 에테르, 알킬 술페이트 염 및 지방산의 나트륨, 칼륨 및 암모늄 염이 있다. 본 발명의 약제 조성물은 일반적으로 약 0 내지 2%의 계면활성제를 함유한다.

바람직한 보존제로는 페놀, 파라히드록시벤조산의 알킬 에스테르, o-페닐페놀 벤조산 및 이의 염, 붕산 및 이의 염, 소르브산 및 이의 염, 클로로부탄올, 벤질 알코올, 트리메로살, 페닐수은 아세테이트 및 니트레이트, 니트로메르솔, 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 메틸 파라벤 및 프로필 파라벤이 있다. 특히 바람직한 보존제는 벤조산의 염, 세틸 피리디늄 클로라이드, 메틸 파라벤 및 프로필 파라벤이다. 본 발명의 약제 조성물은 일반적으로 약 0 내지 2%의 보존제를 함유한다.

바람직한 감미료로는 수크로오스, 글루코오스, 사카린, 소르비톨, 만니톨 및 아스파르탐이 있다. 특히 바람직한 감미료는 수크로오스 및 사카린이다. 본 발명의 약제 조성물은 일반적으로 약 0 내지 5%의 감미료를 함유한다.

바람직한 점성제로는 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰루오스, 히드록시프로필-메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 나트륨 알기네이트, 카르보머, 포비돈, 아카시아, 구아르 검, 크산탄 검 및 트라가칸트가 있다. 특히 바람직한 점성제는 메틸셀룰루오스, 카르보머, 크산탄 검, 구아르 검, 포비돈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 및 마그네슘 알루미늄 실리케이트이다. 본 발명의 약제 조성물은 일반적으로 약 0 내지 5%의 점성제를 함유한다.

바람직한 충전제로는 락토오스, 만니톨, 소르비톨, 3염기 칼슘 포스페이트, 2염기 칼슘 포스페이트, 압축성 당류, 전분, 칼슘 술페이트, 텍스트로 및 미세결정성 셀룰로오스가 있다. 본 발명의 약제 조성물은 일반적으로 약 0 내지 75%의 충전제를 함유한다.

바람직한 윤활제/글리단트(glidant)로는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 탈크가 있다. 본 발명의 약제 조성물은 약 0 내지 7%, 바람직하게는 약 1 내지 5%의 윤활제/글리단트를 함유한다.

바람직한 붕괴제로는 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈 및 크로스카르멜로스 나트륨 및 미세결정성 셀룰로오스가 있다. 본 발명의 약제 조성물은 일반적으로 약 0 내지 20%, 바람직하게는 약 4 내지 15%의 붕괴제를 함유한다.

바람직한 결합제로는 아카시아, 트라가칸트, 히드록시프로필셀룰로오스, 미리 젤라틴화된 전분, 젤라틴, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 수크로오스 및 소르비톨과 같은 당류 용액, 및 에틸셀룰로오스가 있다. 본 발명의 약제 조성물은 일반적으로 약 0 내지 12%, 바람직하게는 약 1 내지 10%의 결합제를 함유한다.

숙련된 제형업자에게 공지된 추가의 작용제가 단일 투여 형태를 생성하기 위해 본 발명의 화합물과 조합될 수 있다. 대안적으로, 추가의 작용제는 다중 투여 형태의 일부로서 포유동물에게 별도로 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물을 함유하는 약제 조성물을 제조하기 위한 불활성의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태의 조제물로는 분말, 정제, 분산가능한 과립, 캡슐, 교감 및 좌제가 있다. 일반적으로, 분말 및 정제가 약 5 내지 95 중량%의 활성 성분으로 구성될 수 있다. 적합한 고체 담체가 당 분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 마그네슘 카르보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당류 및 락토오스이다. 정제, 분말, 교감 및 캡슐은 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로서 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예 및 다양한 조성물의 제조 방법이 문헌

[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Ed., Mack Publishing Co. (1990)]에서 발견될 수 있다.

액체 형태의 조제물로는 용액, 현탁액 및 에멀전이 있다. 일반적인 액체 형태 조제물은 비경구적 주사 또는 경구 용액, 현탁액 및 에멀전용의 감미료 및 불투명화제의 첨가를 위한 물 및 물-프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 액체 형태의 조제물은 또한 비내 투여를 위한 용액을 포함할 수 있다.

흡입에 적합한 에어로졸 조제물은 용액 및 분말 형태의 고체를 포함하고, 이것은 압축된 불활성 기체 (예컨대, 질소)와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 조합될 수 있다.

또한 사용 직전에 경구 또는 비경구 투여를 위해 액체 형태 조제물로 전환될 수 있는 고체 형태의 조제물도 포함된다. 상기 액체 형태는 용액, 현탁액 및 에멀전을 포함한다.

본 발명의 화합물은 또한 경피적으로 전달될 수 있다. 경피적 조성물은 크림, 로션, 에어로졸 및 에멀전의 형태를 지닐 수 있고, 이것은 매트릭스의 경피 패치 또는 이 목적을 위해 당 분야에 통상적인 저장소 유형에 포함될 수 있다.

본 발명의 화합물을 투여하기 바람직한 방식은 경구적인 것이다. 바람직하게는 약제 조제물이 단위 용량 형태로 존재한다. 이러한 형태에서, 조제물은 적합한 양의 활성 성분, 예를 들어 요망되는 목적을 달성하기 위한 유효량의 활성 성분을 함유하는 적합한 크기의 단위 용량으로 세분된다.

조제물의 단위 용량에서 활성 성분(화합물)의 양은 다양하거나 특정 적용에 따라 약 0.01 내지 4,000 mg, 바람직하게는 약 0.01 내지 1,000 mg, 보다 바람직하게는 약 0.01 내지 500 mg, 및 심지어 보다 바람직하게는 약 0.01 내지 250 mg으로 조정될 수 있다. 경구 투여를 위해 통상적으로 추천되는 매일의 투여 섭생은 1회 내지 4회로 분할된 용량으로 일반적으로 약 0.02 내지 2,000 mg/일의 범위일 것이다. 편의상, 매일의 총 투여량을 분할하여 하루 동안 요구에 따라 일부분씩을 투여할 수 있다. 통상적으로 본 발명의 약제 조성물은 하루 동안 약 1 내지 5회로 투여되거나, 대안적으로 연속적으로 주입될 것이다. 상기 투여는 만성 또는 급성 치료를 위해 사용될 수 있다. 단일 투여 형태를 생성하기 위해 부형제 또는 담체 재료와 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 통상적인 조제물은 일반적으로 약 5 내지 95%의 활성 화합물 (w/w)을 함유할 것이다. 바람직하게는, 상기 조제물이 약 20 내지 80 중량%의 활성 화합물을 함유할 것이다.

본 발명의 화합물과 함께 사용되는 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체는 투여량과 관련하여 실질적인 양을 제공하기에 충분한 농도로 사용된다. 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체는 합하여 본 발명의 약제 조성물의 약 0.1 99.9 중량%, 바람직하게는 약 20 내지 80 중량%를 구성할 수 있다.

환자의 질환을 호전시키기 위해, 가능한 경우 본 발명의 화합물, 조성물 또는 조합물의 유지 용량을 투여할 수 있다. 후속하여, 증상에 대한 함수로서 투여 용량 또는 빈도, 또는 둘 모두를 호전된 질환이 유지되는 수준으로 감소시킬 수 있다. 증상이 요망되는 수준으로 완회되면 치료를 중단하여야 한다. 그러나, 환자는 질병 증상의 여하한 재발에 대하여 장기간에 걸쳐 간헐적인 치료를 요구한다.

임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 섭생은 다양할 수 있고 사용되는 특정 화합물의 활성, 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 배출률, 특정 약물 조합물, 치료되는 증상의 중증도 및 경과, 치료되는 질환에 대한 환자의 기질 및 치료하는 의사의 판단을 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 특정 상황에서 적당한 투여 섭생의 결정은 당 분야의 기술내에 있다. 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여량 및 투여 빈도는 상기 언급된 인자에 근거하여 주치 임상사의 판단에 따라 조절될 수 있다. 당업자는 상기 언급된 것 보다 낮거나 높은 용량이 요구될 수 있음을 이해할 것이다.

본 발명의 화합물은 다양한 질병, 증상 및 질환, 특히 현존하는 염증성 또는 면역 관련 질병, 증상 및 질환에 대하여 투여시 적당한 개시 시간 및 투여 후 적당한 지속시간을 포함하는 유효한 치료를 제공하는 것으로 이해된다. 음식, 식이, 기존의 건강 상태, 알코올 및 다른 전신적 건강 상태가 투여 후 작용하는 본 발명의 약물의 지연 시간을 길게할 수 있으나, 최적 투여량은 적합한 시간 범위내에서 적합한 시간 동안 유효한 약물 치료를 초래할 것으로 이해된다.

본원에서 사용되는 용어 "유효량"은 요망되는 치료학적 효과, 예를 들어 IKK-2 억제제를 나타내고/내거나 염증 질병 또는 질환의 강도를 경감시키고/시키거나 암의 강도를 경감시키는 본 발명의 화합물, 조성물, 약제 또는 다른 활성 성분의 양을 기술하는 것으로 의미된다.

본 발명의 화합물은 비용매화된 형태 뿐 아니라, 수화된 형태를 포함하는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매로 용매화된 형태는 본 발명의 목적을 위해 비용매화된 형태와 동등하다.

본 발명의 화합물은 유기산 및 무기산과 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 염 형성을 위해 적합한 산의 예로는 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 말론산, 살리실산, 말산, 푸마르산, 숙신산, 아스코르브산, 말레산, 메탄술폰산 및 기타 광산 및 카복실산이 당업자에게 널리 공지되어 있다. 염은 통상적인 방식으로 유리 염기 형태를 충분한 양의 요망되는 산과 접촉시켜 염을 생성시킴에 의해 제조된다. 유리 염기 산은 염을 회석된 수성 수산화나트륨, 탄산칼륨, 암모니아 또는 중탄산나트륨과 같은 적합한 회석된 염기 수용액으로 처리함에 의해 생성될 수 있다. 유리 염기 형태는 극성 용매에서의 용해성과 같은 특정 물리적 성질에서 이의 개별적인 염 형태와 다소 상이할 수 있으나, 염은 달리 본 발명의 목적을 위한 이의 개별적인 유리 염기 형태와 동등하다.

약리적 특성으로 인해 본 발명에 따른 화합물은 IkB 키나아제의 증가된 활성을 동반하는 질병, 질환 및 증상의 예방 조치 및 치료에 적합하다. 예를 들어, 이들로는 관절염증(예컨대, 류마티스 관절염(RA), 강직척추염, 통풍관절염, 외상관절염, 풍진관절염, 건선관절염, 골관절염, 및 다른 관절염 질환), 급성 유행막염, 결핵, 죽상경화증, 근육변성, 악액질, 레이터(Reiter's) 증후군, 내독소혈증, 패혈증, 패혈쇼크, 내독성 쇼크, 그람 네거티브 패혈증, 통풍, 독성 쇼크 증후군, 폐염증 질환(예컨대, 천식, 급성 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄 폐질환, 규소폐증, 폐사르코이드증 등), 뼈 재흡수 질환, 재관류 손상, 암종증, 백혈병, 육종, 림프절 종양, 피부 암종증, 림프종, 아토피시스, 이식대숙주 반응, 이식대숙주 질병(GVHD), 동종이식 거부 및 나병이 있다.

추가로, 본 발명의 화합물은 면역 관련 질병, 증상 및 질환, 예를 들어 바이러스 감염(예컨대, HIV, 시토크갈로바이러스(CMV), 인플루엔자, 아데노바이러스, 바이러스의 헤르페스군 등), 기생충 감염(예컨대, 뇌 말라리아와 같은 말라리아), 및 효모 및 진균 감염(예컨대, 진균성 수막염)과 같은 감염을 치료하는데 이용될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 감염으로 인한 열 및 근육통, 후천성 면역결핍증(AIDS), AIDS 관련 합병증(ARC), 감염 또는 악성종양에 대한 이차적인 악액질, AIDS 또는 암에 대한 이차적인 악액질, 켈로이드 및 흉터 조직 형성, 피레시스(pyresis), 당뇨병 및 염증성 장 질환(IBD)(예컨대, 크론병 및 궤양결장염)을 치료하는데 유용할 수 있다. 또한 본 발명의 화합물은 다발성 경화증(MS), 허혈성 뇌 손상, 예컨대 뇌경색(뇌졸중) 및 두부 손상과 같이 TNF- $\alpha$ 의 과발현의 영향을 받는 뇌 질환 또는 뇌 손상의 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물은 또한 건선, 알츠하이머병, 암종 질환(세포독성 치료법의 강화 작용), 심근경색증, 만성 폐쇄 폐질환(COPD) 및 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)의 치료에 유용하다.

일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 암, 특히 IKK 활성이 비정상적으로 높은 암을 치료하는데 유용하다. 치료될 수 있는 암의 유형으로는 확산된 거대 B-세포, 일차 세로칸 B-세포, 및 외투 세포와 같은 림프종; 다발골수종; 골용해성 골전이; 두경부 편평 세포암; 전립선암; 췌장암 및 비소세포 폐암이 있다. 일 구체예에서, 화합물은 ABC 림프종에 유용하다. 암을 치료하기 위하여 화합물은 단일 작용제로서 사용되거나 암을 치료하는데 유용한 것으로 공지된 다른 작용제와 조합하여 사용될 수 있다. 상기 다른 작용제의 예로는 보르테오미브; 카페시타빈; 겐시타빈; 이리노테칸; 플루다라빈; 5-플루오로우리실 또는 5-플루오로우리실/루코보린; 예컨대 파슬리탁셀 및 도세탁셀을 포함하는 타산; 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴을 포함하는 백금 작용제; 예컨대 독소루비신 및 폐길화된(pegylated) 리포솜 독소루비신을 포함하는 안트라시클린; 미토크산트론; 텍사메타손; 빈크리스틴; 에토포시드; 프레드니손; 탈리도미드; 헤르셉틴; 테모졸로미드; 및 멜팔란, 클로람부실 및 시클로포스파미드와 같은 알킬화제가 있다.

화학식 (I)의 화합물은 염증성 및 면역 관련 질병, 질환 및 증상, 보다 특히 RA, 천식, IBD, 건선, COPD 및 MS와 같은 염증성 질병, 질환 및 증상을 치료하는데 특히 유용하다. 본 발명의 화합물이 NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , 및 IKK가 활성을 조절하는 것으로 공지된 경로의 다른 효소들과 관련된 질병, 질환 또는 증상을 치료하는데 유용하다는 것이 이해될 것이다.

또한 본 발명의 화합물은 신규한 뼈 형성의 감소 또는 뼈 재흡수의 증가 또는 둘 모두의 결과로서 뼈의 결핍 또는 결함이 존재하는 뼈와 관련된 질병, 증상 또는 질환을 치료하는데 유용하다. 특정 예로는 골다공증, 치주병, 골수염, 류마티스 관절염, 무균성 관절 약화 및 골용해 손상(통상적으로 암과 관련됨)이 있다. 관절의 염증을 특징으로 하는 류마티스 관절염이 또한 연골 및 뼈의 파괴와 관련이 있다는 것이 공지되어 있다. 또한, IKK 억제제가 콜라겐 유도된 관절염의 무린 모델에서 연골 및 뼈 손실을 억제하는 것이 보고되었다. 참조 문헌[McIntyre et al., *Arthritis & Rheumatism* (2003), 48(9), 2652-2659].

골다공증은 뼈 질량이 감소하는 다수의 개별적인 질환에 적용되는 광범한 용어이다. 이것은 일차 골다공증(예컨대, 폐경 후, 노인 골다공증 및 소아 골다공증) 및 이차 골다공증을 포함한다. 이차 골다공증의 예로는 만성 질환(예컨대, 만성 신장병, 간 기능부족, 위장관 흡수장애, 만성 부동증 및 만성 염증성 질병, 예로는 류마티스 관절염, 골관절염, 치주병 및 무균성 인공 관절 약화가 있음), 내분비 기능장애 관련 질병(예컨대, 당뇨병, 갑상샘과다증, 부갑상샘항진증, 생식샘저하증, 뇌하수체저하증), 약물 및 물질 관련 증상(예컨대, 겔질스테로이드, 헤파린, 항경련제, 알코올 및 면역억제제), 및 혈액학적 질환(예컨대, 전이 질병, 골수종, 백혈병, 가우처(gaucher's) 질병 및 빈혈)과 관련된 것들이 있을 것이다. IkB를 직접 억제

하거나 NF- $\kappa$ B 경로를 간접적으로 억제하는 것이 골다공증 및 골관절염의 치료에 유용하다는 것이 보고되었다. 참조, 예를 들어 PCT 출원 WO 2003104219호, WO 2003103658호, WO 2003029242호, WO 2003065972호, 및 WO 9965495호. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 환자에서 뼈 손실을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 또한 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하여, 환자에서 뼈 형성을 생성시키는 방법이 제공된다.

본 발명의 또다른 구체예는 소정량의 제 1항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 IKK 촉매 활성 및/또는 I $\kappa$ B 인산화를 억제하는데 효과적이어서 NF- $\kappa$ B 의존성 유전자 발현의 활성화를 억제하는 이의 약제 조성물을 이들을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하여, IKK 촉매 활성 및/또는 I $\kappa$ B 인산화의 억제와 관련된 NF- $\kappa$ B 의존성 유전자 발현의 활성화를 억제하는 방법을 제공한다.

본 발명의 일 구체예에서, 소정량의 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 염증성 또는 면역 관련 생리학적 질환, 증상 또는 질병을 치료하는데 효과적인 이의 약제 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 치료를 필요로 하는 환자에서 염증성 또는 면역 관련 생리학적 질환, 증상 또는 질병을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 바람직하게는, 염증성 질환, 질환 또는 증상이 류마티스 관절염, 천식, 건선, 건선 관절염, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 염증성 장 질환 또는 다발성 경화증이다.

본 발명의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 소정량의 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 약제 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 치료를 필요로 하는 환자에서 낭포성 섬유증을 치료하는 방법이 제공된다.

본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 본 발명의 화합물을 제조하는 방법, 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제로부터 약제 조성물을 제조하는 방법, 및 하나 이상의 본 발명의 화합물을 이용하여 다양한 질환, 증상 및 질병, 특히 현존하는 염증성 또는 면역 관련 질환, 증상 및 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 중성 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 제형화될 수 있고 생성된 조성물은 다양한 질환, 증상 및 질병을 치료하기 위해 영장류, 예컨대 침팬지 및 사람 (예컨대, 남성과 여성) 및 동물 (예컨대, 개, 고양이, 소, 말 등)과 같은 포유동물에게 생체내 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 다양한 질환, 증상 및 질병을 치료하는데 유용한 약제를 제조하는데 이용될 수 있다.

하나 이상의 본 발명의 화합물이 질환, 질병 또는 증상을 치료하기 위한 단일치료법의 적용에서 사용될 수 있으나, 이들은 또한 조합 치료법으로 사용될 수 있는데, 이 때 본 발명의 화합물 또는 조성물 (치료제)의 사용은 동일하고/거나 다른 유형의 질환, 증상 및 질병을 치료하기 위한 하나 이상의 다른 치료제의 사용과 조합된다. 조합 치료법은 치료제들을 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 대안적으로, 치료제는 환자에게 투여되는 하나의 조성물에 조합될 수 있다.

일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 IKK의 다른 억제제, NF- $\kappa$ B 및 TNF- $\alpha$  관련 질환을 치료하는데 유용한 다른 약제, 및 다른 질환, 증상 및 질병을 치료하는데 유용한 작용제와 같은 다른 치료제들과 조합하여 사용된다. 특히, 세포 주기 또는 미토콘드리아 기능을 붕괴시키는 작용제와 같은 아포토시스를 유도하는 작용제가 본 발명의 IKK 억제제와의 조합에 유용하다. IKK 억제제와 조합되는 작용제의 예로는 항증식제 (예컨대, 메토타렉세이트) 및 본원에 그 전체가 포함된 미국 특허 출원 공개 제 US2003/0022898호 (p 14, para. [0173-0174])에 개시된 작용제가 있다. 몇몇 구체예에서, 본 발명의 화합물은 세포독성제, 방사선치료제 및 면역치료제로 구성된 군으로부터 선택된 치료제와 함께 투여된다. 본 발명의 IKK 억제제와 함께 사용되기에 적합한 세포독성제의 비제한적인 예로는 카페스티빈; 겐시타빈; 이리노테칸; 플루다라빈; 5-플루오로우라실 또는 5-플루오로우라실/루코보린; 예컨대 과솔리탁셀 및 도데탁셀을 포함하는 탁산; 예컨대 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴을 포함하는 백금 작용제; 예컨대 독소루비신 및 폐길화된 리포솜 독소루비신을 포함하는 안트라시클린; 미토크산트론; 텍사메타손; 빈크리스틴; 에토포시드; 프레드니손; 탈리도미드; 헤르셉틴; 테모졸로미드; 및 멜팔란, 클로람부실 및 시클로포스파미드와 같은 알킬화제가 있다. 본 발명의 범위내에서 다른 조합물이 생성될 수 있는 것으로 이해된다.

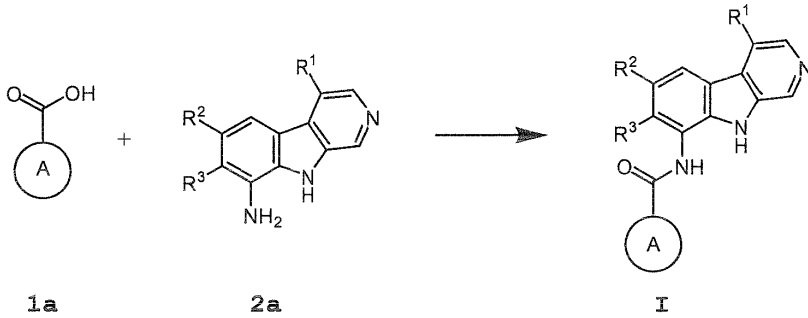
본 발명의 다른 양태는 생물학적 샘플 또는 환자에게서 IKK 활성을 억제하는 것에 관한 것으로, 이러한 방법은 상기 생물학적 샘플과 화학식 (I)의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하거나, 이들을 접촉시킴을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "생물학적 샘플"은 일반적으로 생체내, 시험관내 및 생체의 물질을 포함하며, 또한 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유류로부터 수득된 생체검사된 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 정액, 눈물, 또는 기타 체액 또는 이의 추출물을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

또한 본 발명의 또다른 측면은 단일 패키지에 분리된 용기를 포함하는 키트를 제공하는 것이고, 이 때 본 발명의 약제 화합물, 조성물 및/또는 이의 염은 IκB 키나아제가 기능하는 질병, 증상 및 질환을 치료하기 위해 약제학적으로 허용되는 담체와 조합하여 사용된다.

**5. 일반적인 합성 방법:**

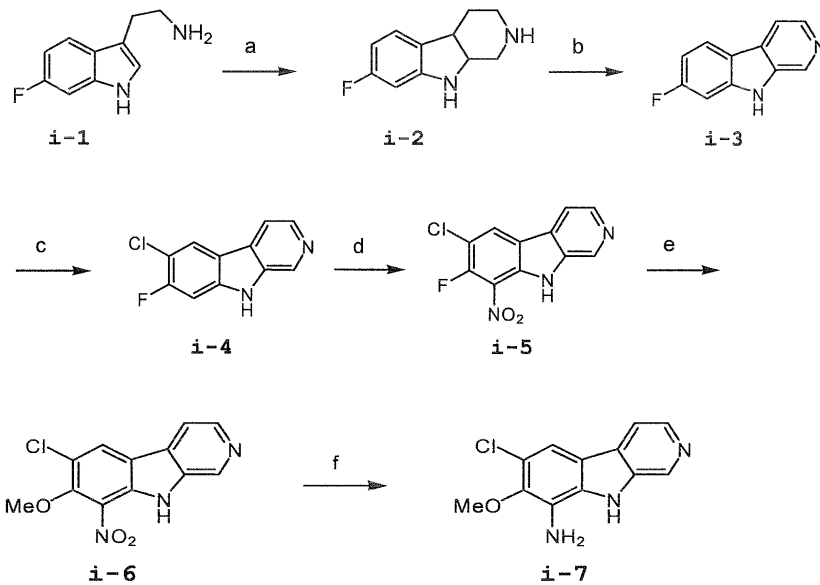
본 발명의 화합물은 하기 일반적인 반응식으로 예시된 대로, 하기 제시된 제조 실시예를 참조로 하여 유사한 화합물을 위한 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

반응식 I



상기 반응식 I은 화학식 (I)의 화합물을 수득하기 위한 일반적인 경로를 나타낸다. 고리 A 카르복실산(1a)을 요망되는 아미노 베타-카르볼린(2a)과 커플링하여 화합물(I)을 제공할 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용한 많은 (1a) 중간체가 공지된 출발 재료 및 화학적 방법으로부터, 특히 본원에서 상세하게 기술된 합성 실시예에 비추어 용이하게 이용될 수 있다. 반응식 II-IV는 다양한 β-카르볼린 중간체 (2a)를 제조하기 위한 경로를 기술한다.

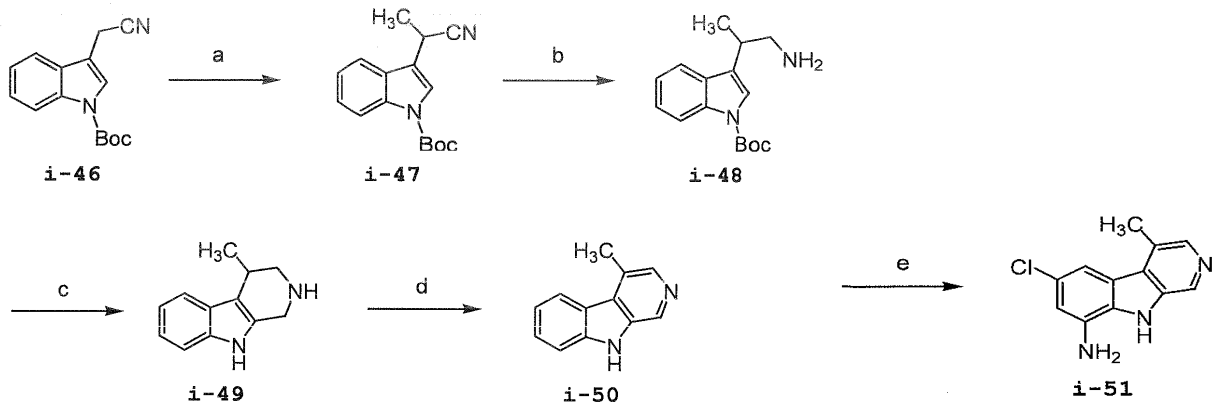
반응식 II



단계: (a) (i) HCOCO<sub>2</sub>H (II) HCl (b) Pd/C (c) NCS (d) NaNO<sub>2</sub> (e) NaOMe (f) Pt/H<sub>2</sub>

상기 반응식 II는 R<sup>1</sup>이 수소이고, R<sup>2</sup>가 클로로이며, R<sup>3</sup>가 알콕시인 베타-카르볼린 부분을 제조하는 경로를 나타낸다. R<sup>3</sup>가 메톡시인 반응식이 예시되나, 당업자는 R<sup>3</sup>가 다른 알콕시기인 베타-카르볼린이 단계 (e)에서 NaOMe를 다른 나트륨 또는 금속 알콕시드로 대체함에 의해 수득될 수 있음을 이해할 것이다.

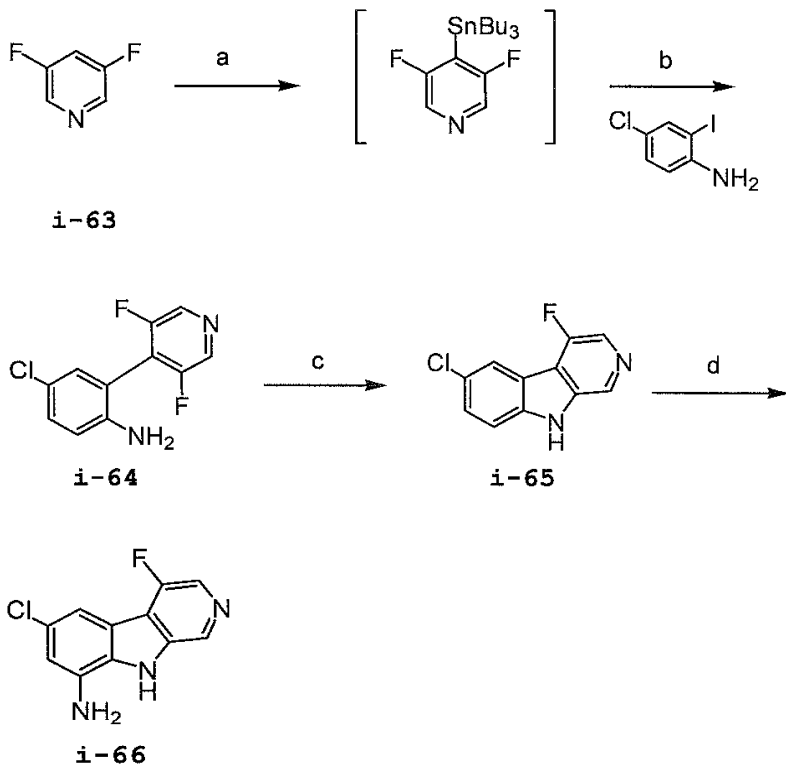
반응식 III



단계 : (a) NaHMDS, MeI (b) H<sub>2</sub>, 레이니 니켈, PtO (c) i. TFA ii. CHOCO<sub>2</sub>H iii. HCl (d) Pd/C, 크실렌, 160 °C (e) i. NCS, 1N HCl ii. NaNO<sub>2</sub>, TFA iii. H<sub>2</sub>, Pt

상기 반응식(III)은 R<sup>1</sup>이 메틸과 같은 알킬이고, R<sup>2</sup>가 클로로와 같은 할로이고 R<sup>3</sup>가 수소인 베타-카르볼린 중간체를 제조하는 방법을 나타낸다. 당업자는 메틸 이외의 알킬기인 R<sup>1</sup> 또는 클로로 이외의 할로기인 R<sup>2</sup>를 획득하기 위해 상기 반응식이 변형될 수 있음을 이해할 것이다.

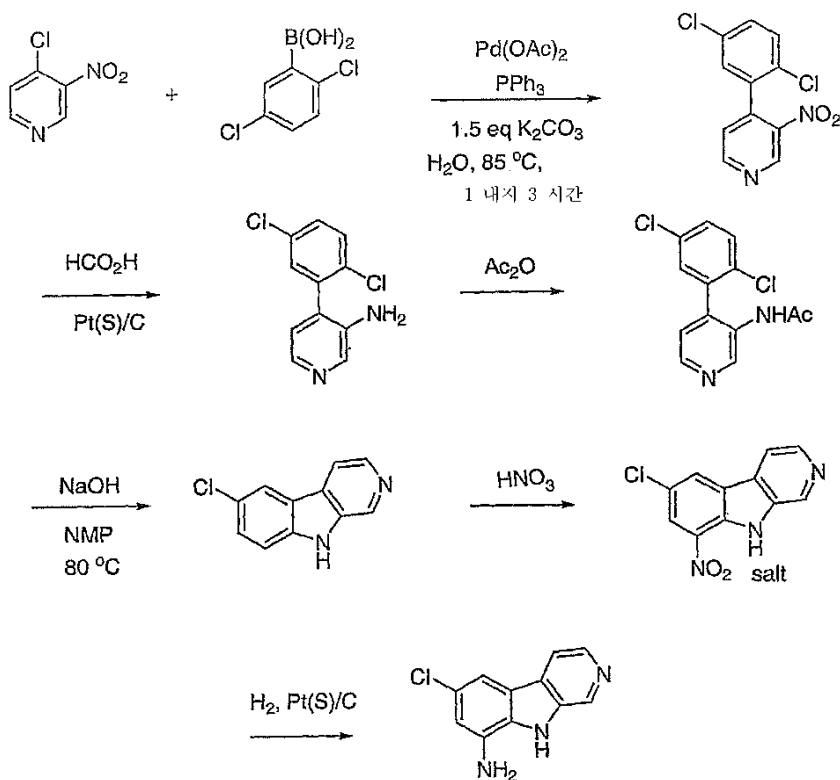
반응식 IV



단계 : (a) i. LDA, THF, -78C, ii. SnBu<sub>3</sub>Cl (b) 5% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10% CuI, DMF, 밤새 환류 (c) 3당량 NHMDS, THF, 밤새 실온 (d) i. TFA/NaNO<sub>2</sub>, ii. 포화된 NaHCO<sub>3</sub>, iii. 5% Pt(S), NH<sub>4</sub>O<sub>2</sub>CH

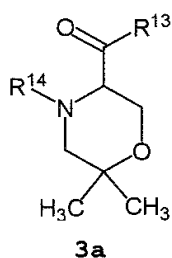
상기 반응식(IV)은 R<sup>1</sup>이 플루오로이고, R<sup>2</sup>가 클로로이고 R<sup>3</sup>가 수소인 베타-카르볼린 중간체를 제조하는 방법을 나타낸다. 기타 중간체의 제조에 대해 이러한 반응식이 손쉬운 변형이 허락되는 것이 인식될 것이다. 예를들어, 또 다른 R<sup>2</sup>기는 4-위치에서 단계 (b)의 4-클로로-2-요오도아닐린을 클로로 이외의 치환기를 지니는 2-요오도아닐린로 대체함으로써 도입될 수 있다.

반응식 IV-A



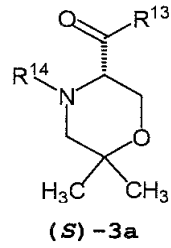
상기 반응식 IV-A는 R<sub>1</sub>이 수소이고, R<sub>2</sub>가 클로로이고, R<sub>3</sub>가 수소인 베타-카르볼린 중간체를 제조하기 위한 다른 경로를 나타낸 것이다. 이러한 반응식의 개질이 다른 중간체를 제조할 것이라는 것은 자명할 것이다.

하기 화학식(III)-A-aa의 화합물을 제조하기 위해 특히 유용한 중간체는 중간체 **3a**이다:



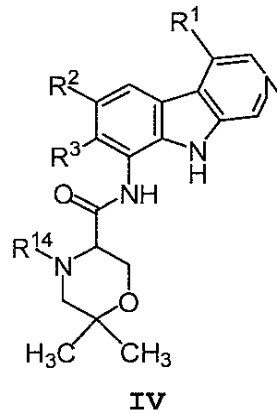
여기서, R<sup>13</sup>은 할로, OH, OR<sup>15</sup>, 또는 카르복실산 보호기이고; R<sup>14</sup>은 아미노 보호기, 수소 또는 상기에 정의한 바와 같은 -W-G이고; R<sup>15</sup>은 유기 라디칼이다. 아미노 보호기는 당 분야에 널리 공지되어 있다. 적절한 아미노 보호기의 예는 t-부톡시카르보닐(t-BOC)과 같은 알콕시카르보닐기 및 벤질 및 파라-메톡시벤질과 같은 벤질기를 포함한다. 모르폴린 고리의 3-위치에서의 카르복실산기는 임의의 적절한 에스테르기, 예컨대 단순한 알킬 또는 아릴 에스테르, 예컨대 메틸, 에틸, 벤질, 또는 펜타플루오로페닐 에스테르와 같이 보호될 수 있다. 한 구체예에서, R<sup>14</sup>은 -W-G이고 R<sup>13</sup>은 -OH, 할로, 또는 카르복실산 보호기이다. 다양한 보호기가 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, 1999, published by John Wiley and Sons.]에 상세히 기재되어 있다.

중간체 **3a**의 바람직한 거울상 이성질체는 (*S*)-**3a**이다:



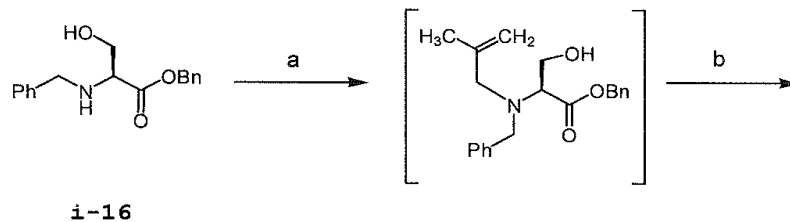
여기서, R<sup>13</sup> 및 R<sup>14</sup>은 상기에 기재된 바와 같다.

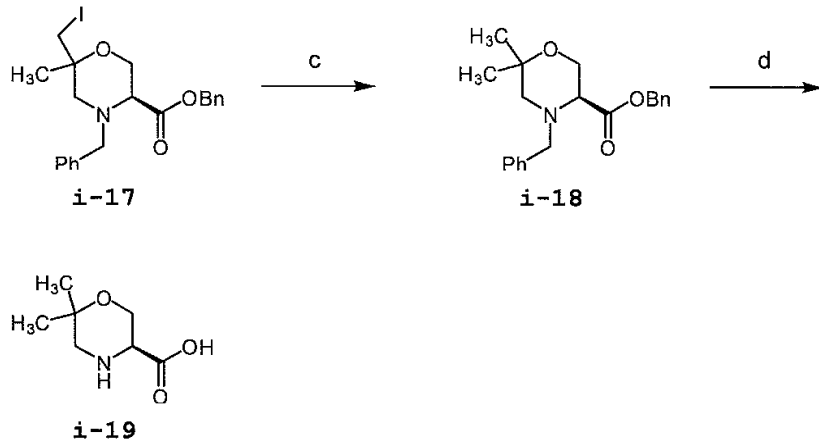
카르복실산 또는 이의 활성화된 형태(예컨대, 산 염화물)와 같은 중간체 **3a** 또는 (*S*)-**3a**는 상기 반응식(I)에 아웃라인된 바와 같은 적절한 아미노-베타-카르볼린과 결합될 수 있다. R<sup>14</sup>이 아미노 보호기인 경우, 아미드 결합 반응은 하기의 화학식(IV)의 화합물과 같은 추가의 유용한 중간체를 제공한다:



여기서, R<sup>14</sup>은 아미노 보호기이고 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 상기에 기재된 바와 같다. 화학식(III)-A-aa의 특정한 화합물이 공지된 방법을 이용하여 R<sup>14</sup> 보호기를 제거한 후 -W-G 부분을 부착시킴으로써 화학식(IV)의 화합물로부터 제조될 수 있음이 당업자에 의해 인식될 것이다. 대안적으로, 화학식(III)-A-aa의 화합물은 R<sup>14</sup>이 -W-G이고 R<sup>13</sup>이 카르복실산 또는 이의 유도체인 중간체 **3a**를 처음으로 구성하여 제조될 수 있다. 이후 적절한 아미노-베타-카르볼린과의 아미드 결합 반응은 화학식(III)-A-aa의 화합물을 직접적으로 제공한다.

반응식 V

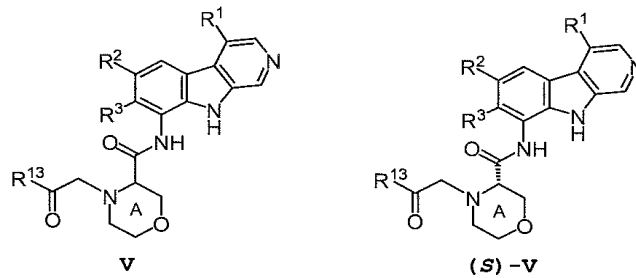




단계 : (a)  $K_2CO_3$ , KI, 3-브로모-2-메틸-프로펜, MeCN (b)  $I_2$ ,  $NaHCO_3$ , MeCN (c)  $Bu_3SnH$ , AIBN, 톨루엔,  $110^\circ C$  (d)  $H_2$ , 20%  $Pd(OH)_2/C$ , 10% AcOH/MeOH

상기 반응식 V는 비보호된 i-19를 포함하는 화학식 3a의 중간체를 제조하는 방법을 나타낸다. 다양한 3a 중간체를 제공하기 위한 i-19의 아미노 및 카르복실산의 선택적 보호 및 비보호는 당업자의 지식 내일 것이다.

화학식(III)-A-aa의 화합물을 제조하기 위한 또 다른 유용한 중간체는 하기 화학식(V), 바람직하게는 (S)-V의 화합물이다:



여기서,  $R^{13}$ 은 할로 또는 기타 이탈기, OH,  $OR^{15}$ , 또는 카르복실산 보호기이고,  $R^{15}$ 은  $C_{1-6}$  지방족, 아릴 또는 벤질과 같은 유기 라디칼이고, 고리 A는 0 내지 2 또는 0 내지 4개의  $R^{6b}$ 를 지니고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^{6b}$ 는 상기에 정의된 바와 같다.

본 발명의 화합물을 제조하기 위한 또 다른 유용한 중간체는 하기 화학식(VI), 바람직하게는 (S)-VI의 화합물이다:



여기서,  $R^{13}$  및  $R^{13a}$ 중 하나는 OH 또는 할로와 같은 이탈기이고 나머지는  $OR^{15}$  또는 카르복실산 보호기이고,  $R^{15}$ 은  $C_{1-6}$  지방족, 아릴 또는 벤질과 같은 유기 라디칼이고, 고리 A는 0 내지 2개를 지니고,  $R^{6b}$ 는 상기에 정의된 바와 같다.

#### 합성 실시예

하기의 약어가 제조 방법에 사용되었다: RT 또는 rt는 실온이고; h, hr 또는 hrs는 한시간 또는 그 이상이고; min는 분이고; TFA는 트리플루오로아세트산이고; DMSO는 디메틸설포옥사이드이고; NCS는 N-클로로숙신이미드이고; EDCI는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드이고; EtOAc는 에틸 아세테이트이고; DIEA는 디이소프로필 에틸아민이고; DCM은 디클로로메탄이고; DDQ는 디클로로 디시아노 벤조퀴논이고; mCPBA는 메타-클로로페르벤조산이고; MeOH는 메탄올이고; EtOH는 에탄올이고; MeCN은 아세토니트릴이고; TLC는 박층 크로마토그래피이고; AIBN은 아조비스이소부티로니트릴이고; NH<sub>4</sub>OAc는 암모늄 아세테이트이고; NaOAc는 아세트산나트륨이고; Et<sub>2</sub>O는 디에틸 에테르이고; AcOH는 아세트산이고; DMF는 디메틸포름아미드이다. TBTU는 N,N,N',N'-테트라메틸-*o*-(벤조트리아졸-1-일)우라늄 테트라플루오로보레이트이다.

*중간체 1 : 7-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-β-카르볼린-1-카르복실산*

10 g(46.6 mmol)의 시판되는 6-플루오로트립타민 히드로클로라이드에 50 ml의 1M 아세테이트 완충용액(pH 4.4)을 첨가하고 실온(RT)에서 교반시켜 현탁액을 생성시켰다. 이후 에틸 아세테이트중의 글리옥실산 모노히드레이트(1.1 당량, 51.28 mmol, 4.72 g)를 교반된 현탁액에 일부 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 밤새(16 시간)교반시키고 침전된 고형물을 여과로 수거하고 H<sub>2</sub>O 및 에틸 아세테이트로 세척했다. 이후 샘플을 진공에서 건조시켜 밝은 황색의 고형물을 정량적 수율로 생성시켰다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 아세트산-d<sub>4</sub>): δ 3.04 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H).

잔류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준): 1.17 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 235.0.

*중간체 2 : 7-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-β-카르볼린*

7-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-β-카르볼린-1-카르복실산(5 g, 21.36 mmol)을 500 ml 둥근바닥 플라스크 내의 130 ml의 3N HCl에 현탁시키고 교반과 함께 밤새(16 시간) 환류시켰다. 냉각 후, 침전된 밝은 갈색의 고형물을 여과하여 수거하고 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 이후 상기의 여과로 수득한 염을 가열된 메탄올(200 ml)에 용해시키고 3M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5 내지 10 ml)로 처리하여 pH를 약 9로 만들었다. 100 ml의 H<sub>2</sub>O를 이 혼합물에 첨가한 후, 실온에서 교반시켰다. 메탄올을 회전 증발기상에서 증발시켜 요망하는 유리 염기의 백색의 수성 현탁액을 생성시키고 여과시켜 수득했다(3.2 g, 79% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>): δ 2.73 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 3.94 (s, 2H), 6.73 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H).

잔류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준): 1.25 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 191.1.

*중간체 3 : 7-플루오로-9H-β-카르볼린*

7-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-β-카르볼린(3.5 g, 18.42 mmol)을 대기로 개방된 콘덴서(condensor)가 장착된 250 ml 둥근바닥 플라스크 내의 크실렌(60 ml)에 현탁시키고 가열하였다. 이 가열된 반응 혼합물에 Pd/C(10 중량%, 0.2 당량, 700 mg)를 첨가하고, 혼합물을 밤새(12 내지 14 시간) 크실렌 중에 환류시켰다. 이후 용액을 셀라이트(celite)의 패드를 통해 여과시킨 후 수거된 여과물을 회전 증발기상에서 증발시켜 갈색/황갈색 고형물로서 요망하는 생성물을 생성시켰다(3.0 g, 88% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.10 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.89 (s, 1H), 11.74 (s, 1H).

잔류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준): 1.88 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 187.1.

*중간체 4 : 6-클로로-7-플루오로-9H-β-카르볼린*

7-플루오로-9H-β-카르볼린(2.15 g, 11.58 mmol)을 100 ml의 1N HCl에 현탁시켰다. 이 혼합물에 NCS(1.85 g, 13.89 mmol, 1.2 당량)를 첨가하고 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반시켰다. 이후 반응 혼합물을 여과시켜 밝은 황색의 고형물을 생성시켰다(2.1 g, 83% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.86 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.33 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).

잔류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준): 2.19 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 221.1.

*중간체 5 : 6-클로로-7-플루오로-8-니트로-9H-β-카르볼린*

6-클로로-7-플루오로-9H-β-카르볼린(2.1 g, 9.54 mmol)을 둥근바닥 플라스크(250 ml)에 채우고 NaNO<sub>3</sub>(1.136 g, 13.36 mmol, 1.4 당량)를 첨가하였다. 이후 TFA(48 ml)를 플라스크에 첨가하고 생성된 혼합물을 밤새 환류시켰다. 이후 TFA를 회전 증발기상에서 제거하였다. 생성된 슬러리를 물(50 ml)에 현탁시키고 완전하게 초음파 처리하였다. 이후 생성된 현탁액을 여과시켜 황색의 고형물을 생성시켰다(2.0 g, 80% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.21 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.04 (m, 2H), 12.55 (s, 1H).

잔류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준): 2.24 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 266.2.

*중간체 6 : 6-클로로-7-메톡시-8-니트로-9H-β-카르볼린*

아르곤 분위기하에서 DMF(10 ml)중 NaH(684 mg, 17.1 mmol)의 교반하는 현탁액에 메탄올(0.462 ml, 11.4 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 20분 동안 실온에서 교반시켰다. 6-클로로-7-플루오로-8-니트로-9H-β-카르볼린(500 mg, 1.9 mmol)을 교반하는 용액에 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 교반시켰다. H<sub>2</sub>O를 첨가하고, 침전된 갈색의 고형물을 여과시켜 요망하는 6-클로로-7-메톡시-8-니트로-9H-β-카르볼린을 생성시켰다(510 mg, 97% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.02 (s, 3H), 8.52 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 12.78 (b, 1H).

잔류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준): 2.28분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 278.

*중간체 7 : 6-클로로-7-메톡시-9H-β-카르볼린-8-일아민*

6-클로로-7-메톡시-8-니트로-9H-β-카르볼린(510 mg, 1.84 mmol)을 50 ml의 메탄올에 현탁시키고 100 mg의 Pd/C (10%)를 첨가하였다. 플라스크에 수소 풍선을 장착시키고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 셀라이트의 패드를

통해 여과시키고 메탄올을 증발시켜 어두운 갈색의 고형물을 수득했다. 이 잔류물을 메탄올(15 ml)에 현탁시키고 강하게 교반시키면서 포화된  $\text{NaHCO}_3$ (100 ml)의 용액에 첨가하였다. 침전된 밝은 갈색의 고형물 여과시켜 수거하고 진공에서 건조시켜 요망하는 생성물을 생성시켰다(512 mg, 정량적 수율).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, 메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  3.90 (s, 3H), 7.63 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.84 (s, 1H).

잔류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준): 1.12 분.

MS ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 248.

*중간체 8 : 6-클로로-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민*

중간체 1 내지 중간체 7에 대해 아웃라인된 방법에 따라 표적 화합물을 제조하였고, 여기서 중간체 1에 대한 출발 물질은 치환되지 않은 트립타민이다. 6-클로로-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민에 대한 대안적 합성은 PCT 출원 번호 WO 01/68648 A1의 페이지 34의 실시예 15에 기재되어 있고, 이의 전체 내용이 본원에 통합되어 있다.

*방법 A : 6,7,8-치환된- $\beta$ -카르볼린에 대한 결합 방법*

6,7,8-치환된-9H- $\beta$ -카르볼린(1 mmol), EDCI(1.6 mmol) 및 적절한 카르복실산(1.2 mmol)을 둥근바닥 플라스크에 채우고 피리딘(5 ml) 중에 현탁시켰다. 생성된 혼합물을 밤새  $60^\circ\text{C}$ 에서 가열시켰다. 이후 피리딘을 회전 증발기로 제거하고 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  용액을 첨가하였다. 침전된 생성 고형물을 여과하여 수거하였다. 크로마토그래피로 정제하여 요망하는 생성물을 수득했다.

*방법 B : 6,8-치환된- $\beta$ -카르볼린에 대한 결합 방법*

결합되어지는 6,8-치환된-9H- $\beta$ -카르볼린(1 mmol), EDCI(1.6 mmol) 및 카르복실산(1.2 mmol)을 둥근바닥 플라스크에 채우고 피리딘(5 ml) 중에 현탁시켰다. 생성된 혼합물을 밤새 교반시켰다. 이후 피리딘을 회전 증발기로 제거하고 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  용액을 첨가하였다. 침전된 생성 고형물을 여과하여 수거하였다. 크로마토그래피로 정제하여 요망하는 생성물을 수득했다.

실시예 1 : N-(6-클로로-7-메톡시-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-2-메틸-니코틴아미드

6-클로로-7-메톡시-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민(100 mg, 0.4 mmol), EDCI(125 mg, 0.64 mmol) 및 2-메틸 니코틴산(66 mg, 0.48 mmol)을 둥근바닥 플라스크에 채우고 피리딘(2 ml) 중에 현탁시켰다. 생성된 혼합물을 밤새  $80^\circ\text{C}$ 에서 가열시켰다. 이후 피리딘을 회전 증발기로 제거하고 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  용액을 첨가하였다. 침전된 생성 고형물을 여과하여 수거하였다. 크로마토그래피로 정제하여 요망하는 생성물을 50 내지 70%의 수율로 수득했다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  2.71 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.45 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 11.57 (s, 1H).

잔류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준): 1.77 분.

MS ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 367.1.

실시예 2 : 4-메틸-피리미딘-5-카르복실산(6-클로로-7-메톡시-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-아미드

방법 A에 따라 6-클로로-7-메톡시-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민 및 4-메틸-5-피리미딘 카르복실산으로부터 요망하는 화합물을 80%의 수율로 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.75 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 8.19 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 11.67 (s, 1H).

잔류 시간 (LC, 방법 : 포름산 표준): 0.95 분.

MS ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 368.

*중간체 9 : 6-클로로-7-에톡시-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린*

나트륨 에톡시드(232 mg, 3.4 mmol)를  $\text{DMSO}$ (4 ml)중 6-클로로-7-플루오로-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린(200 mg, 0.76 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 1N HCl을 첨가하여 용액의 pH를 약 4로 조정하였다. 수용액을 EtOAc로 3회 추출하였다. 결합된 EtOAc층을 건조하여 증발시켰다. 미정제 물질을 플래쉬(flash) 크로마토그래피로 정제하여 요망하는 생성물을 40 내지 60%의 수율로 생성시켰다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.44 (t, 3H), 4.24 (q, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).

잔류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준): 2.37분.

MS ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 291.9.

*중간체 10 : 6-클로로-7-에톡시-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민*

6-클로로-7-에톡시-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린(160 mg, 0.55 mmol)을 4 ml의 메탄올에 현탁시키고 25 mg의 Pd/C (10%)를 첨가하였다. 수소 풍선을 플라스크에 장착시키고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고 메탄올을 증발시켜, 어두운 갈색의 고형물을 수득하고, 요망하는 6-클로로-7-시클로프로필메톡시-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민(80 mg, 55%)임을 결정하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, 메탄올- $\text{d}_4/\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26 (t, 3H), 3.91 (q, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.56 (s, 1H).

잔류 시간 (LC, 방법: 포름산 표준): 1.16 분.

MS ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 262.0.

실시예 3 : N-(6-클로로-7-에톡시-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-2-메틸-니코틴아미드

방법 A에 따라 6-클로로-7-에톡시-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민 및 2-메틸니코틴산으로부터 요망하는 화합물을 40%의 수율로 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  1.39 (t, 3H), 2.76 (s, 3H), 4.14 (q, 2H), 7.43 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.26 (m, 3H), 8.55 (d, 1H), 8.79 (s, 1H).

잔류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준): 1.98 분.

MS ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 381.3.

*중간체 11 : 6-클로로-7-(N,N)-디메틸아미노-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린*

N,N-디메틸아민 히드로클로라이드(278 mg, 3.4 mmol)를 아르곤 분위기하에서 DMSO(8 ml)중 6-클로로-7-플루오로-8-니트로-9H-β-카르볼린(300 mg, 1.13 mmol)의 교반하는 용액에 첨가하였다. 이에 DIEA(0.83 ml, 4.65 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 60°C에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 물을 첨가하여 어두운 오렌지색의 고형물을 침전시켰다. 고형물을 여과시키고, 물로 세척하고 건조시켜 요망하는 생성물을 생성시켰다(230 mg, 70% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.06 (s, 6H), 7.23 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.05 (s, 1H).

잔류 시간 (LC, 방법 : 암모늄 아세테이트 표준): 2.41 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 290.9.

중간체 12 : 6-클로로-7-(N,N)-디메틸아미노-9H-β-카르볼린-8-일아민

6-클로로-7-(N,N)-디메틸아미노-8-니트로-9H-β-카르볼린(828 mg, 2.86 mmol)을 30 ml의 메탄올에 현탁시키고 166 mg의 Pd/C(10%)를 첨가하였다. 수로 풍선을 플라스크에 장착시키고 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반시켰다. 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고 메탄올을 증발시켜, 어두운 갈색의 고형물을 수득하고 요망하는 6-클로로-7-(N,N)-디메틸아미노-9H-β-카르볼린-8-일아민(500 mg, 67% 수율)임을 결정하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.80 (s, 6H), 5.42 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.86 (d, 1H).

잔류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준): 2.32 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 261.1.

실시에 4 : N-(6-클로로-7-7-(N,N)-디메틸아미노-9H-β-카르볼린-8-일)-2-메틸-니코틴아미드

방법 A에 따라 6-클로로-7-(N,N)-디메틸아미노-9H-β-카르볼린-8-일아민 및 2-메틸니코틴산으로부터 요망하는 화합물을 40 내지 60%의 수율로 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>): δ 2.82 (s, 3H), 2.94 (s, 6H), 7.33 (m, 1H), 8.02 (m, 3H), 8.34 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.95 (s, 1H).

잔류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준): 2.29 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 380.3.

중간체 13 : 6-클로로-7-(4-메틸-피페라진-1-일)-8-니트로-9H-β-카르볼린

200 mg(0.755 mmol)의 6-클로로-7-플루오로-8-니트로-9H-β-카르볼린의 DMSO 용액(4 ml)에 1-메틸피페라진(226 mg, 2.26 mmol) 및 DIEA(400 mg, 3.09 mmol)을 주사기를 통해 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반시켰다. 물을 첨가하고, 오렌지색의 고형물을 침전시켰다. 고형물을 여과시키고, 세척하고 건조시켜 236 mg(91% 수율)의 요망하는 6-클로로-7-(4-메틸-피페라진-1-일)-8-니트로-9H-β-카르볼린을 생성시켰다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.24 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 8.13 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 12.05 (s, 1H).

잔류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준): 1.72분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 346.

중간체 14 : 6-클로로-7-(4-메틸-피페라진-1-일)-8-아미노-9H-β-카르볼린

100ml의 메탄올에 236 mg의 6-클로로-7-(4-메틸-피페라진-1-일)-8-니트로-9H-β-카르볼린을 현탁시키고 10% Pd/C(48 mg)을 아르곤 하에서 첨가하였다. 플라스크를 수소로 3회 세척하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 수소 분위기 하에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고 셀라이트의 패드를 사용하여 Pd/C를 제거하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 용매를 제거하고 플래시 크로마토그래피로 정제하여 119 mg(55% 수율)의 요망하는 6-클로로-7-(4-메틸-피페라진-1-일)-8-아미노-9H-β-카르볼린을 생성시켰다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>): δ 2.39 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.87 (m, 4H), 3.83 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.78 (s, 1H). 체류 시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 극성): 1.32분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 316.

실시예 5: 2-클로로-N-[6-클로로-7-(4-메틸-피페라진-1-일)-9H-β-카르볼린-8-일]-니코틴아미드

요망되는 화합물을 6-클로로-7-(4-메틸-피페라진-1-일)-8-아미노-9H-β-카르볼린 및 2-클로로-니코틴산으로부터 방법 A에 따라 25% 수율로 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.21 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.54(m, 2H), 3.24 (m, 4H), 7.73 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 11.33 (s, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.46분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 455.

중간체 15: rac-테레브산의 분해

테레브산을 EtOAc-MeOH의 10:1 혼합물에 용해시키고 [550 ml중의 10 g의 테레브산 (17.7 g의 염)], 50 내지 55°C로 가열한 후, (S)-(-)-α-메틸-벤질아민을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분간 교반시킨 후, 실온에서 15분간 정치시켰다. 그 후, 반응 혼합물에 고밀화된 염 (3회의 재결정화 사이클을 사용하여 소규모로 제조됨)을 시딩하고, 10 내지 15초간 초음파 처리하고, 실온에서 밤새 정치시켰다. 고형물을 여과하고, EtOAc로 세척하고, 진공하에서 건조시켰다. 염을 재용해 (24 mg/ml)시킴으로써 동일한 용매 혼합물중에서 재결정화를 수행하였다. 그 후, 이러한 혼합물을 짧은 시간 동안 가열하여 약하게 환류시켰다 (결정은 현탁액중에 거의 남아있지 않았다). 혼합물을 실온에서 밤새 정치시켰다. 고형물을 앞서 기술된 바와 같이 처리하였다.

거울상이성질체 과량을 TBTU 커플링으로부터 수득된 상응하는 아미드의 양성자 NMR을 사용하여 미정제 방식으로 측정하였다.

*(R)*-(+)-테레브산의 재생: 염을 물에 용해 (320 mg/ml)시키고, 65°C로 가열하고, 1.2 당량의 수성 6M HCl을 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 4°C에서 밤새 정치시켰다. 고형물을 여과하고, 소량의 냉수로 세척하고, 높은 진공하에서 건조시켰다 (25 내지 30%의 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.30 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.74 (dd, 1H), 2.85 (dd, 1H), 3.25 (t, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 0.33 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 159.0.

실시예 6: 2,2-디메틸-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드

요망되는 화합물을 6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일아민 및 (R)-테레브산 (중간체 15)으로부터 방법 B에 따라 80 내지 90% 수율로 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.44 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.91 (dd, 1H), 3.08 (dd, 1H), 3.38 (dd, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 11.72 (s, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.22 분.

MS ( $M+H^+$ ): 358.3.

실시예 7: 1,2,2-트리메틸-5-옥소-피롤리딘-3-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드

요망되는 화합물을 6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일아민 및 1,2,2-트리메틸-5-옥소-피롤리딘-3-카르복실산으로부터 방법 B에 따라 68% 수율로 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  1.23 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.59 (dd, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.70 (dd, 1H), 3.17 (t, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 11.32 (s, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.17 분.

MS ( $M+H^+$ ): 371.3.

*중간체 16: N-벤질-세린 벤질 에스테르*

메탄올 중의 L-세린-벤질 에스테르-HCl (2.3 g), 벤즈알데히드 (1.05 eq.) 및 아세트산 나트륨 (1 eq.)의 혼합물에 소듐 시아노보로하이드라이드 (1.0 eq.)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 15시간 동안 교반한 후, 에테르 및 수성 포화 중탄산나트륨내로 분배시켰다. 분리된 유기상을 1M HCl로 추출하였다 (3X). 합쳐진 수성 추출물을 에테르로 세척하고, 수성 4.5M  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 로 염기화시키고, 에테르로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산 나트륨상에서 건조시키고, 농축 건조시켜서 2.32 g의 요망되는 화합물을 수득하였다 (왁스성 고형물, 81% 수율).

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.48 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.88 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.25-7.39 (m, 10H).

MS ( $M+H^+$ ): 286.

*중간체 17: 4-벤질-6-요오도메틸-6-메틸-모르폴린-3-카르복실산 벤질 에스테르*

90 ml의 MeCN 중의 N-벤질-세린 벤질 에스테르 (중간체 16, 6.35 g)의 용액에 주위 온도에서 3-브로모-2-메틸-프로펜 (5.6 ml), KI (740 mg) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7.7 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 72시간 동안 교반시켰다. 1 ml의 3-브로모-2-메틸-프로펜을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가의 15시간 동안 교반시켰다. TLC (1:1; EtOAc-헥산)에 기초하여 단지 소량의 출발 물질이 남아있었다. 생성된 혼합물에 11.2 g의 요오드를 첨가하였다. 4시간의 교반 후에, TLC (10% EtOAc/헥산)는 완전한 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 에테르 (300 ml) 및 0.5 M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (100 ml)내로 분배시켰다. 분리된 유기상을 물, 포화  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 연속적으로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카(5% EtOAc/헥산)상에서 정제하여 6.65 g (황색을 띤 오일, 64% 수율, 약 4:1 혼합물)의 화합물 4-벤질-6-요오도메틸-6-메틸-모르폴린-3-카르복실산 벤질 에스테르를 수득하였다. 주성분:  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (s, 3H), 2.50 (d, 1H), 3.16-3.36 (m, 3H), 3.75-3.95 (m, 4H), 4.06 (dd, 1H), 5.16 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 7.28-7.36 (m, 10H).

MS (M+H<sup>+</sup>): 466.

*중간체 18: 4-벤질-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산 벤질 에스테르*

11 ml의 톨루엔 중의 4-벤질-6-요오도메틸-6-메틸-모르폴린-3-카르복실산 벤질 에스테르 (*중간체 17*, 1.23 g)와 트리부틸린 하이드라이드 (1.8 ml, 2.5 eq.)의 용액에 약한 환류하에서 1.5시간 동안 톨루엔 중의 AIBN 용액 (25 mg/1ml)을 첨가하였다. 혼합물을 냉각시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 헥산 및 아세토니트릴 중의 15% 1M HCl내로 분배시켰다. 분리된 헥산상을 아세토니트릴 용액으로 2회 추출하였다. 합쳐진 아세토니트릴 용액을 헥산으로 2회 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 에테르 및 1M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 내로 분배시켰다. 분리된 에테르상을 0.4M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 및 염수로 연속적으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 (7.5% EtOAc/헥산)상에서 정제하여, 760 mg (오일, 85% 수율)의 화합물 4-벤질-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산 벤질 에스테르를 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.21 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 2.12 (d, 1H), 2.84 (d, 1H), 3.29 (t, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 5.15 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 7.28-7.36 (m, 10H).

MS (M+H<sup>+</sup>):340.

*중간체 19: 6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산*

40 ml의 10% AcOH/MeOH 중의 4-벤질-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산 벤질 에스테르 (*중간체 18*, 1.25 g)의 용액에 (질소하에서) 250 mg의 20% 목탄상 Pd(OH)<sub>2</sub>를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 (별론)로 퍼징하고, 주위 온도에서 72시간 동안 교반시켰다. 생성된 회색 혼합물에 4 ml의 물을 첨가하여 용해를 보조하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 에탄올과 공동 증발 (2X)시킨 후, EtOAc로 분쇄시켰다. 생성된 백색 고형물을 여과하고, 높은 진공하에서 건조시켜서 559 mg의 6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산을 수득하였다 (95% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, D<sub>2</sub>O): δ 1.35 (s, 3H), 1.38(s, 3H), 3.11 (d, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.81-3.87 (m, 1H), 4.05 (bt, 1H), 4.17 (bd, 1H).

MS (M+H<sup>+</sup>): 160.

*중간체 20: 4,6,6-트리메틸-모르폴린-3-카르복실산*

17 ml의 에탄올 중의 6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산 (*중간체 19*, 540 mg)의 현탁액에 (질소하에서) 100 mg의 10% 목탄상 Pd 및 830 ul (약 3 eq.)의 37% 수성 포름알데히드를 첨가하였다. 혼합물을 수소 (별론)로 퍼징하고, 주위 온도에서 5시간 동안 교반시켰다. 생성된 회색 혼합물에 4 ml의 물 및 4 ml의 메탄올을 첨가하여 용해를 보조하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc로 분쇄시켰다. 생성된 백색 고형물을 여과하고, 높은 진공하에서 건조시켜서 574 mg의 4,6,6-트리메틸-모르폴린-3-카르복실산을 수득하였다 (97% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, D<sub>2</sub>O): δ 1.35 (s, 3H), 1.43(s, 3H), 2.94(s, 3H), 3.08 (d, 1H), 3.41 (d, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.96 (t, 1H), 4.14 (dd, 1H).

MS (M+H<sup>+</sup>): 174.

실시에 8: 4,6,6-트리메틸-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드

요망되는 화합물을 6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일아민 및 4,6,6-트리메틸-모르폴린-3-카르복실산으로부터 *방법 B*에 따라 61% 수율로 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300MHz)  $\delta$  1.15 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.98 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.72 (d, 1H), 2.80 (dd, 1H), 3.79(m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.03-8.08 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.97 (s, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.33 분.

MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 373.2.

실시에 9: 2,2-디메틸-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-카르복실산 (6-클로로-7-메톡시-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-아미드

요망되는 화합물을 6-클로로-7-메톡시-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민 및 (R)-테레브산으로부터 *방법 A*에 따라 60 내지 80% 수율로 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.48 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 8.16 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 11.33 (s, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.94 분.

MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 388.

*중간체 21: 6-클로로-7-시클로프로필메톡시-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린*

시클로프로필메틸 알코올 (0.921 ml, 11.4 mmol)을 아르곤 분위기하에서 DMF (20 ml) 중의 NaH (455 mg, 11.4 mmol)의 교반중인 현탁액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 20분간 교반시켰다. 6-클로로-7-플루오로-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린 (500 mg, 1.9 mmol)을 교반중인 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반시켰다.  $\text{H}_2\text{O}$ 의 첨가시에, 갈색 고형물이 침전되었고, 이를 여과시켜서 요망되는 6-클로로-7-시클로프로필메톡시-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린을 수득하였다 (510 mg, 85%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0.35 (m, 2H), 0.59 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 4.04 (d, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 12.32 (b, 1H)

체류 시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 2.63분.

MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 318.

*중간체 22: 6-클로로-7-시클로프로필메톡시-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민*

6-클로로-7-시클로프로필메톡시-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린 (510 mg, 1.61 mmol)을 12 ml의 메탄올 중에 현탁시키고, 100 mg의 Pd/C (10%)를 첨가하였다. 플라스크에 수소의 별론을 장착하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 셀라이트의 패드를 통한 여과 및 메탄올의 증발시에, 암갈색 고형물을 수득하였다. 이러한 잔류물을 메탄올 (10 ml) 중에 현탁시키고, 격렬히 교반시키며 포화  $\text{NaHCO}_3$ 의 용액(100 ml)에 첨가하였다. 침전된 밝은 갈색 고형물을 여과에 의해 수집하고, 진공하에서 철저히 건조시켜서 요망되는 6-클로로-7-시클로프로필메톡시-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민을 수득하였다 (371 mg, 80% 수율).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, 메탄올- $\text{d}_4$ ):  $\delta$  0.36 (m, 2H), 0.61 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 3.88 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.96(d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.76 (s, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 2.28분.

MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 288.

실시예 10: N-(6-클로로-7-시클로프로필메톡시-9H-β-카르볼린-8-일)-2-메틸-니코틴아미드

요망되는 화합물을 6-클로로-7-시클로프로필메톡시-9H-β-카르볼린-8-일아민 및 2-메틸니코틴산으로부터 *방법 A*에 따라 40 내지 60% 수율로 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ 0.29 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 1.29 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.30 (m, 3H), 8.59 (m, 1H), 8.81 (s, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 2.18 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 405.

중간체 23: 6-클로로-7-(N,N)-디메틸아미노에톡시-8-니트로-9H-β-카르볼린

N,N-디메틸아미노에틸 알코올 (6.0 eq)을 아르곤 분위기하에서 DMF 중의 NaH (6.0 eq)의 교반중인 현탁액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 20분간 교반시켰다. 6-클로로-7-플루오로-8-니트로-9H-β-카르볼린 (1.0 eq)을 교반중인 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반시켰다. H<sub>2</sub>O의 첨가시에, 갈색 고형물이 침전되었고, 이를 여과시켜서 요망되는 6-클로로-7-(N,N)-디메틸아미노에톡시-8-니트로-9H-β-카르볼린을 수득하였다 (정량적 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.23 (s, 6H), 2.74 (t, 2H), 4.28 (t, 2H), 8.21(d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.26 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 335.

중간체 24: 6-클로로-7-(N,N)-디메틸아미노에톡시-9H-β-카르볼린-8-일아민

6-클로로-7-(N,N)-디메틸아미노에톡시-8-니트로-9H-β-카르볼린 (500 mg, 1.5 mmol)을 12 ml의 메탄올 중에 현탁시키고, 100 mg의 Pd/C (10%)를 첨가하였다. 플라스크에 수소의 벌룬을 장착하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 셀라이트의 패드를 통한 여과 및 메탄올의 증발시에, 암갈색 고형물을 수득하였다. 잔류물을 메탄올 (10 ml) 중에 현탁시키고, 격렬히 교반시키며 포화 NaHCO<sub>3</sub> (100 ml)의 용액에 첨가하였다. 침전된 고형물을 여과에 의해 수집하고, 진공하에서 철저히 건조시켜서 요망되는 6-클로로-7-(N,N)-디메틸아미노에톡시-9H-β-카르볼린-8-일아민을 수득하였다 (380 mg, 83%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>): δ 2.43 (s, 6H), 2.84 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.72 (s, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.34분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 305.

실시예 11: N-[6-클로로-7-(2-디메틸아미노-에톡시)-9H-β-카르볼린-8-일]-2-메틸-니코틴아미드

요망되는 화합물을 6-클로로-7-(N,N)-디메틸아미노에톡시-9H-β-카르볼린-8-일아민 및 2-메틸니코틴산으로부터 *방법 A*에 따라 40 내지 60% 수율로 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.92 (s, 6H), 2.49 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.66 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 11.78 (s, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.52 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 424.

실시예 12: 2-아미노-시클로펜탄카르복실산 (6-클로로-7-메톡시-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드

6-클로로-7-메톡시-9H-β-카르볼린-8-일아민 및 2-3차-부톡시카르보닐아미노-시클로펜탄카르복실산을 *방법 A*를 사용하여 반응시켰다. 이러한 생성물에 약 5ml의 4N HCl/디옥산을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 반응을 완결시까지 LC-MS에 의해 추적하였다. 증발에 의해 모든 용매를 제거하여 미정제 HCl 염을 수득하였다. 그 후, 요망되는 생성물을 제조 HPLC에 의해 정제하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.68 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 8.24 (d, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 13.20 (s, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.54 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 359.

*중간체 25: 1-(2-디메틸아미노-에틸)-5-옥소-피롤리딘-3-카르복실산*

시판되는 이타콘산과 N,N-디메틸에틸렌디아민의 혼합물을 약 20 내지 25분간 160°C까지 가열하였다. 혼합물을 100°C로 냉각시킨 후, MeOH로 희석시켜서 고형화를 방지하였다. 생성물을 MeOH/EtOAc로부터의 결정화 후에 56% 수율로 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, D<sub>2</sub>O): δ 2.63 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.95 (s, 6H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.32-3.44 (m, 1H), 3.44-3.76 (m, 4H), 3.82-3.94 (m, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 0.13 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 201.0.

실시예 13: 1-(2-디메틸아미노-에틸)-5-옥소-피롤리딘-3-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드

표제 화합물을 6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일아민 및 1-(2-디메틸아미노-에틸)-5-옥소-피롤리딘-3-카르복실산으로부터 *방법 B*에 따라 디-HCl 염으로서 70 내지 80% 수율로 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, D<sub>2</sub>O): δ 2.97 (dd, 1H), 3.03 (s, 6H), 3.08 (dd, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.76-3.89 (m, 3H), 3.95 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 9.10 (bs, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 0.99 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 400.

실시예 14: 1-(2-디메틸아미노-에틸)-5-옥소-피롤리딘-3-카르복실산 (6-클로로-7-메톡시-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드

표제 화합물을 용리액으로서 85/7.5/7.5의 헥산/EtOH/MeOH을 지닌 반제조 키랄셀(Chiralcel) OD 컬럼을 사용한 정제 후에 6-클로로-7-메톡시-9H-β-카르볼린-8-일아민 및 1-(2-디메틸아미노-에틸)-5-옥소-피롤리딘-3-카르복실산으로부터 *방법 A*에 따라 60% 수율로 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.44 (s, 6H), 2.75 (t, 2H), 2.88 (d, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 8.03 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.79 (s, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.42 분.

MS ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 430.

*중간체 26: 6-클로로-7-플루오로-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민*

MeOH (25 ml) 중의 6-클로로-7-플루오로-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린 (500 mg, 1.88 mmol)의 슬러리를 아르곤으로 탈기시켰다. 목탄상 팔라듐 (C 상의 20% w/w, 50 mg)을 첨가하고, 반응 용기를 수소로 플라싱하였다. 슬러리를 수소의 벌룬하에서 6시간 동안 교반시킨 후, 셀라이트를 통해 여과하고, 감압하에서 농축시켜서 6-클로로-7-플루오로-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민 (400 mg)을 갈색 고형물로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.48 (br s, 1); 8.99-8.98 (m, 1); 8.37-8.35 (m, 1); 8.11-8.09 (m, 1); 7.74-7.72 (m, 1); 5.65 (br s, 2).

HCOOH 표준 조건.

DAD  $R_f$  = 1.00 분.

MS ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 236.

실시예 15: N-(6-클로로-7-플루오로-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-2-메틸-니코틴아미드

피리딘 (2.5 ml) 중의 6-클로로-7-플루오로-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민 (100 mg, 0.424 mmol)의 용액을 실온에서 교반시켰다. 2-메틸 니코틴산 (70 mg, 0.509 mmol)을 첨가한 후, EDCI (130 mg, 0.678 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 100°C에서 하루 동안 교반시켰다. 피리딘을 감압하에서 제거하고, 생성된 어두운 오일을 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$ 로 분쇄시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고, MeOH로 세척하였다. 물질을  $\text{Et}_2\text{O}$  중의 2M HCl로 처리하여 회색 고형물인 디-HCl 염 N-(6-클로로-7-플루오로-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-2-메틸-니코틴아미드 (110 mg)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  13.15 (s, 1); 11.03 (s, 1); 9.33 (s, 1); 8.99-8.97 (m, 1); 8.92-8.89 (m, 1); 8.79-8.73 (m, 2); 8.50 (m, 1); 7.70 (m, 1); 2.80 (s, 3).

HCOOH 표준 조건.

DAD  $R_f$  = 0.91 분.

MS ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 355.

*중간체 27: 6-클로로-7-메틸설파닐-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린*

마그네틱 교반기가 구비된 250 ml 들이 둥근 바닥 플라스크를 6-클로로-7-플루오로-8-니트로- $\beta$ -카르볼린 (중간체 5, 3.959 g, 14.9 mmol) 및 100 ml의 무수 DMF로 충전시켰다. 생성된 오렌지색 혼합물을 0°C로 냉각시키고 (빙수조), 여기에 분말 형태의 소듐 티오메톡시드 (1.809 g, 25.8 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반시키고, 실온으로 가온하고, 이를 4:1의  $\text{H}_2\text{O}$ /포화 수성 중탄산나트륨 (500 ml)의 교반중인 혼합물에 서서히 첨가하였다. 침전된 고형물을 흡입 여과에 의해 수집하고, 공기 건조시켜서 4.017 g의 6-클로로-7-메틸설파닐-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린을 오렌지색 분말로서 수득하였다. 미정제 물질을 후속 단계에서 직접 사용하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, 메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  8.91 (1H, d) 8.63 (1H, s) 8.42 (1H, d) 8.17 (1H, dd) 2.54 (3H, s).

LCMS (포름산 표준 방법) 체류 시간= 1.43 분.

MS ( $M+H^+$ ): 294.

*중간체 28: 6-클로로-7-메틸설파닐-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민*

마그네틱 교반기가 구비된 500 ml 들이 둥근 바닥 플라스크를 6-클로로-7-메틸설파닐-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린 (4.011 g, 13.6 mmol) 및 200 ml의 무수 에탄올로 충전시켰다. 생성된 혼합물에 수성 염화 암모늄 (75 ml의 0.33 M 용액, 24.7 mmol), 수성 염산 (10 ml의 1 M 용액, 10 mmol) 및 철 분말 (7.734 g, 138 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C로 가열하고 (오일조), 3.5시간 동안 격렬히 교반시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (75 ml)로 희석시키고, 활성탄 (약 2.5 g)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가의 1.5시간 동안 교반시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고, 생성된 여액을 농축시켜서 (로타랩(rotavap)에 이은 진공 펌프) 5.153 g의 황색을 띠는 오렌지색 고형물을 수득하였다. 고형물을 MeOH (50 내지 100 ml)에 재용해시키고, 포화 중탄산나트륨 (500 ml)에 서서히 첨가하며 교반시켰다. 혼합물을 실온에서 45분간 교반시키고, 생성된 고형물을 흡입 여과에 의해 수집하고, 공기 건조시켜서 3.476 g의 6-클로로-7-메틸설파닐-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민을 황갈색 고형물로서 수득하였고, 이를 후속 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, 메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  8.87 (1H, s) 8.35-8.24 (1H, m) 8.16 - 8.06 (1H, m) 7.67 (1H, s) 2.32 (3H, s).

LCMS (아세트산 암모늄 표준 방법) 체류 시간= 2.12 분.

MS ( $M+H^+$ ): 264.

실시에 16: N-(6-클로로-7-메틸설파닐-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-2-메틸-니코틴아미드

마그네틱 교반기가 구비된 250 ml 들이 둥근 바닥 플라스크를 80 ml 무수 피리딘 중의 6-클로로-7-메틸설파닐-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민 (중간체 28, 2.336 g, 8.86 mmol) 및 2-메틸니코틴산 (3.219 g, 23.4 mmol)으로 충전시켰다. 생성된 혼합물에 실온에서 고형의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (7.080 g, 36.9 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2일간 100°C (오일조)로 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축 (로타랩)시켜서 갈색 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 MeOH (50 ml)에 재용해시키고, 5:1의  $\text{H}_2\text{O}$ /포화 수성 중탄산나트륨 (600 ml)의 교반중인 혼합물에 서서히 첨가하고, 실온에서 약 18시간 동안 교반시켰다. 침전된 고형물을 흡입 여과에 의해 수집하고,  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 150 ml)로 세척하고, 공기 건조시켜서 3.036 g의 미정제 N-(6-클로로-7-메틸설파닐-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-2-메틸-니코틴아미드를 갈색 고형물로서 수득하였다. 미정제 물질을 HPLC에 의해 정제하였다 (수율 = 약 40 내지 60%)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.72 (1H, s) 10.50 (1H, s) 8.97 (1H, s) 8.62 (1H, dd) 8.57 (1H, s) 8.41 (1H, d) 8.33 - 8.27 (1H, m) 8.21 (1H, d) 2.73 (3H, s) 2.41 (3H, s).

LCMS (아세트산 암모늄 표준 방법) 체류 시간= 1.89 분.

MS ( $M+H^+$ ): 383.

*중간체 29: 6-클로로-7-에틸설파닐-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린*

마그네틱 교반기가 구비된 25 ml 들이 둥근 바닥 플라스크를 5 ml의 무수 DMF 중의 6-클로로-7-플루오로-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린 (102 mg, 0.38 mmol)으로 충전시켰다. 생성된 오렌지색 혼합물에 실온에서 분말 형태의 소듐 티오에톡사이드 (80% 순도, 69.7 mg, 0.66 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분간 교반시킨 후,  $\text{H}_2\text{O}$ /포화 중

탄산나트륨의 5:1 혼합물 (약 30 ml)에 적가하였다. 생성된 침전된 고형물을 흡입 여과에 의해 수집하고, 1:1의 헥산/디에틸 에테르로 세척하고 (2 x 20 ml), 공기 건조시켜서 95.0 mg의 6-클로로-7-에틸설파닐-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린을 오렌지색 고형물로서 수득하였다 (79%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)  $\delta$  8.91 (1H, s) 8.63 (1H, s) 8.42 (1H, d) 8.18 (1H, d) 3.04 (2H, q) 1.20 (3H, t).  
보유 시간 (LC, 포름산 표준 방법): 1.71 분.

MS ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 308.

*중간체 30: 6-클로로-7-에틸설파닐-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민*

자석 교반기가 구비된 50ml 둥근 바닥 플라스크를 10ml 무수 에탄올 중의 6-클로로-7-에틸설파닐-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린(85.0 mg, 0.28 mmol)로 충전하였다. 형성된 오렌지색 혼합물에 실온에서, 0.33 M 염화암모늄 수용액 (2.0 ml, 0.66 mmol) 및 철 분말(680 mg, 12.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C로 가열하고, 20시간 동안 격렬하게 교반하였다. 이후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (15 ml)로 희석하고 활성 목탄(~180 mg)을 첨가하였다. 형성된 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 여액을 농축시켜 77.8 mg의 6-클로로-7-에틸설파닐-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민을 황색 고형물(> 99%)로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)  $\delta$  8.94 (1H, s) 8.33-8.29 (1H, m) 8.21-8.18 (1H, m) 7.73 (1H, s) 2.85 (2H, q) 1.21 (3H, t). LCMS (암모늄 아세테이트 표준 방법) 보유 시간= 2.13 분.

( $\text{M}^+ = 278$ ;  $\text{M}^- = 276$ ).

실시예 17: N-(6-클로로-7-에틸설파닐-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-2-메틸-니코틴아미드

자석 교반기가 구비된 25 ml 둥근 바닥 플라스크를 3ml의 무수 피리딘 중의 6-클로로-7-에틸설파닐-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민 (37.2 mg, 0.13 mmol) 및 2-메틸니코틴산 (36.2 mg, 0.26 mmol)으로 충전하였다. 형성된 밝은 오렌지색 혼합물에 실온에서, 고형물인 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (73.2 mg, 0.38 mmol) 및 형성된 반응 혼합물을 5일 동안 80°C로 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시켜 갈색의 점성 시럽을 수득하였다. 시럽을 최소량의 MeOH (~2 ml)에 용해시키고  $\text{H}_2\text{O}$ /포화된 중탄산나트륨 (~20 ml)의 5:1 혼합물에 첨가하고, 2.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 형성된 침전된 고형물을 흡입 여과에 의해 수거하고 1:1의 헥산/디에틸 에테르(2x20ml)로 희석하고, 공기 건조시켜 21.0 mg의 N-(6-클로로-7-에틸설파닐-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-2-메틸-니코틴아미드를 갈색 고형물 (~38%)로서 수득하였다. LCMS (암모늄 아세테이트 표준 방법) 보유 시간 = 2.33 분. ( $\text{M}^+ = 397$ ;  $\text{M}^- = 395$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm)  $\delta$  8.89 (1H, s) 8.63-8.58 (1H, m) 8.44-8.38 (2H, m) 8.36 (1H, d) 8.15 (1H, d) 7.52-7.44 (1H, m) 2.98 (2H, q) 2.84 (3H, s) 1.20 (3H, t).

*중간체 31: [2-(6-클로로-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린-7-일설파닐)-에틸]-디메틸-아민*

자석 교반기가 구비된 25 ml 둥근 바닥 플라스크를 2ml의 무수 DMF 중의 6-클로로-7-플루오로-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린 (98 mg, 0.37 mmol)으로 충전하였다. 또 다른 자석 교반기가 구비된 10ml 둥근 바닥 플라스크를 2ml의 무수 DMF 중의 2-디메틸아미노-에탄티올 히드로클로라이드 (100 mg, 0.70 mmol)로 충전하였다. 형성된 현탁액에 주사기를 통해 n-부틸리튬 (헥산 중의 1.6 M 용액 0.43 ml, 0.69 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 티오음이온 용액을 주사기를 통해 6-클로로-7-플루오로-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린에 첨가하고, 형성된 적색 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ /포화된 중탄산나트륨 수용액 (30 ml)의 5:1 혼합물에 서서히 첨가하고, 수시간 동안 실온에서 방치되게 하였다. 형성된 침전된 고형물을 흡입 여과에 의해 수거하고 공기 건조시켜 109 mg의 [2-(6-클로로-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린-7-일설파닐)-에틸]-디메틸-아민을 오렌지색 고형물 (83%)로서 수득하였다.

LCMS (암모늄 아세테이트 표준 방법) 보유 시간= 1.35 분.

(M<sup>+</sup> = 351; M<sup>-</sup> = 349).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm) δ8.92 (1H, d, J = 1.0 Hz) 8.66 (1H, s) 8.43 (1H, d) 8.19 (1H, dd) 3.18-3.13 (2H, m) 2.57-2.52 (2H, m) 2.21 (6H, s).

*중간체 32: 6-클로로-7-(2-디메틸아미노-에틸설파닐)-9H-β-카르볼린-8-일아민*

자석 교반기가 구비된 50ml 둥근 바닥 플라스크를 8ml의 무수 에탄올 중의 [2-(6-클로로-8-니트로-9H-β-카르볼린-7-일설파닐)-에틸]-디메틸-아민 (106 mg, 0.30 mmol)로 충전하였다. 형성된 오렌지색 혼합물에, 실온에서 0.33 M 염화암모늄 수용액 (1.95 ml, 0.64 mmol) 및 철 분말 (540 mg, 9.67 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C로 가열하고 20시간 동안 격렬하게 교반하였다. 이후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (20 ml)로 희석하고 활성 목탄 (약 150 mg)을 첨가하였다. 형성된 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 형성된 여액을 농축시켜 103 mg의 6-클로로-7-(2-디메틸아미노-에틸설파닐)-9H-β-카르볼린-8-일아민을 황색 고형물로서 수득하였다. 미정제 생성물을 커플링 단계에서 직접 사용하였다.

LCMS (암모늄 아세테이트 표준 방법) 보유 시간= 1.34 분.

(M<sup>+</sup> = 321; M<sup>-</sup> = 319).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm) δ8.87 (1H, s) 8.30 (1H, d) 8.06 (1H, d) 7.75 (1H, s) 3.23-3.13 (4H, m) 2.84 (6H, s).

실시예 18: N-[6-클로로-7-(2-디메틸아미노-에틸설파닐)-9H-β-카르볼린-8-일]-2-메틸-니코틴아미드

자석 교반기가 구비된 25 ml 둥근 바닥 플라스크를 4.5ml의 무수 피리딘 중의 6-클로로-7-(2-디메틸아미노-에틸설파닐)-9H-β-카르볼린-8-일아민 (45.2 mg, 0.14 mmol) 및 2-메틸니코틴산 (39.0 mg, 0.28 mmol)으로 충전하였다. 형성된 밝은 오렌지색 혼합물에, 실온에서 고형물인 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (95.0 mg, 0.49 mmol)을 첨가하였다. 형성된 반응 혼합물을 3일 동안 80°C로 가열하였다. 이후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켜 갈색의 점성 시럽을 수득하였다. 시럽을 최소량의 MeOH (~2 ml) 중에 용해시키고, H<sub>2</sub>O/포화된 중탄산 나트륨 (~25 ml)의 5:1 혼합물에 서서히 첨가하고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 x 30 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 갈색 잔류물 (79.6 mg)을 수득하였다. 잔류물을 MeOH (~5 ml)에 다시 용해시키고, 코튼 플러그(cotton plug)를 통해 여과하였다. 형성된 여액에 1,4-디옥산 (1.0 ml, 4.0 mmol) 중의 HCl을 첨가하고, 형성된 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하고, 교반하면서 디에틸 에테르 (30 ml)에 첨가하였다. 형성된 침전된 생성물을 흡입 여과에 의해 수거하고, 에테르로 세척하고 공기 건조시켜 36.3 mg의 N-[6-클로로-7-(2-디메틸아미노-에틸설파닐)-9H-β-카르볼린-8-일]-2-메틸-니코틴아미드 트리스-히드로클로라이드를 황색 분말로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm) δ8.95 (1H, s) 8.62 (1H, dd) 8.43 (1H, s) 8.38-8.34 (2H, m) 8.16 (1H, d) 7.50 (1H, dd) 3.09 (2H, t) 2.85 (3H, s) 2.30 (2H, t) 1.99 (6H, s).

LCMS (암모늄 아세테이트 표준 방법) 보유 시간= 1.56 분.

(M<sup>+</sup> = 440; M<sup>-</sup> = 438).

*중간체 33: 모르폴린-3(S),4-디카르복실산 4-3차-부틸 에스테르*

DMF (75 ml) 중의 모르폴린-3(S)-카르복실산 (2.00 g, 15.3 mmol)의 현탁액을 실온에서 교반하였다. 트리에틸아민 (7.47 ml, 53.6 mmol) 및 디-3차-부틸 디카르보네이트 (BOC<sub>2</sub>O, 4.02 g, 18.4 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 1시간 동안 실온에서 교반하였으며, 이 시간 동안에 반응에 의해 맑은 황색 용액이 형성되었다. 이 용액을 감소된 부피(~25

ml)로 농축시키고, 물 (15 ml) 및 1N HCl (15 ml)로 희석하였다. 혼합물을 분리 깔대기에 붓고, 추가로 물 (100 ml) 및 염수 (100 ml)로 희석하고, Et<sub>2</sub>O (3 x 100 ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과하고 농축시켜 백색 고형물을 수득하였다. 과량의 BOC<sub>2</sub>O를 함유한 고형물을 Et<sub>2</sub>O (500 ml)에 용해시키고, 1N NaOH (3 x 100 ml)로 추출하였다. 수성층을 6N HCl로 대략 pH 2로 산성화시킨 후, Et<sub>2</sub>O (3 x 100 ml)로 신속하게 추출하였다. Et<sub>2</sub>O 층을 건조시키고, 여과하고 농축시켜 백색 고형물(3.07 g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.95 (br s, 1); 4.34-4.30 (m, 1); 4.18-4.10 (m, 1); 3.83-3.74 (m, 1); 3.59-3.51 (m, 2); 3.39-3.32 (m, 1); 3.21-2.95 (m, 1); 1.41-1.36 (m, 9).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 조건.

ELSD R<sub>f</sub> = 1.08 분.

M-H = 230.

실시예 19: 4-메틸-모르폴린-3(S)-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드

EtOH (115 ml) 중의 모르폴린-3(S)-카르복실산 (3.00 g, 22.9 mmol)의 슬러리를 실온에서 교반하였다. CH<sub>2</sub>O (3.42 ml, 45.8 mmol, H<sub>2</sub>O 중의 37% w/w)의 수용액을 첨가하고, 이어서 Pd(OH)<sub>2</sub> (600 mg, 목탄 상의 20% w/w)을 첨가하였다. 플라스크를 수소 (1 atm)로 충전하고, 회색 슬러리를 수소 벌룬 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 플라스크를 질소로 충전시키고, 회색 슬러리를 MeOH로 희석하고 여과지를 통해 여과시키고, 농축시켜 감소된 부피로 농축시켰다. 연한 회색 용액을 0.45μm 실린지 필터를 통해 여과시켜 잔류하는 Pd(OH)<sub>2</sub>를 제거하고 농축시켜 투명한 무색 오일을 수득하였다. 이 오일을 고진공 하에 24시간 동안 두자, 백색의 단단한 포음이 분리되었다. 이 포음을 피리딘(200 ml)에 용해시키고, 6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일아민 (3.74 g, 17.2 mmol)을 첨가하고, 이어서 EDCI (5.87 g, 30.6 mmol)를 첨가하였다. 투명한 옅은 오렌지색 용액을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 용액을 H<sub>2</sub>O (300 ml)로 희석하고, EtOAc (300 ml)을 함유하는 분리 깔대기에 부었다. 혼합물을 진탕시키고, 층을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc (3 x 150 ml)로 추출하고, 합한 유기층을 H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고 농축시켜 갈색 오일을 수득하고, 이 오일은 고진공 하에 두었다. 형성된 갈색 포음을 MeOH로 분쇄하고, 형성된 침전물을 여과하고, MeOH로 세척하였다. 형성된 연한 황색 고형물을 키랄 HPLC에 의해 정제하여 백색 고형물(3.23 g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.36 (s, 1); 10.02 (s, 1); 9.04 (s, 1); 8.38 (d, 1); 8.22-8.21 (m, 1); 8.15 (d, 1); 7.91 - 7.90 (m, 1); 4.00 (dd, 1); 3.85-3.81 (m, 1); 3.69-3.58 (m, 2); 2.99-2.95 (dd, 1); 2.89-2.85 (m, 1); 2.32 (s, 3); 2.32-2.24 (m, 1).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 조건.

DAD R<sub>f</sub> = 1.89 분.

M+H = 345.

키랄 분취용 HPLC : 10% v/v EtOH/헥산.

키랄셀(Chiralcel) OD 칼럼.

R<sub>f</sub> = 11.5 - 14 분.

생성물의 입체 순도 ≥ 99% ee

방법 C: 4-모르폴린 치환된 유사체에 대한 절차

중간체 34, 중간체 35 및 실시예 20에 대한 기술:

*중간체 34: 3(S)-(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일카르바모일)-모르폴린-4-카르복실산 3차-부틸 에스테르*

피리딘(106ml) 중의 모르폴린-3(S),4-디카르복실산 4-3차-부틸 에스테르 (2.83 g, 12.7 mmol)의 용액을 실온에서 교반하였다. 6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일아민 (2.30 g, 10.6 mmol)을 첨가한 후, EDCI (4.06 g, 21.2 mmol)를 첨가하였다. 투명한 오렌지색 내지 갈색 용액을 14시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 용액을 H<sub>2</sub>O (120 ml)로 희석하고, EtOAc (200 ml), H<sub>2</sub>O (100 ml) 및 염수 (100 ml)를 함유하는 분리 깔대기에 부었다. 혼합물을 진탕시키고, 층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc (2 x 50 ml)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고 감소된 부피로 농축시킨 후, 1:1의 Et<sub>2</sub>O/헥산 (500 ml) 교반 용액에 적가하였다. 형성된 침전물을 여과하고 1:1의 Et<sub>2</sub>O/헥산으로 세척하였다. 여액을 감소된 부피로 농축시키고, 제 2의 침전 생성물을 수거하였다. 고형 생성물을 고진공 하에 2시간 동안 두어 3(S)-(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일카르바모일)-모르폴린-4-카르복실산 3차-부틸 에스테르를 옅은 황색 내지 옅은 갈색 고형물(4.36 g)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ11.30 (s, 1); 10.13 (s, 1); 9.06 (s, 1); 8.40-8.38 (m, 1); 8.19-8.16 (m, 2); 7.98 (s, 1); 4.67-4.47 (m, 2); 3.96-3.60 (m, 2); 3.64 -3.39 (m, 3); 1.42 (s, 9).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 조건.

DAD R<sub>f</sub> = 2.31 분.

M+H = 431.

*중간체 35: 2(R)-[3(S)-(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일카르바모일)-모르폴린-4-일메틸]-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르*

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml)중의 3(S)-(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일카르바모일)-모르폴린-4-카르복실산 3차-부틸 에스테르 (1.00 g, 2.32 mmol)을 실온에서 교반하였다. 트리플루오로아세트산 (6 ml)을 첨가하고, 이 용액을 45분 동안 실온에서 교반한 후, 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 로 한번 더 농축시켜 황갈색 고형물을 수득하고, 이를 아르곤 하에서 THF (13 ml) 중에 용해시켰다. 완전한 용해를 위해 때때로 약간의 가온이 필요하였다. THF(2ml) 중의 N-(3차-부톡시카르보닐)-D-프롤리날 (693 mg, 3.48 mmol)을 첨가한 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (738 mg, 3.48 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 30분 동안 실온에서 교반한 후, 1N NaOH 수용액(30 ml)을 첨가하여 켄칭시켰다. 혼합물을 EtOAc (100 ml), H<sub>2</sub>O (100 ml), 및 염수 (100 ml)를 함유하는 분리 깔대기에 부었다. 혼합물을 진탕시키고, 층을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc (2 x 50 ml)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 연한 갈색 고형물을 수득하였다. 칼럼 크로마토그래피 (2%-4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의해 2(R)-[3(S)-(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일카르바모일)-모르폴린-4-일메틸]-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르를 백색 고형물 (915 mg)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ11.30 (s, 1); 9.88 (s, 1); 9.04 (s, 1); 8.39-8.37 (m, 1); 8.20-8.15 (m, 2); 7.95 (s, 1); 3.99-3.82 (m, 3); 3.69-3.63 (m, 2); 3.44-3.32 (m, 1); 3.27-3.11 (m, 3); 2.92-2.80 (m, 1); 2.44-2.32 (m, 1); 1.99 - 1.67 (m, 5); 1.33 (s, 9).

HCOOH 표준 조건.

DAD R<sub>f</sub> = 1.39 분.

M+H = 514.

키랄 HPLC.

샘플의 입체 순도를 체크하였다. 샘플은 97% ee 이상이였다.

키랄팩 (Chiralpak) AD 칼럼.

15% v/v EtOH/헥산 (0.1% Et<sub>2</sub>NH 함유).

실시예 20: 4-피롤리딘-2(R)-일메틸-모르폴린-3(S)-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드, HCl 염)

MeOH(16ml) 중의 2(R)-[3(S)-(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일카르바모일)-모르폴린-4-일메틸]-피롤리딘-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르 (850 mg, 1.65 mmol)의 용액에 농축된 HCl 수용액 (13 ml)을 첨가하였다. 이 용액을 30 내지 45분 동안 실온에서 교반하자, 이 시간 동안 미세한 황색 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 농축시켜 4-피롤리딘-2(R)-일메틸-모르폴린-3(S)-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드, HCl 염)을 얻은 황색 고형물 (755 mg)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.30 (s, 1); 11.56 (br s, 1); 9.63 (br s, 1); 9.46 (s, 1); 8.87-8.85 (m, 1); 8.66-8.57 (m, 2); 8.25 (s, 1); 4.38-4.26 (m, 1); 4.24-4.08 (m, 1); 4.04-3.86 (m, 2); 3.86-3.68 (m, 2); 3.57-3.39 (m, 1); 3.39-3.02 (m, 4); 2.99-2.76 (m, 1); 2.10-1.84 (m, 3); 1.75-1.56 (m, 1).

HCOOH 표준 조건.

DAD R<sub>f</sub> = 0.81 분.

M+H = 414.

중간체 36: 시스-2-(3차-부톡시카르보닐아미노)-시클로펜탄카르복실산 (6-클로로-9H-카르볼린-8-일) 아미드

피리딘(10ml) 중의 시스-2-(3차-부톡시카르보닐아미노)-시클로펜탄 카르복실산 (550 mg, 2.4 mmol)의 용액을 실온에서 교반하였다. 6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일아민 (436 mg, 2.0 mmol)을 첨가한 후, EDCI (615 mg, 3.2 mmol)를 첨가하고, 오렌지색 용액을 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 H<sub>2</sub>O (20 ml)로 희석하고 H<sub>2</sub>O (50 ml) 및 EtOAc (100 ml)를 함유하는 분리 깔대기에 부었다. 혼합물을 진탕시키고, 층을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc (100 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 오렌지색 오일성 고형물로 농축시키고, 이어서 이를 Et<sub>2</sub>O(20ml) 중의 5% MeOH로 분쇄하고, 여과에 의해 포획하여 시스-2-(3차-부톡시카르보닐아미노)-시클로펜탄카르복실산 (6-클로로-9H-카르볼린-8-일) 아미드를 얻은 황색 고형물 (740 mg)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.17 (s, 1); 9.89 (s, 1); 9.04 (s, 1); 8.36 (d, 1); 8.18-8.08 (m, 2); 7.95 (s, 1); 6.92 (d, 1); 4.32-4.22 (m, 1); 3.16-3.09 (m, 1); 2.13-2.01 (m, 1); 1.96-1.75 (m, 3); 1.74-1.59 (m, 1); 1.58-1.42 (m, 1); 1.07 (s, 9).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 조건.

DAD R<sub>f</sub> = 2.52 분.

M+H = 429.

실시예 21: 시스-2-아미노-시클로펜탄카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드

트리플루오로아세트산 (5 ml) 중의 2-(3차-부톡시카르보닐아미노)-시클로펜탄카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일) 아미드 (736 mg, 1.72 mmol)을 20분 동안 실온에서 교반한 후, 오렌지색 오일로 농축시켰다. 이 오일을 MeOH (5ml) 중에 용해시키고, 포화된 중탄산나트륨 수용액 (25 ml)으로 중화시켰다. 형성된 혼합물을 추가로 H<sub>2</sub>O (25 ml) 및 EtOAc (100 ml)로 희석하였다. 수성층을 제거하고 EtOAc (100 ml)로 추출하였다. 유기층을 합치고, 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 황색 고형물(507 mg)로 농축시켰다. 이러한 고형물을 MeOH (5 ml)에 용해시키고, 디옥산 (4 M, 1.5 ml) 중의 HCl 용액을 첨가하였다. 밝은 황색 용액을 30분 동안 교반한 후, 농축시켜 시스-2-아미노-시클로펜탄카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드를 황색 분말 (600 mg)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.29 (s, 1); 8.75 (d, 1); 8.53 (d, 1); 8.37 (s, 1); 8.02 (s, 1); 4.05-3.95 (m, 1); 3.42-3.34 (m, 1); 2.46 -1.80 (m, 6).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 조건.

DAD R<sub>f</sub> = 1.65 분.

M+ H = 329.

실시예 22: 4-(2-아미노-에틸)-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드, HCl 염

적합한 2-아미노아세트알데히드를 사용하여 환원적으로 알킬화된 라세미 모르폴린-3-카르복실산을 사용하여 방법 C를 수행하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ 9.37 (s, 1); 8.76 (d, 1); 8.55 (d, 1); 8.44 (d, 1); 8.06 (d, 1); 4.68-4.55 (m, 2); 4.17-3.99 (m, 3); 3.84-3.73 (m, 2); 3.57-3.39 (m, 4).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 조건.

DAD R<sub>f</sub> = 1.69 분.

M+ H = 374.

실시예 23: 4-(2(S)-아미노-프로필)-모르폴린-3(S)-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드, HCl 염 (첫번째 용리 부분입체이성질체)

적합한 알라닌 알데히드를 사용하여 환원적으로 알킬화된 라세미 모르폴린-3-카르복실산을 사용하여 방법 C를 수행하였다. 부분입체이성질체를 탈보호 단계 전에 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.32 (s, 1); 8.76 (d, 1); 8.55 (d, 1); 8.41 (s, 1); 8.08 (s, 1); 4.38 (d, 1); 4.32 - 4.21 (m, 1); 4.16 -4.09 (m, 1); 4.04 -3.95 (m, 2); 3.79 -3.57 (m, 2); 3.47 - 3.40 (m, 1); 3.22 -3.05 (m, 2); 1.44 (d, 3).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 조건.

DAD R<sub>f</sub> = 1.38 분.

M+ H = 388.

실시예 24: 4-(2(S)-아미노-프로필)-모르폴린-3(R)-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드, HCl 염 (두번째 용리 부분입체이성질체)

적합한 알라닌 알데히드를 사용하여 환원적으로 알킬화된 라세미 모르폴린-3-카르복실산을 사용하여 방법 C를 수행하였다. 부분입체이성질체를 탈보호 단계 전에 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.34 (s, 1); 8.77 (d, 1); 8.55 (d, 1); 8.42 (s, 1); 8.06 (s, 1); 4.42 (d, 1); 4.30-4.12 (m, 1); 4.07-3.92 (m, 3); 3.89-3.74 (m, 1); 3.65-3.49 (m, 1); 3.25-2.90 (m, 3); 1.36 (d, 3).

$\text{NH}_4\text{OAc}$  표준 조건.

DAD  $R_f$  = 1.57 분.

M+H = 388.

실시예 25: 2-아미노-시클로헥산카르복실산 (6-클로로-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-아미드

피리딘(10ml) 중의 시스-2-(3차-부톡시카르보닐아미노)-시클로헥산 카르복실산 (255 mg, 1.05 mmol)의 용액을 실온에서 교반하였다. 6-클로로-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민 (218 mg, 1.00 mmol)을 첨가한 후, EDCI (315 mg, 1.64 mmol)를 첨가하고, 약간 혼탁한 연한 오렌지색 용액을 16시간 동안 교반하였다. 용액을  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml)로 희석하고,  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) 및 EtOAc (50 ml)를 함유하는 분리 깔대기에 부었다. 혼합물을 진탕하고, 층을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc (50 ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하고, 이를 4시간 동안 고진공 하에 두었다. 형성된 황갈색 유리를 실온에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml)로 슬러리화시켰다. 트리플루오로아세트산 (5 ml)을 첨가하고, 슬러리를 즉시 용해시켜 투명한 오렌지색 용액을 형성하였다. 이 용액을 45분 동안 실온에서 교반한 후, 갈색 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔(3 x 10 ml)으로부터 공비처리하여 황색 고형물을 수득하였다. 희석된  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  수용액을 수용액의 pH가 10이 될 때까지 10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  를  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml)에 첨가하므로써 제조하였다. 황색 고형물을 최소량의 MeOH에 용해시키고, 교반하면서 수용액에 적가하였다. 형성된 침전물을 여과하고,  $\text{H}_2\text{O}$ 로 세척하고, 고진공 하에 두어 2-아미노-시클로헥산카르복실산 (6-클로로-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-아미드를 연한 황색 고형물(147 mg)로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.00 (s, 1); 8.37-8.34 (m, 1); 8.16-8.13 (m, 2); 7.83 (m, 1); 5.66-5.00 (br s, 2); 3.42-3.40 (m, 1); 2.70-2.62 (m, 1); 2.02-1.90 (m, 1); 1.70-1.54 (m, 5); 1.42-1.29 (m, 2).

$\text{NH}_4\text{OAc}$  표준 조건.

DAD  $R_f$  = 1.46 분.

M+H = 343.

실시예 26: 4-(2(R)-아미노-프로필)-모르폴린-3(S)-카르복실산 (6-클로로-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-아미드, HCl 염

적합한 알라닌 알데히드를 사용하여 환원적으로 알킬화된 라세미 모르폴린-3-카르복실산을 사용하여 방법 C를 수행하였다. 부분입체이성질체를 탈보호 단계 전에 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.35 (s, 1); 8.77 (m, 1); 8.55 (m, 1); 8.43 (s, 1); 8.01 (s, 1); 4.45 (d, 1); 4.26 (m, 1); 4.09-3.91 (m, 3); 3.79 (m, 1); 3.63 (m, 1); 3.28-2.99 (m, 3); 1.37 (d, 3).

$\text{NH}_4\text{OAc}$  표준 조건.

DAD  $R_f$  = 1.39 분.

M+ H = 388.

실시예 27: 4-(2(R)-아미노-3-페닐-프로필)-모르폴린-3(S)-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드, HCl 염

적합한 알라닌 알데히드를 사용하여 환원적으로 알킬화된 라세미 모르폴린-3-카르복실산을 사용하여 방법 C를 수행하였다. 부분입체이성질체를 탈보호 단계 전에 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.34 (s, 1); 8.77 (d, 1); 8.55 (d, 1); 8.42 (s, 1); 8.04 (s, 1); 7.44-7.23 (m, 5); 4.39 (d, 1); 4.65-4.07 (m, 1); 4.40-3.82 (m, 4); 3.50-3.25 (m, 1); 3.30-3.14 (m, 1); 3.11-2.88 (m, 3); 2.85-2.69 (m, 1).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 조건.

DAD R<sub>f</sub> = 1.90 분.

M+ H = 464.

방법 D: 크로마토그래피 조건

LCMS

칼럼 유형: 페녹메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18(2) 칼럼, 5μm, 크기 50 x 4.6 mm

작동타임(run time): 5.00 분 작동

NH<sub>4</sub>OAc 조건:

용매 A:

10 mM NH<sub>4</sub>OAc

99% H<sub>2</sub>O

1% MeCN

용매 B:

10 mM NH<sub>4</sub>OAc

5% H<sub>2</sub>O

95% MeCN

표준 구배:

초기 조건 - 95% A, 5% B

5%-100% B로부터 3.5분 구배

100% B에서 3.5 - 4.3 분 유지

초기 조건에서 4.3 - 5 분

극성 구배:

초기 조건 - 70% A, 30% B

70%-100% B로부터 3.5 분 구배

100% B에서 3.5 - 4.3 분 유지

초기 조건에서 4.3 - 5 분

비극성 구배

초기 조건 - 100% A

0%-50% B로부터 3.5 분 구배

100% B에서 3.5 - 4.3 분 유지

초기 조건에 4.3 - 5 분

HCOOH 조건:

용매 C:

0.1% HCOOH

99% H<sub>2</sub>O

1% MeCN

용매 D:

0.1% HCOOH

5% H<sub>2</sub>O

95% MeCN

표준 구배:

초기 조건 - 95% C, 5% D

5%-100% D로부터 3.5 분 구배

100% D에서 3.5 - 4.3 분 유지

초기 조건에서 4.3 - 5 분

극성 구배

초기 조건 - 70% C, 30% D

70%-100% D로부터 3.5 분 구배

100% D에서 3.5 - 4.3 분 유지

초기 조건에서 4.3 - 5 분

비극성 구배:

초기 조건 - 100% C

0%-50% D로부터 3.5 분 구배

100% D에서 3.5 - 4.3 분 유지

초기 조거에서 4.3 - 5 분

중간체 37: 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-β-카르볼린, HCl 염

5-클로로트립타민 히드로클로라이드 (5 g, 20 mmol, 1당량)을 40 ml의 3 M NaOAc 완충액 (pH = 4.8) 및 40 ml의 물에 용해시켰다. 글리옥살산(1.84 g, 20 mmol, 1당량)을 한번에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 형성된 두꺼운 슬러리를 여과하고, 연한 생고형물을 100 ml의 6N HCl에 현탁시키고, 농축된 HCl (2 ml 15분 마다)를 간헐적으로 첨가하면서 1 시간 동안 환류 응축기 하에서 125°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 4.38 g (90%)의 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-β-카르볼린, HCl 염을 청회색 고형물로서 여과에 의해 분리시켰다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.33 (br, 2H), 9.62 (br, 2H), 7.53 (d, 1), 7.39 (d, 1), 7.09 (dd, 1), 4.33 (br, 2H), 2.92 (t, 2)

포름산 표준 조건.

DAD RT = 1.56 분.

M+H = 207.

중간체 38: (6-클로로-1,3,4,9-테트라하이드로-β-카르볼린-2-일)-페닐-메타논

6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-β-카르볼린, HCl 염 (10.2 g, 42 mmol, 1 당량)을 100 ml의 건조 피리딘중에 N<sub>2</sub> 하에서 현탁시키고 빙수욕에서 0°C로 냉각시켰다. 벤조일 클로라이드 (7.3 ml, 63 mmol, 1.5 당량)를 냉각된 용액에 첨가하고 그 후에 반응을 빙욕으로부터 제거하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응이 고형물로 채워질 때까지 물의 첨가에 의해 쉼팅하였다. 이 고형물을 여과에 의해 포획하고 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척하고 물 중에 재현탁시키고 초음파처리하고 재여과하여 1.27 g (94%)의 (6-클로로-1,3,4,9-테트라하이드로-β-카르볼린-2-일)-페닐-메타논을 주황색 결정질 고체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.65 - 10.59 (br, 1H), 7.0 - 7.5 (m, 9H), 4.60 - 4.83 (br, 2H), 3.62 - 3.99 (br, 2H), 2.75 (br., 2H).

포름산 표준 상태.

DAD RT = 2.68 min.

M+ H = 311.

중간체 39: 2-벤조일-6-클로로-1,2,3,9-테트라하이드로-β-카르볼린-4-온

(6-클로로-1,3,4,9-테트라하이드로-β-카르볼린-2-일)-페닐-메탄 (1.76 g, 5.66 mmol, 1 당량) 및 DDQ (2.31 g, 10.2 mmol, 1.8 당량)을 고형물로서 혼합하고 -78℃로 냉각시켰다. 15 ml의 9:1 THF/H<sub>2</sub>O 용액을 -78℃로 냉각시키고 생성된 슬러리를 냉각된 고형물에 첨가하고 추가 15 ml의 THF(이 또한 -78℃로 냉각됨)을 첨가하였다. 딥 블루 용액을 -78℃에서 2시간 동안 교반시키고 그 후에 서서히 실온으로 가온시키고 추가 2 시간 동안 교반시켰다. 반응을 1N NaOH의 첨가에 의해 퀘칭시키고 3 x 150 ml EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유성 층을 2 x 100 ml 1 N HCl, 1 x 100 ml 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축하여 1.38 g (75%)의 2-벤조일-6-클로로-1,2,3,9-테트라하이드로-β-카르볼린-4-온을 주황색 오일성 고형물로 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.11 - 12.48 (br, 1H), 7.29 - 7.88 (m, 8H), 4.93 - 5.18 (br, 2H), 4.60 - 4.46 (br, 2H).

정확한 질량: 324.07.

포름산 표준 상태

DAD RT = 2.15 min.

M+ H = 325.

중간체 40: 4-아미노-6-클로로 β-카르볼린

미정제 2-벤조일-6-클로로-1,2,3,9-테트라하이드로-β-카르볼린-4-온 (4 g) 을 30 ml의 무수 하이드라진 중에 용해시키고 환류하에(130℃ 오일욕) 6시간 동안 N<sub>2</sub> 하에서 교반시키고, 그 후에 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 밤새 정지시켰다. 침전된 황색 고형물을 여과에 의해 제거하고 물 2 x 5 ml로 세척하여 785 mg (30%)의 4-아미노-6-클로로 β-카르볼린을 회백색 고형물로서 수득하였다. 추가의 물을 더 이상 침전물이 생기지 않을 때까지 합쳐진 여과물에 첨가하였다. 이러한 고형물을 또한 여과에 의해 제거하여 1.056 g (39%)의 4-아미노-6-클로로 β-카르볼린을 황색 고형물로 수득하였다 (69% 총 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 5.86 (s, 2H).

포름산 표준 상태.

DAD RT = 1.68 min.

M+ H = 218.

중간체 41: N-(6-클로로-9H-β-카르볼린-4-일)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드

4-아미노-6-클로로 β-카르볼린 (1.05 g, 4.82 mmol, 1 당량)을 4ml의 무수 피리딘 및 20 ml의 THF 중에 용해시키고 N<sub>2</sub> 하에서 0℃로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산 무수물(3.4 ml, 24 mmol, 5 당량)을 냉각된 용액에 적가하였다. 첨가가 완료되면, 반응을 빙욕으로부터 제거하고 ~1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 물(10ml)을 점점히 첨가함에 의해 퀘칭하고 2 x 150 ml EtOAc로 추출하고 2 x 100 ml 중탄산나트륨 포화 수용액, 1 x 100 ml 염수로 세척하고,

MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과하여 주황색 고형물로 농축하였다. 이 고형물을 10 - 15 ml Et<sub>2</sub>O로 적정하고 여과에 의해 포획하여 1.23 g (81%)의 N-(6-클로로-9H-β-카르볼린-4-일)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드를 황색 고형물로 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.11 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H).

포름산 표준 상태.

DAD RT = 2.12 min.

M+ H = 314.

중간체 42: N-(6-클로로-8-니트로-9H-β-카르볼린-4-일)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드

N-(6-클로로-9H-β-카르볼린-4-일)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드 (125 mg, 0.4 mmol, 1 당량)를 2 ml TFA 중에 용해시키고 NaNO<sub>2</sub> (541 mg, 7.84 mmol, 2 당량)을 단일분으로 첨가하였다. 용액을 4시간 동안 실온에서 교반시켰다. 휘발성 물질을 로토맵(rotovap)으로 제거하고 생성된 주황색 오일성 고형물로 물 중에 현탁하고 중탄산나트륨 포화 수용액으로 중화시키고 여과하여 132 mg (92%)의 N-(6-클로로-8-니트로-9H-β-카르볼린-4-일)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드를 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.87 (s, 1H), 12.03 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26 (s, 1H).

포름산 표준 상태.

DAD RT = 2.27 min.

M+ H = 359.

중간체 43: N-(8-아미노-6-클로로-9H-β-카르볼린-4-일)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드

미정제 N-(6-클로로-8-니트로-9H-β-카르볼린-4-일)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드 (130 mg, 0.36 mmol)를 7 ml의 MeOH 중에 용해시키고 반응 용기를 N<sub>2</sub>로 3회 진공 펄징(purging)하였다. 백금(20 mg, 20% wt. 활성 탄소상)을 빠르게 첨가하고 반응 용기를 다시 N<sub>2</sub>로 3회 진공 펄징한 후에 H<sub>2</sub>로 3회 추가 진공 펄징하였다. 반응을 밤새 1 atm에서 H<sub>2</sub> 하에서 교반되도록 하였다. 완료되면, 반응 용기를 H<sub>2</sub>로 펄징하고 셀라이트로 여과하였다. 셀라이트를 여과물이 투명해질 때까지 메탄올로 수회 세척하였다. 합쳐진 여과물을 농축하여 N-(8-아미노-6-클로로-9H-β-카르볼린-4-일)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드를 황색 고형물(112 mg, 95%)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.83 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.87 (br, 2H).

포름산 표준 상태.

DAD RT = 1.95 min.

M+ H = 329.

중간체 44: N-[6-클로로-4-(2,2,2-트리플루오로-아세틸아미노)-9H-β-카르볼린-8-일]-2-메틸-니코틴아미드

N-(8-아미노-6-클로로-9H-β-카르볼린-4-일)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드 (90 mg, 0.274 mmol, 1 당량) 및 2-메틸니코틴산 (45 mg, 0.329 mmol, 1.2 당량)을 N<sub>2</sub> 하에서 1.5 ml의 무수 피리딘 중에 용해하였다. EDCI (84 mg, 0.438 mmol, 1.6 당량)을 단일분으로 첨가하고 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 물로 퀀칭하고 생성된 질은 고형물을 여과에 의해 포획하였다. 이 고형물을 3:1 메탄올 - DMSO 용액으로 적가하여 N-[6-클로로-4-(2,2,2-트리플루오로-아세틸아미노)-9H-β-카르볼린-8-일]-2-메틸-니코틴아미드를 밝은 황색 고형물(41 mg, 3%)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.94 (br, 1H), 11.78 (s, 1H), 10.61 (s, 1), 9.00 (s, 1), 8.64 (d, 1), 8.38 (s, 1H), 8.13 (d, 1), 8.01 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 2.68 (s, 3H).

포름산 표준 상태.

DAD RT = 1.98 min.

M+H = 448.

중간체 45: N-[6-클로로-4-(2,2,2-트리플루오로-아세틸아미노)-9H-β-카르볼린-8-일]-니코틴아미드

N-(8-아미노-6-클로로-9H-β-카르볼린-4-일)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드 (90 mg, 0.274 mmol, 1 당량) 및 2-메틸니코틴산 (40 mg, 0.329 mmol, 1.2 당량)을 N<sub>2</sub> 하에서 1.5 ml의 무수 피리딘 중에 용해시켰다. EDCI (84 mg, 0.438 mmol, 1.6 당량)을 단일분으로 첨가하였고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응을 퀀칭하고 선행 프로토콜을 따라 처리하여 38 mg (32%)의 N-[6-클로로-4-(2,2,2-트리플루오로-아세틸아미노)-9H-β-카르볼린-8-일]-니코틴아미드를 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.89 (br, 1H), 10.73 (s, 1), 9.28 (s, 1), 8.97 (s, 1), 8.84 (d, 1), 8.43 (d, 1), 8.37 (s, 1), 7.85 (s, 1), 7.76 (s, 1), 7.67 (m, 1).

포름산 표준 상태.

DAD RT = 1.94 min.

M+H = 434.

실시예 28: N-(4-아미노-6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-2-메틸-니코틴아미드

N-[6-클로로-4-(2,2,2-트리플루오로-아세틸아미노)-9H-β-카르볼린-8-일]-니코틴아미드 (41 mg, 0.092 mmol, 1 당량)을 5 ml의 MeOH 중에 용해시키고, 2 ml의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액(127 mg, 0.92 mmol, 10 당량)을 이에 첨가하였다. 생성된 투명 용액을 16시간 동안 60°C에서 가열시키고 그 후에 실온으로 냉각되도록 하였다. 추가의 물을 첨가하여 여과에 의해 포획된 미세 고형물을 생성시키고, 10 ml의 Et<sub>2</sub>O 중의 5% MeOH로 1회 세척하고 고진공하에 건조시켜 18 mg의 N-(4-아미노-6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-2-메틸-니코틴아미드를 분말형 황색 고형물(56% 수율)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.62 (d, J = 3.6, 1H), , 8.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.5, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 5.91 (br, 2H), 2.66 (s, 3H).

포름산 표준 상태.

DAD RT = 1.63 min.

M+H = 352.

실시예 29: N-(4-아미노-6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-니코틴아미드

N-[6-클로로-4-(2,2,2-트리플루오로-아세틸아미노)-9H-β-카르볼린-8-일]-니코틴아미드 (38 mg, 0.088 mmol, 1 당량)을 5 ml의 MeOH 중에 현탁시키고 2 ml의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액(121 mg, 0.92 mmol, 10 당량)을 이에 첨가하였다. 생성된 투명 용액을 11시간 동안 60°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 여과에 의해 포획된 침전된 미세 고형물을 10ml의 물로 세척하여 2.78 mg (10%)의 N-(4-아미노-6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-니코틴아미드를 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.32 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.82 (d, 1), 8.42 (d, 1), 8.36 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 5.91 (br, 2H).

포름산 표준 상태.

DAD RT = 1.55 min.

M+H = 338.

중간체 46: 3-시아노메틸-인돌-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르

DMF 중의 3-인돌아세트니트릴 (10 g, 64 mmol) 용액 (160 ml)을 실온에서 교반시켰다. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.3 g, 96 mmol) 및 디-3차-부틸 디카르보네이트 (15.35 g, 70 mmol)를 이에 첨가하고 12 시간 동안 반응 혼합물을 교반시켰다. H<sub>2</sub>O (100 ml)를 반응 혼합물에 첨가하고 생성된 침전물을 여과에 의해 포획하였다. 고형물을 뜨거운 메탄올(20 ml) 중에 용해시키고 용액을 천천히 냉각되도록 하여, 밝은 황색 고형물을 생성하고 이를 여과에 의해 분리하여 3-시아노메틸-인돌-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(9.2 g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.08 (d, 1); 7.70 - 7.66 (m, 2); 7.42 - 7.29 (m, 2); 4.12 (s, 2); 1.63 (3, 9).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 상태.

DAD R<sub>f</sub> = 3.31 min.

M+H = 257.

중간체 47: 3-(시아노-메틸-메틸)-인돌-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르

THF(40 ml) 중의 3-시아노메틸-인돌-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(2.15 g, 8.39 mmol) 용액을 아르곤 대기 하에서 -78°C로 냉각시켰다. 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1 M, 10 ml, 10 mmol)을 이에 첨가하고 이 차가운 용액을 30분 동안 교반시켰다. 요오도메탄 (627 μL, 10 mmol)을 이에 첨가하고 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반시키고 서서히 0°C로 가온시켰다. H<sub>2</sub>O (100 ml)를 이에 첨가하고 용액을 실온으로 상승시키고 EtOAc (250 ml)로 희석시켰다. 수성 층을 제거하고 EtOAc (250 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 수성 HCl (1N, 3 x 50 ml)로 세척하고, 염수로 세척하고, 그 후에 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 주황색 오일로 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 3-(시아노-메틸-메틸)-인돌-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(1.8 g)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.09 (d, 1); 7.73 (d, 1); 7.69 (s, 1); 7.74 - 7.29 (m, 2); 4.56 (q, 1); 1.66 (d, J = 7.2, 3); 1.63 (s, 9).

중간체 48: 3-(2-아미노-1-메틸-메틸)-인돌-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르

메탄올(15 ml) 중의 3-(시아노-메틸-메틸)-인돌-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(850 mg, 3.14 mmol) 용액을 실온에서 교반시켰다. 라니-니켈(Raney-Nickel) 촉매 (50% g /wt H<sub>2</sub>O 중의 현탁액, 1 ml)를 이에 첨가하고 반응 용기를 뚜껑

을 씻우고 아르곤으로 3회 진공 펄징한 후에 수소로 유사하게 하였다. 혼합물을 수소 1atm에서 22시간 동안 교반시키고 아르곤으로 진공 펄징하고 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여과물을 오일(670 mg)로 농축시키고 LCMS로 측정된 결과 목적 화합물 3-(2-아미노-1-메틸-메틸)-인돌-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르로 주로 구성되어 있었다.

$\text{NH}_4\text{OAc}$  표준 상태.

DAD  $R_f$  = 1.78 min.

M+H = 275.

중간체 49: 4-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H- $\beta$ -카르볼린-1-카르복실산

미정제 3-(2-아미노-1-메틸-메틸)-인돌-1-카르복실산 3차-부틸 에스테르(670 mg, 약 2.44 mmol)을 트리플루오로아세트산 (2 ml) 중에 용해시키고 실온에서 30 min분 동안 교반시킨 후에 감압하에서 오일성 고형물로 농축하였다. 생성된 오일을 실온에서 3 M의  $\text{NaOAc}:\text{AcOH}$  완충 용액 (pH = 4.8, 12 ml) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (6 ml) 중에 용해시켰다. 글리옥살산 (225 mg, 2.44 mmol)을 이에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반시킨 후에 농축하여 건조시켰다. 생성된 고형물은 LCMS에 의해 목적 화합물 4-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H- $\beta$ -카르볼린-1-카르복실산으로 주로 구성된 것으로 측정되었고 이후에 이를 정제 없이 사용하였다.

$\text{NH}_4\text{OAc}$  표준 상태.

DAD  $R_f$  = 1.24 min.

M+H = 231.

중간체 50: 4-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H- $\beta$ -카르볼린

미정제 4-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H- $\beta$ -카르볼린-1-카르복실산 (약 2.44 mmol)을  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml) 및  $\text{HCl}$  (12 N, 5 ml)중에 현탁시키고 현탁액을 1시간 동안 120°C에서 가열한 후에 실온으로 냉각되도록 하였다. 어두운 주황-갈색 고형물을 여과에 의해 제거한 후에 메탄올(5 ml) 중에 용해시켰다. 포화 중탄산나트륨 용액(20 ml)을 이에 첨가하고 짙은 황색 슬러리를 생성하였다. 이 반응 혼합물을 여과하여 LCMS로 측정되었을 때 주로 4-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H- $\beta$ -카르볼린 (386 mg)으로 구성된 황색 고형물을 수득하였다.

$\text{NH}_4\text{OAc}$  표준 상태.

DAD  $R_f$  = 1.23 min.

M+H = 187.

중간체 51: 4-메틸-9H- $\beta$ -카르볼린

4-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H- $\beta$ -카르볼린 (214 mg, 1.17 mmol)을 자일렌(10 ml) 중에 현탁시켰다. Pd (10% wt. 탄소상, 21 mg) 촉매를 이에 첨가하고 반응 혼합물을 24시간 동안 160°C에서 교반시킨 후에 실온으로 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하여 건조시켜 4-메틸-9H- $\beta$ -카르볼린 (210 mg)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.73 (br s, 1); 8.78 (br s, 1); 8.19 (d, 1); 8.13 (s, 1); 7.62 (br s, 1); 7.53 (t, 1); 7.25 (t, 1); 2.78 (s, 3).

$\text{NH}_4\text{OAc}$  표준 상태.

DAD  $R_f$  = 2.24 min.

M+ H = 183.

중간체 52: 6-클로로-4-메틸-9H- $\beta$ -카르볼린

4-메틸-9H- $\beta$ -카르볼린 (97 mg, 0.532 mmol)을 HCl (1N, 4 ml) 중에 현탁시키고 실온에서 교반시켰다. NCS (85 mg, 0.637 mmol)를 이에 첨가하고 반응 혼합물을 5시간 동안 교반시켰다. 포화 중탄산 나트륨 용액(20ml)을 이에 첨가하고 반응 혼합물을 EtOAc (100 ml)로 2회 추출하였다. 합쳐진 유성 층을 염수로 세척하고,  $MgSO_4$ 로 건조시키고 여과시키고 농축하여 6-클로로-4-메틸-9H- $\beta$ -카르볼린(108 mg)을 오일로서 수득하였다.

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.67 (s, 1); 8.19 (s, 1); 8.11 (s, 1); 7.57 - 7.54 (m, 2); 2.82 (s, 3).

$NH_4OAc$  표준 상태.

DAD  $R_f$  = 2.48 min.

M+ H = 217.

중간체 53: 6-클로로-4-메틸-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린

트리플루오로아세트산 (10 ml) 중의 6-클로로-4-메틸-9H- $\beta$ -카르볼린(100 mg, 0.462 mmol) 용액을 실온에서 교반시켰다.  $NaNO_3$  (106 mg, 1.25 mmol)을 이에 첨가하고 반응 혼합물을 30분 동안 교반시킨 후에 농축하여 주황색 잔류물을 얻었다. 잔류물을 MeOH (5 ml)중에 용해시키고 포화 중탄산나트륨 용액 (20 ml)의 첨가에 의해 중화시켜 황색 고형물을 형성시키고 여과에 의해 포획하고  $H_2O$  (10 ml) 및  $Et_2O$  (2 x 10 ml)로 세척하여 6-클로로-4-메틸-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린 (82 mg)를 수득하였다.

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.90 (s, 1); 8.65 (s, 1); 8.55 (s, 1); 8.29 (s, 1); 2.89 (s, 3).

$NH_4OAc$  표준 상태.

DAD  $R_f$  = 3.00 min.

M+ H = 262.

중간체 54: 6-클로로-4-메틸-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민

MeOH (10 ml) 중의 6-클로로-4-메틸-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린 (80 mg, 0.31 mmol) 용액을 실온에서 교반시켰다. 백금 (10% wt. 탄소상, 24 mg) 촉매를 이에 첨가하고 반응 용기에 뚜껑을 씌우고 아르곤으로 3회 진공 펄징한 후에 수소로 유사하게 처리하였다. 반응 혼합물을 1atm 수소 하에 1.5 시간 동안 교반시키고 그 후에 아르곤으로 진공 펄징하고 DCM(10ml)로 희석하고, 0.2 $\mu$ M 시린지 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하여 6-클로로-4-메틸-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민 (67 mg)을 밝은색 갈색 오일로서 수득하였다.

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.04 (s, 1); 8.29 (s, 1); 7.74 (d, 1); 7.10 (d, 1); 2.98 (s, 3).

$NH_4OAc$  표준 상태.

DAD  $R_f$  = 1.89 min.

M+ H = 231.

실시예 30: N-(6-클로로-4-메틸-9H-β-카르볼린-8-일)-니코틴아미드

피리딘 (4 ml) 중의 6-클로로-4-메틸-9H-β-카르볼린-8-일아민 (43 mg, 0.19 mmol) 용액을 아르곤 기체 대기 하에서 실온에서 교반시켰다. 니코티노일 클로라이드 하이드로클로라이드 (40 mg, 0.22 mmol)를 이에 첨가하고 반응 혼합물을 12 시간 동안 교반시켰다. 용액을 H<sub>2</sub>O (5 ml)로 희석시키고 이를 H<sub>2</sub>O (5 ml) 및 EtOAc (25 ml)를 함유하고 있는 분리 깔대기로 부었다. 반응 혼합물을 흔들어 섞고 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 25 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유성 층을 포화 중탄산 용액 (15 ml)으로 세척하고 염수로 세척한 후에 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과하고 농축하여 N-(6-클로로-4-메틸-9H-β-카르볼린-8-일)-니코틴아미드 (5.2 mg) 주황색 점성 오일로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.67 (s, 1); 10.70 (s, 1); 9.27 (s, 1); 8.83 (s, 2); 8.45 (s, 1); 8.20 - 8.12 (m, 2); 7.83 (s, 1); 7.66 (s, 1); 2.80 (s, 3).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 상태.

DAD R<sub>f</sub> = 1.92 min.

M+ H = 337.

중간체 55: 1,1-디옥소-1λ<sup>6</sup>-티오모르폴린-3,4-디카르복실산 4-3차-부틸 에스테르

티오모르폴린-3,4-디카르복실산 4-3차-부틸 에스테르(120 mg, 0.485 mmol)을 Et<sub>2</sub>O (8 ml) 중에 용해하였다. 용액에 mCPBA (172 mg, 0.994 mmol)를 첨가하고 후에 두번째 분의 mCPBA (84 mg, 0.485 mmol)을 첨가하였다. 형성된 침전물을 여과하고 Et<sub>2</sub>O로 세척하고 건조시켜 1,1-디옥소-1λ<sup>6</sup>-티오모르폴린-3,4-디카르복실산 4-3차-부틸 에스테르(74 mg)의 백색 고형물을 수득하였다.

실시예 31: 1,1-디옥소-1λ<sup>6</sup>-티오모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드

피리딘 (2 ml) 중의 6-클로로-7-플루오로-9H-β-카르볼린-8-일아민 (43 mg, 0.198 mmol), 1,1-디옥소-1λ<sup>6</sup>-티오모르폴린-3,4-디카르복실산 4-3차-부틸 에스테르(72 mg, 0.257 mmol), 및 EDCI (76 mg, 0.396 mmol) 용액을 70°C로 가열하였다. 1시간 후에, 용매를 감압하에 제거하고 생성된 어두운 오일을 MeOH (1 ml) 중에서 용해하였다. MeOH 용액을 수성 NaHCO<sub>3</sub>의 교반 용액에 적가하여 황색 침전물을 형성하였다. 고형물을 여과하고 건조시키고 2 M Et<sub>2</sub>O 중의 HCl 용액 중에 용해시켰다. 밤새 교반시킨 후에, 생성된 황색 고형물을 여과하고 건조시켜 황색 고형물 1,1-디옥소-1λ<sup>6</sup>-티오모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드의 이-HCl 염 (78 mg)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ 9.26 (s, 1); 8.74 (d, 1); 8.54 (d, 1); 8.37 (d, 1); 7.94 (d, 1); 5.01 (dd, 1); 4.15 - 3.75 (m, 4); 3.64 - 3.58 (m, 2).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 상태.

DAD R<sub>f</sub> = 1.57 min.

M+ H = 379.

중간체 56: 6,6-디메틸-모르폴린-3,4-디카르복실산 4-3차-부틸 에스테르

디옥산 (58 mL) 중의 6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산 (5.56 g, 34.9 mmol)의 현탁액에 수성 탄산칼륨 (1M, 58 mL)을 첨가하였다. 생성된 투명 무색 용액에 디-3차-부틸 디카르보네이트 (9.14 g, 41.9 mmol)를 첨가하였다. 용액을 밤새 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고 용액의 pH가 약 7임을 확인하였다. 반응 혼합물을 분리 깔대기로 붓고, Et<sub>2</sub>O (2 x 100 mL)로 추출하여 과잉 디-3차-부틸 디카르보네이트를 제거하였다. 수성 상을 pH3이 될 때까지 교반시키면서 6N 수성 HCl의 첨가에 의해 산성화하였다. 혼합물을 빠르게 Et<sub>2</sub>O로 추출하고(2 x 200 mL), 유성 층을 합쳐서 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 투명한 무색 오일을 수득하였다. 오일을 Et<sub>2</sub>O (50 mL) 중에 용해시키고 헥산 (150 mL)으로 적정하고 농축하여 백색 고형물을 수득하였다. 고형 생성물을 고진공 펌프상에 수시간 위치시키고 그 후에 8.85 g의 6,6-디메틸-모르폴린-3,4-디카르복실산 4-3차-부틸 에스테르(97% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.95 (s, 1); 4.35 (“dd”, 1); 3.98 - 3.83 (m, 2); 3.48 (“dd”, 1); 2.81 (“dd”, 1); 1.39 (“dd”, 9); 1.15 (s, 3); 1.08 (“dd”, 3).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 상태.

DAD R<sub>f</sub> = 0.98 min.

M-H = 258.

중간체 57: (S)-5-(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-카르복실산 3차-부틸 에스테르

목적 화합물을 6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일아민 및 6,6-디메틸-모르폴린-3,4-디카르복실산 4-3차-부틸 에스테르로부터 방법 C에 따라 87% 수율로 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 11.33 (s, 1); 10.14 (s, 1); 9.05 (s, 1); 8.38 (d, 1); 8.21 (d, 1); 8.16 (d, 1); 7.94 (s, 1); 4.70 - 4.56 (m, 1); 4.25 - 4.14 (m, 1); 4.07 (dd, 1); 3.64 - 3.56 (m, 1); 3.30 - 3.14 (m, 1); 1.41 (“dd”, 9); 1.21 (s, 3); 1.15 (s, 3).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 상태.

DAD R<sub>f</sub> = 1.84 min.

M+H = 459.

키랄 HPLC: ≥ 95% ee.

키랄팩 AD 칼럼.

0.1% Et<sub>2</sub>NH 함유 15% v/v EtOH/헥산.

중간체 58: [(S)-4-((S)-2-아미노-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드 트리플루오로아세테이트 염

목적 화합물을 (S)-5-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-카르복실산 3차-부틸 에스테르로부터 출발하여 환원성 알킬화 단계에서 Boc-알라니날을 사용하여 중간체 35에 대한 방법과 동일한 방법을 사용하여 60% 수율로 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1.16 (d, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 2.41 (d, 1H), 2.59 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.95 (d, 1H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.95-4.15 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.94 (s, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 방법): 1.57 min.

MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 416.2.

방법 E: [(S)-4-((S)-2-아미노-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드 트리플루오로아세테이트 염을 사용한 커플링 방법

[(S)-4-((S)-2-아미노-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드 트리플루오로아세테이트 염 (1.0 mmole), TBTU (1.2 mmoles), 커플링될 산 (1.25 mmoles) 및  $\text{Et}_3\text{N}$  (4-6 mmoles, 염기성 pH)을 아세트니트릴(10 ml)로 취하였다. 생성된 혼합물을 4-15 시간 동안 주변 온도에서 교반시켰다. 다음 반응 혼합물을  $\text{EtOAc}$  및 10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  용액으로 분배시켰다. 분리된 수성 상을 추가로  $\text{EtOAc}$ 로 추출하였다.

합친 추출물을 10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  수용액 및 염수로 연속하여 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고 완전히 농축시켰다. 잔류물을 실리카상에서 정제하여 (2-7%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 상응하는 생성물을 수득하였다.

실시예 39: 6,6-디메틸-4-[2-(2,2,2-트리플루오로-아세틸아미노)-프로필]-모르폴린-3-카르복실산(6-클로로-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-아미드:

4-(2-아미노-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산(6-클로로-9H- (3-카르볼린-8-일)-아미드 (3  $\text{CF}_3\text{COOH}$  염) (1.5g)을 트리에틸아민 5당량과 함께 디클로로메탄(80 mL)에 현탁시켰다. 트리플루오로아세트산 무수물 (56 $\mu\text{L}$ , 2 당량)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 생성물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여(5% 메탄올/디클로로메탄, 생성물 Rf 0.3) 1g을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, 7.3 ppm에서  $\text{CDCl}_3$  피크와 관련됨)  $\delta$  10 (s, 1H), 9.7 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.6 (s, 2H), 6.6 (s, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.8 (t, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.7-2.9 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.2 (d, 1H), 1.4 (d, 3H), 1.3 (s, 3H), 1.2 (s, 3H).

LCMS (아세트산 암모늄 표준법) 유지시간 = 1.84 분.

( $\text{M}^+ = 512$ ;  $\text{M}^- = 510$ ).

실시예 40: 4-((S)-2-아세틸아미노-프로필)-6,6-디메틸모르폴린-3-(S)-카르복실산 (6-클로로-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-아미드

목적하는 화합물을 이전 실시예에 따라 4-(2-아미노-프로필)-6,6-디메틸모르폴린-3-카르복실산(6-클로로-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-아미드 (3  $\text{CF}_3\text{COOH}$  염) 및 아세트산 무수물로부터 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, 메틸- $\text{d}_3$  알코올- $\text{d}$ ):  $\delta$  1.15 (d, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.24 (d, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.92 (d, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.22 (m, H), 7.78 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.84 (s, 1H).

유지시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.54 분.

MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 458.

실시예 41: 4-((S)-2-메탄설폰닐아미노-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-(S)-카르복실산 (6-클로로-9H-b-카르볼린-8-일)-아미드

목적하는 화합물을 방법 E에 따라 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, 메틸- $d_3$  알코올- $d$ ):  $\delta$  1.28 (s, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.28 (d, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.03 (d, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.89 (s, 1H).

유지시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.54 분.

MS ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 494.

실시예 42: 4-{2-[(4,6-디메틸-피리미딘-5-카르보닐)-아미노]-프로필}-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드

목적하는 화합물을 [4-(2-아미노-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-일메틸]-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아민 및 4,6-디메틸 피리미딘-5-카르복실산을 사용하고, 방법 E에 따라 제조하여 51% 수율로 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO):  $\delta$  11.27(1H, s), 10.02(1H, s), 9.0(1H, s), 8.86(1H, s), 8.5(1H, d), 8.3(1H, d), 8.22 (2H, m), 7.88(1H, s), 4.1(1H, m), 3.9 (2H, m), 2.99 (2H, m), 2.36 (6H, s), 2.1 (2H, m), 1.3 (3H, s), 1.24 (6H, m).

유지시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.50 분.

MS ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 551

실시예 43: (S)-6,6-디메틸-4-{(S)-2-[(2-메틸-피리딘-3-카르보닐)아미노]프로필}-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드.

목적하는 화합물을 방법 E에 따라, (S)-4-((S)-2-아미노-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드 트리플루오로아세트산염 및 2-메틸-니코틴산으로부터 75% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.21 (s, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.10 (d, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 11.26 (s, 1H).

유지시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 2.16 분.

MS ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 535. 5.

실시예 44: 6,6-디메틸-4-{2-[(테트라히드로-피란-4-카르보닐)-아미노]-프로필}-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-b-카르볼린-8-일)-아미드

4-(2-아미노-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-b-카르볼린-8-일)-아미드 (3  $\text{CF}_3\text{COOH}$  염) (300 mg)을 트리에틸아민 3당량과 함께 메틸렌 클로라이드 (12 mL)에 현탁시켰다. 모르폴린-4-카르보닐 클로라이드 (70 mg, 1.3 당량)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 생성물을 실리카판상에서 제조용 TLC에 의해 분리하였다(용리제로서 10/90 메탄올/에틸 아세테이트, 생성물 Rf 0.4). 수득량: 83mg.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 3.3ppm에서 CD<sub>3</sub>OD 피크와 관련됨) δ 8.8 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.9-7.99 (m, 3H), 3.95-4.15 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 5H), 3.3-3.45 (m, 2H), 3.15-3.3 (m, 2H), 2.85-2.95 (d, 1H), 2.6-2.72 (m, 1H), 2.3-2.43 (m, 1H), 2.2-2.28 (d, 1H), 2.0 (s, 2H), 1.35-1.45 (d, 3H), 1.05-1.25 (m, 6H).

LCMS (아세트산 암모늄 표준법) 유지시간 = 2.39 분. (M<sup>+</sup> = 529; M<sup>-</sup> = 527).

실시예 45: 4-((S)-2-((1-아세틸-피롤리딘-2-(S)-카르보닐)-아미노)-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-(S)-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드

목적하는 화합물을 방법 E에 따라 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 메틸-d<sub>3</sub> 알코올-d) δ 1.21 (d, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.95 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.28 (d, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.05 (d, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.90 (s, 1H).

유지시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 2.07 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 555.

실시예 46: 6,6-디메틸-4-((2-((5-메틸-이소사졸-3-카르보닐)-아미노)-프로필)-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드

목적하는 화합물을 [4-(2-아미노-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-일메틸]-(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아민 및 5-메틸이소사졸 카르보닐 클로라이드를 사용하여 방법 E에 따라 61% 수율로 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO): δ 11.2 (1H, s), 9.98 (1H, s), 9.0 (1H, s), 8.7 따라 (1H, d), 8.6 (1H, d), 8.2 (2H, m), 7.9 (1H, s), 6.47 (1H, s), 3.87 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.9 (1H, d), 2.7 (1H, m), 2.3 (4H), 2.1 (1H, d), 1.29 (3H, s), 1.15 (6H, m).

유지시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.81 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 526

실시예 47: 6,6-디메틸-4-((2-(3-메틸-우레이도)-프로필)-모르폴린-3-카르복실산(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드:

4-(2-아미노-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드 (3 HCl 염) (300mg)을 디클로로메탄 (10 mL)에 현탁시키고, 트리에틸아민 (4 당량) 및 메틸 이소시아네이트 (2 당량)을 동시에 첨가하였다. 실온에서 1시간 후에, 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 생성물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(5% 메탄올/디클로로메탄, 생성물 Rf = 0.3) 200mg을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 7.3ppm에서 CDCl<sub>3</sub> 피크와 관련됨) δ 12.3 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 5.4 (s, 1H), 5.2 (d, 1H), 4.2 (s, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.6-3 (m, 7H), 2.3 (d, 1H), 2.2 (t, 1H), 1.4 (s, 3H), 1.2 (s, 3H), 1.1 (d, 3H)

LCMS (아세트산 암모늄 표준법) 유지시간 = 1.62 분.(M<sup>+</sup> = 473 ; M<sup>-</sup> = 471).

실시예 49: ((S)-2-((S)-5-(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일카바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일)-1-메틸-에틸)-카르복산 메틸 에스테르.

무수 피리딘 68ml중의 (S)-4-((S)-2-아미노-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드 염산염 (3.45g, 6.59 mmole)의 용액에 메틸 클로로포르메이트의 3M DCM 용액 (9.2 ml, 27.6 mmole, 4.2 eq)을 3부분으로 1.5시간 동안 첨가하였다. 2시간 후에, 물 10 ml를 첨가하고 혼합물을 농축건조시켰다. 잔류물을 150 ml의 EtOAc 및 100ml의 0.5M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액으로 분배시켰다. 분리된 수성상을 50ml EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 물(2X50 ml) 및 염수(50 ml)로 연속적으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카상에서 정제하여(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 목적하는 생성물 2.48 g (진한 오일, 77% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.15 (d, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.33 (dd, 1H), 2.42 (d, 1H), 2.78 (dd, 1H), 2.86 (d, 1H), 3.32 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.92 (t, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.94 (s, 1H).

유지시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.70 분.

MS (M+ H<sup>+</sup>): 474.1

실시에 50: 4-{2-[(2,4-디메틸-피리딘-3-카르보닐)-아미노]-프로필}-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드

목적하는 화합물을 [4-(2-아미노-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-일메틸]-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아민 및 2,4-디메틸 니코틴산으로부터 방법 E에 따라 50% 수율로 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO): δ 11.27 (1H, s), 10 (1H, s), 8.9 (1H, s), 8.37 (2H, d), 8.24 (3H, m), 7.8 (1H, s), 7.04 (1H, d), 3.91 (2H, m), 3.1 (2H, m), 2.36 (4H, m), 2.1 (3H, m), 2.05 (1H, d), 1.3 (3H, s), 1.2 (6H, m).

유지시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준) : 1.53 분.

MS (M+ H<sup>+</sup>): 550

실시에 51: 6,6-디메틸-4-{2-[(피라진-2-카르보닐)-아미노]-프로필}-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드

목적하는 화합물을 [4-(2-아미노-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-일메틸]-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아민 및 2-피라진 카르복실산으로부터 방법 E에 따라 62% 수율로 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO): δ 12.9 (1H, s), 10.89 (1H, s), 9.42 (1H, s), 9.0 (1H, s), 8.8 (1H, d), 8.6 (1H, d), 8.4 (1H, s), 8.2 (1H, m), 4.5 (1H, m), 4.1 (2H, m), 3.1 (1H, m), 2.1 (4H, m), 1.23 (9H, m).

유지시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.69 분.

MS (M+ ): 522.2

실시에 52: 피리딘-3,4-디카르복실산 4-((2-[5-(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-1-메틸-에틸)-아미드} 3-메틸아미드

0.6 ml의 무수 아세트니트릴중의 [4-(2-아미노-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-일메틸]-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아민 (100 mg, 0.132 mmole) 용액에 3,4-피리딘디카르복실산 무수물(21mg, 0.15mmole) 및 트리에틸아민 (102 ml, 0.8mmole)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 피리딘 (0.6 ml)에 용해시켰다. 생성된 혼합물에 THF (0.2 ml, 0.4 mmole) 및 EDCI (40 mg, 0.21 mmole)중의 2M 메틸아민 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을

EtOAc 및 1M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액에 분배시켰다. 분리된 수성상을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합친 유기상을 물 및 염수로 연속하여 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 완전히 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔상에서 정제하여(10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 표제 화합물을 백색 고체로서 36% 수율로 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO) : δ 9.24 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.81 (2H, m), 7.5 (3H, m), 7.3 (1H, s), 7.0 (1H, s) 6.5 (1H, d), 3.08 (2H, d), 3.35 (1H, m), 2.4 (3H, m), 1.86 (4H, m), 0.5 (3H, s), 0.37 (6H, m).

유지시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.46 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 579

실시예 53: 6,6-디메틸-4-((4-메틸-피리미딘-5-카르보닐)-아미노)-프로필}-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드

목적하는 화합물을 방법 E에 따라 [4-(2-아미노-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-일메틸]-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아민 및 4-메틸-피리미딘-5-카르복실산으로부터 55% 수율로 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO): δ 11.26 (1H, s), 10.04 (1H, s) 9.04 (2H, m), 8.66 (1H, d) 8.3 (2H, m) 8.22-8.17 (2H, m), 7.9 (1H, s), 4.2 (1H, m), 3.93 (2H, m), 3.2 (1H, m), 2.98 (2H, m), 2.6 (3H, m), 2.1 (2H, m), 1.36 (3H, s), 1.23 (6H, m).

유지시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.55 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 537

실시예 54: (S)-6,6-디메틸-4-((S)-2-[(4-메틸-피리딘-3-카르보닐)-아미노]-프로필)-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드

목적하는 화합물을 방법 E에 따라 (S)-4-((S)-2-아미노-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드 트리플루오로아세트산염 및 4-메틸-니코틴산으로부터 79% 수율로 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.21 (s, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.10 (d, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.34-8.46 (m, 3H), 9.02 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 11.27 (s, 1H).

유지시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 2.22 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 535.5.

실시예 47: 4-[2-(2-아미노-2-메틸-프로피오닐)]-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드

TFA (2 mL)중의 {2-[5-(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일 카르바모일) 2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-1-메틸-에틸}-카르복실산 3차-부틸 에스테르 (70.2 mg, 0.14 mmol)의 용액을 실온에서 교반하였다. 15분 후에, 반응물을 농축하고 미정제 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 x 5 mL)와 함께 공비혼합시켰다. MeCN(1 mL)중의 미정제 중간체, TBTU (54.0 mg, 0.17 mmol), 트리에틸아민 (0.2 mL, 1.43 mmol) 및 2-3차-부톡시카르보닐아미노-2-메틸-프로피오산 (45.0 mg, 0.22 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 용액을 H<sub>2</sub>O (20 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL), 및 염수 (50 mL)를 함유하는 분리 깔때기에 부었다. 혼합물을 진탕시키고 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다.

합친 유기층을 건조하고 여과하고 농축하였다. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체를 수득하였고(51.0 mg, 62%), 이것은 NMR 및 LCMS에 의해 4-[2-(2-아미노-2-메틸-프로피오닐)-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드인 것으로 확인되었다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.94 (br s, 1); 11.36 (br s, 1); 10.16 (s, 1); 9.06 (s, 1); 8.39 (d, 1); 8.22 (d, 1); 8.19 (d, 1); 7.95 (s, 1); 4.77-4.52 (m, 1); 4.28-4.13 (m, 1); 4.13-4.00 (m, 1); 3.68-3.52 (m, 1); 3.22-3.12 (m, 1); 1.44 (s, 3); 1.41-1.38 (m, 6); 1.28-1.24 (m, 2); 1.22 (s, 3); 1.25 (s, 3); 1.11-1.07 (m, 1).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 조건.

DAD Rf = 1.31 분.

M+H = 501.

실시예 55: 6,6-디메틸-4-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-임페틸)-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일) 아미드

목적하는 화합물을 방법 C에 설명된 절차에 따라 6,6-디메틸 모르폴린-3-카르복실산 및 (s)-테트라하이드로이소퀴놀린 알데히드를 사용하여 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 9.1 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.41 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.06 (1H, m), 6.97 (1H, d), 6.84 (1H, m), 4.31 (2H, m), 4.09 (2H, m), 3.68 (1H, m), 3.56 (1H, t), 3.2 (2H, m), 3.06 (2H, m), 2.7 (2H, m) 1.48 (3H, s), 1.32 (3H, s)

유지시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준) : 2.43 분.

MS (M+H<sup>+</sup>): 505

*중간체 59 : 6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드, HCl 염*

메탄올 (41 mL)중의 5-(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-카르복실산 3차-부틸 에스테르 (10.4 g, 22.7 mmol)의 투명한 갈색 용액에 디옥산중의 HCl(4M, 91 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 동안 담갈색 침전물이 형성되기 시작하였다. 혼합물을 250-mL 부피의 격렬하게 교반되는 Et<sub>2</sub>O에 부었다. 생성된 슬러리를 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 여과하여 연한 오렌지색 고체를 수득하였다. 고체를 고압 펌프상에 밤새 방치한 다음, 9.71 g의 6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드를 수득하였다(99% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 13.47 (s, 1); 11.77 (s, 1); 9.42 (s, 1); 8.86 (d, 1); 8.66 (d, 1); 8.58 (d, 1); 8.25 (d, 1); 4.41-4.37 (m, 2); 4.05 (dd, 1); 3.32-3.28 (m, 1); 3.04 - 3.00 (m, 1); 1.34 (s, 3); 1.30 (s, 3).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 조건.

DAD Rf = 1.48 분

M+H = 359.

실시예 56: 4-(2-아미노-부틸)-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드 (또한 중간체 60)

방법 C에 따랐고, 5-(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-카르복실산 3차-부틸 에스테르 및 적합한 알데히드, (1-포르밀-프로필)-카르바산 3차-부틸 에스테르를 사용하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 9.06 (s, 1); 8.37 (d, 1); 8.19 (d, 1); 8.15 (d, 1); 7.85 (d, 1); 6.75 (br s, 2); 3.96-3.85 (m, 2); 3.17-3.13 (m, 1); 2.89 (d, 1); 2.78-2.74 (m, 1); 2.67-2.59 (m, 1); 2.26-2.20 (m, 1); 2.14 (d, 1); 1.58-1.50 (m, 1); 1.32 (s, 3); 1.32-1.23 (m, 1); 1.18 (s, 3); 0.87 (t, 3).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 조건.

DAD Rf = 1.27 min.

M+H = 430.

실시에 57: 6,6-디메틸-4-{2-[(2-메틸-피리딘-3-카르보닐)-아미노]-부틸}-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드, HCl 염

피리딘 (4 mL)중의 4-(2-아미노-부틸)-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드 (100 mg, 0.233 mmol)의 용액에 2-메틸-니코틴산 (38.4 mg, 0.280 mmol) 및 EDCI (71.5 mg, 0.373 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물(5 mL)로 희석하였다. 혼합물을 분리 깔때기에 붓고 물(20 mL)로 더 희석하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출한 다음, 합친 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고 농축하여 황갈색 오일을 수득하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성된 황색 고체를 메탄올 (2 mL)에 용해시키고 Et<sub>2</sub>O 중의 HCl(2M, 2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 농축하여 103 mg의 6,6-디메틸-4-{2-[(2-메틸-피리딘-3-카르보닐)-아미노]-부틸}-모르폴린-3-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드(71% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 13.31 (br s, 1); 11.41 (br s, 1); 11.14 (br s, 1); 9.44 (s, 1); 8.85 (d, 1); 8.73-8.64 (m, 3); 8.52 (s, 1); 8.32 (s, 1); 7.72 (s, 1); 4.64-3.55 (m, 6); 3.24-3.06 (m, 1); 2.95-2.81 (m, 1); 2.71 (s, 3); 1.89-1.74 (m, 1); 1.55-1.41 (m, 1); 1.32 (s, 3); 1.23 (s, 3); 0.93 (t, 3).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 조건.

DAD Rf = 1.66 분.

M+H = 549.

중간체 61 : 4-(2-아미노-3-메틸-부틸)-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드

방법 C를 따랐고, 5-(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-카르복실산 3차-부틸 에스테르 및 적합한 알데히드, (1-포르밀-2-메틸-프로필)-카르바산 3차-부틸 에스테르를 사용하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 9.05 (s, 1); 8.37 (d, 1); 8.21 (d, 1); 8.16 (dd, 1); 7.90 (d, 1); 6.71 (br s, 2); 3.93-3.86 (m, 2); 3.18-3.14 (m, 1); 2.91 (d, 1); 2.70-2.65 (m, 2); 2.21 (dd, 1); 2.15 (d, 1); 1.74-1.66 (m, 1); 1.31 (s, 3); 1.19 (s, 3); 0.85 (d, 3); 0.80 (d, 3).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 조건.

DAD Rf = 1.27 분.

M+H = 444.

실시에 58: 6,6-디메틸-4-{3-메틸-2-[(2-메틸-피리딘-3-카르보닐)-아미노]-부틸}-모르폴린-3-카르복실산(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드

피리딘 (35 mL)중의 4-(2-아미노-3-메틸-부틸)-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드 (1.47g ; 3.31 mmol)의 용액에 2-메틸-니코틴산 (544 mg, 3.97 mmol) 및 EDCI (1.02 g, 5.30 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 6.5시간 동안 교반한 다음, 물 (100 mL)로 희석하였다. 혼합물을 분리 깔때기에 부었고, 물 (50 mL) 및 EtOAc (150 mL)로 더 희석하였다. 층을 진탕시키고 분리하였다. 수층을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출한 다음, 합친 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 농축하여 오렌지색 반고체 잔류물을 수득하였고 이를 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성된 황색 고체를 고압 펌프상에 밤새 방치한 후, 1.43 g의 6,6-디메틸-4-{3-메틸-2-[(2-메틸-피리딘-3-카르보닐)-아미노]-부틸}-모르폴린-3-카르복실산(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드를 수득하였다(77% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 11.32 (s, 1) ; 10.08 (s, 1); 9.02 (s, 1); 8.46 (dd, 1); 8.38 (d, 1); 8.21-8.14 (m, 3); 7.97 (d, 1); 7.64 (dd, 1); 7.23 (dd, 1); 4.23-4.14 (m, 1); 3.99-3.87 (m, 2); 3.22-3.19 (m, 1); 3.02 (d, 1); 2.85 (dd, 1); 2.52 (s, 3); 2.30 (dd, 1); 2.11 (d, 1); 2.05- 1.95 (m, 1); 1.32 (s, 3); 1.21 (s, 3); 0.93 (d, 3); 0.86 (d, 3).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 조건.

DAD Rf = 1.67 분.

M+ H = 563.

실시예 59: 6,6-디메틸-4-{3-메틸-2-(S)-[(테트라히드로푸란-3-카르보닐)-아미노]-부틸}-모르폴린-3-(S)-카르복실산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드

목적하는 화합물을 방법 E에 따라 중간체 61 및 적합한 산으로부터 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 메틸-d<sub>3</sub> 알코올-d) : δ 0.87 (m, 6H), 1.25 (d, 3H), 1.37 (d, 3H), 1.81 (m, 1H), 2.10-2.47 (m, 4H), 2.93 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.86-4.07 (m, 6H), 7.86 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.89 (s, 1H).

유지시간 (LC, 방법: 아세트산 암모늄 표준): 1.73 분. MS (M+ H<sup>+</sup>) : 542.

*중간체 62: {(S)-2-[(S)-5-(6-클로로-4-메틸-9H-β-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-1-메틸-에틸}-카르복산 3차-부틸 에스테르*

무수 피리딘 (75 mL)중의 (S)-4-((S)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산 (3.316 g, 10.5 mmol) ((S)-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복실산을 N-(3차-부톡시카르보닐)-L-알라날로 환원적으로 알킬화하여 제조)의 용액을 실온에서 교반하였다. 6-클로로-4-메틸-9H-β-카르볼린-8-일아민(1.869 g, 8.09 mmol)을 첨가한 다음, EDCI (2.894 g, 15.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 아르곤하에 14-18시간 교반하였다. 반응물을 부분적으로 농축하고, H<sub>2</sub>O (20 mL)로 희석하고 분리 깔때기로 옮겼다. 혼합물을 염수 (50 mL)로 희석하고 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고 건조하고 여과하고 농축하여 어두운 색상의 잔류물을 수득하였다. 칼럼 크로마토그래피(0-8% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 {(S)-2-[(S)-5-(6-클로로-4-메틸-9H-β-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-1-메틸-에틸}-카르복산 3차-부틸 에스테르를 밝은 갈색 고체 (2.688 g)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.25 (s, 1) 9.94 (s, 1) 8.88 (s, 1) 8.18 (s, 1) 8.02 (s, 1) 7.92 (s, 1) 6.73 (d, 1) 3.95-3.85 (m, 2) 3.66 (br s, 1) 3.16-3.08 (m, 1) 2.88 (d, 1) 2.76 (s, 3) 2.51-2.40 (m, 1) 2.23 (dd, 1) 1.99 (d, 1) 1.34 (br s, 12) 1.17 (s, 3) 1.08 (d, 3).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 조건.

ELSD Rf = 2.07 분

M+ H = 530.

실시에 60: (S)-6,6-디메틸-4-((S)-2-[(2-메틸-피리딘-3-카르보닐)-아미노]-프로필)-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-4-메틸-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드

EtOH(60 mL)중의 ((S)-2-[(S)-5-(6-클로로-4-메틸-9H-β-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-1-메틸-에틸)-카르복산 3차-부틸 에스테르 용액(2.688 g, 5.08 mmol)을 상온에서 교반시켰다. 농축 HCl (10 mL)을 첨가하고 아르곤하 실온에서 14시간 동안 반응물을 교반시켰다. 반응물을 농축시켜서 황색 고체를 수득하였다(2.84 g). 상기 고체를 피리딘 무수물 (40 mL)로 용해시키고 아르곤하 실온에서 교반시켰다. 트리에틸아민 (2.20 mL, 15.7 mmol) 및 EDCI (1.39 g, 7.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반시키고 2-메틸-니코틴산 (0.868 g, 6.33 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 14 내지 18시간 동안 실온에서 교반시키고 H<sub>2</sub>O(40 mL)로 희석시켰다. 상기 혼합물을 H<sub>2</sub>O (40 mL), 염수 (40 mL), 및 EtOAc (40 mL)을 함유하는 분리 깔대기로 부었다. 상기 혼합물을 진탕시키고 층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하고 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하였다. 유기층을 건조하고, 여과하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 EtOAc (10-20 mL)중에 용해시키고 4:1 헥산 / Et<sub>2</sub>O (300 mL) 교반 용액에 적가하였다. 형성된 침전물을 여과하여 수집하고 공건조하여 (S)-6,6-디메틸-4-((S)-2-[(2-메틸-피리딘-3-카르보닐)-아미노]-프로필)-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-4-메틸-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드를 황갈색 고체로(3.151 g) 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.28 (s, 1) 9.98 (s, 1) 8.81 (s, 1) 8.45 - 8.39 (m, 1) 8.26 (d, 1) 8.13 (s, 1) 7.97 (s, 1) 7.89 (s, 1) 7.64 - 7.56 (m, 1) 7.24 - 7.12 (m, 1) 4.25 - 4.10 (m, 1) 3.91 - 3.82 (m, 2) 3.20 - 3.10 (m, 1) 2.94 (d, 1) 2.71 (s, 3) 2.61 - 2.49 (m, 1) 2.37 (s, 3) 2.06 - 2.02 (m, 2) 1.30 (s, 3) 1.16 (d, 3) 1.15 (s, 3).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 조건.

ELSD R<sub>f</sub> = 1.57분 M+ H = 549.

중간체 63: 3,5-디플루오로-4-트리부틸스탄난일-피리딘

n-부틸 리튬 (헥산중에 1.0 당량, 76 mmol, 47.6 mL, 1.6 M)을 질소하에 (N<sub>2</sub>)-78 °C에서 THF (300 mL)중의 디이소프로필아민 용액 (1.05당량, 80 mmol, 11.2 mL)에 적하 깔대기를 통하여 첨가하였다. 상기 용액을 -78 °C에서 30분 동안 교반시킨 후 THF (20 mL)중의 3,5-디플루오로피리딘 (1.05 당량, 80 mmol, 9.2 g) 용액을 주사기를 통하여 적가하였다. 황색 침전물이 형성되는 것을 관찰하였다. 반응물을 90분 동안 -78 °C 에서 교반시킨 후 트리부틸틴 클로라이드 (1.0 당량, 76 mmol, 20.7 mL)를 주사기로 적하하고 생성된 용액이 2시간 동안 실온으로 가온시켰다. 물(5 mL)을 첨가한 후, 대충 250 mL의 THF를 회전 증발기로 제거하였다. 생성된 물질을 디에틸 에테르 (350 mL)로 희석하고, 물 (2x200 mL), 포화 소듐 클로라이드 용액 (1x150 mL)으로 연속적으로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 3,5-디플루오로-4-트리부틸스탄난일-피리딘을 무색 오일로(27.5 g, 88%) 수득하였다. 이 물질을 추가 정제없이 미정제로 사용하였다.

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 3.35분 MS (M+ H+): 406.

중간체 64: 4-클로로-2-(3,5-디플루오로-피리딘-4-일)-페닐아민

스틸 커플링(Stille coupling): 미정제 중간체 63 (1.1당량, 70 mmol, 27.5 g) 및 2-아이오도-4-클로로-페닐아민 (1.0당량, 64 mmol, 16.2 g)의 디메틸 포름아미드 (256 mL) 용액을 15분 동안 N<sub>2</sub>로 탈기시켰다. 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) (0.05당량, 3.2 mmol, 2.2 g) 및 구리 (I) 요오드 (0.1당량, 6.4 mmol, 1.2 g)을 첨가하고 그 현탁물을 N<sub>2</sub>하에서 15시간 동안 환류로 가열시켰다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트® 짧은 플러그를 통하여 여과시키고 디메틸 포름아미드를 회전 증발기로 제거하였다. 미정제 물질을 아세트니트릴 (300 mL)로 용해시키고, 헥산 (2x 200 mL)으로 세척시킨 후 진공으로 농축시켰다. 이 재료를 에틸 아세테이트 (400 mL)중에 용해시키고 물 (2x200 mL), 포화 소듐 바이카르보네이트 용액 (1x200 mL), 포화 소듐 클로라이드 용액 (200 mL)으로 연속적으로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 생성된 고체를 디에틸 에테르 (50 mL)로 분쇄시켜서 어두운 색을 제

거한 후 최소 부피의 메탄올로 용해시키고 여과시켜서 불용성 불순물을 제거하고 진공에서 농축시켜서 4-클로로-2-(3,5-디플루오로-피리딘-4-일)-페닐아민을 황갈색 고체(12.3 g, ~80%)로 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{dms}\text{-d}_6$ ):  $\delta$  5.28 (s, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H) 및 8.58 (s, 2H).

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 1.70분 MS (M+ H<sup>+</sup>): 관찰안됨.

중간체 65 : 6-클로로-4-플루오로-9H- $\beta$ -카르볼린

소듐 비스(트리메틸실일)아미드(THF중의 3.0당량, 130 mmol, 130 mL, 1.0M)을 적하 깔대기로  $\text{N}_2$ 하에 실온에서 THF 중의 미정제 중간체 64 용액(1.0당량, 43 mmol, 10.4 g)에 첨가하였다. 15시간 동안 교반시킨 후에 과량 염기를 포화 암모늄 클로라이드 용액 (100 mL)을 조심스럽게 첨가하여 켄치시키고 대부분의 THF를 회전 증발기상에서 제거하였다. 생성된 슬러리를 에틸 아세테이트 (400 mL이후 2x200 mL)로 추출한 후, 합쳐진 유기분을 포화 소듐 바이카르보네이트 용액 (300 mL), 포화 소듐 클로라이드 용액 (300 mL)로 연속하여 세척하고 소듐 설페이트로 건조시키며 건조시켰다. 실리카겔을 첨가하고 슬러리를 회전 증발기상에서 농축시켰다. 상기 물질을 96:4 디클로로메탄/메탄올로 용출시키는 바이오 티퀴 플래쉬 75 정제 시스템(짧은 컬럼)을 사용하여 정제하여 6-클로로-4-플루오로-9H- $\beta$ -카르볼린을 황흰색 고체로서 (7.8 g, 82%) 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{dms}\text{-d}_6$ ):  $\delta$  7.71-7.61 (m, 3H), 8.11 (d, 1H) 및 12.16 (s, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 1.70분 MS (M+ H<sup>+</sup>): 221.

중간체 66 : 6-클로로-4-플루오로-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민

소듐 니트레이트 (1.5당량, 53 mmol, 4.5 g)을 트리플루오로아세트산 (200 mL)중의 중간체 65 용액(1.0당량, 35 mmol, 7.8 g)에 부분 첨가하고 생성된 혼합물을 3시간 동안 70 °C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에 트리플루오로아세트산을 회전 증발기상에서 제거하여 소용적의 메탄올로 현탁시킨 미정제 고체를 수득하고 포화 소듐 바이카르보네이트 용액 (500 mL)의 격렬하게 교반된 혼합물에 첨가하였다. 생성된 슬러리를 15분 동안 교반시킨 후 침전된 고체를 흡입 여과로 수집하고 물(300 mL)로 세척하고 진공에서 건조하여 6-클로로-4-플루오로-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린(약 9.5 g)를 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 1.79분 MS (M+ H<sup>+</sup>): 266

설페이트된 플래티늄 (~0.1당량, 1 g)을 에탄올(175 mL)중의 6-클로로-4-플루오로-8-니트로-9H- $\beta$ -카르볼린 (1.0당량, 35 mmol, 9.3 g) 및 암모늄 포르메이트 (3.0당량, 105 mmol, 6.6 g)의 현탁물에 첨가하고 생성된 혼합물을 4시간 동안 75 °C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에 혼합물을 충분한 양의 메탄올로 세척하는 셀라이트®의 짧은 플러그를 통하여 여과한 후, 침전물을 진공에서 농축시켜서 갈색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 최소 용적의 메탄올로 현탁시키고 포화 소듐 바이카르보네이트 용액 및 포화 소듐 클로라이드 용액의 격렬하게 교반시킨 혼합물에 첨가시켰다. 15분 동안 교반시킨 후에, 침전된 고체를 흡입 여과기로 수집하고 물(200 mL)로 세척하고 진공으로 건조하여 6-클로로-4-플루오로-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민 (5.8 g, 70% 2 단계)을 갈색 분말로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{dms}\text{-d}_6$ ):  $\delta$  5.76 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 및 11.71 (s, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 1.59분 MS (M+ H<sup>+</sup>): 236.

실시에 61: 4-(2-아세틸아미노-프로필)-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-4-플루오로-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-아미드

목적 화합물을 중간체 66 및 아세트산 무수물로부터 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{dmsO-d}_6$ ):  $\delta$  11.70 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.81 (d, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.87 (d, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.03 (d, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.63 (s, 3H) 및 1.08 (d, 3H).

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 1.73분 MS (M+H<sup>+</sup>): 474.

실시에 62: 6,6-디메틸-4-{2-[(2-메틸-피리딘-3-카르보닐)-아미노]-프로필}-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-4-플루오로-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-아미드

목적 화합물을 중간체 66 및 메틸니코틴산로부터의 방법 E에 따라서 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{dmsO-d}_6$ ):  $\delta$  11.63 (s, 1H),  $\delta$  10.10 (s, 1H),  $\delta$  8.90 (s, 1H),  $\delta$  8.44 (d, 1H),  $\delta$  8.34 (s, 1H),  $\delta$  8.29 (d, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.59 (t, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.40 (dd, 1H), 2.09 (d, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.21 (d, 3H) 및 1.20 (s, 3H). 체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 1.67분 MS (M+H<sup>+</sup>): 553.

실시에 63: [(S)-5-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-아세트산

메탄올 60ml의 (S)-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드(2.6 g, 6.0 mmoles)의 현탁액에 트리에틸아민 (2.0 eq.), 소듐 시아노보로하이드라이드 (575 mg, 9.1 mmoles) 및 글리옥실산 (780 mg, 8.5 mmoles)의 1.7 ml을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 주변 온도에서 교반시켰다. 물을 첨가하고(5ml) 상기 혼합물을 진한 황색 슬러리로 농축시켰다. 보다 많은 물을 첨가하고(30 ml) 생성된 슬러리를 10분 동안 주변 온도에서 교반시키고 여과시켰다. 수집된 황색 고체를 물로 세척하고 고도의 진공하에서 건조하여 목적하는 생성물 1.80 g (71%)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.17(s,3H), 1.30(s,3H), 2.81(d,1H), 3.34 (d,1H), 3.46 (d,1H), 3.56 (dd,1H), 3.84-3.90 (m,2H), 7.92 (s,1H), 8.15 (d,1H), 8.21 (s,1H), 8.36 (d,1H), 9.01 (s,1H), 10.28 (s,1H), 11.40 (s,1H).

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 1.26분

MS (M+H<sup>+</sup>): 417.1.

방법 F: [(S)-5-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-아세트산로부터 역아미드를 위한 커플링 과정

커플링될 [(S)-5-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-아세트산 (1.0 mmol), EDCI (1.6 mmol) 및 아민 (1.2 mmol)을 둥근 바닥 플라스크에 넣고 피리딘 (5 ml)중에서 현탁시켰다. 생성된 혼합물을 밤새 교반시켰다. 피리딘을 감압하에서 제거하고 잔류물을 EtOAc 및 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  수용액중에서 분배시켰다. 분리된 수성 상을 추가로 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 물 및 염수로 연속적으로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시키고 완전하게 농축시켰다. 잔류물을 실리카상에서 정제하고 목적하는 생성물을 수득하였다.

실시에 64: (S)-6,6-디메틸-4-(2-옥소-2-피롤리딘-1-일-에틸)-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드

목적 화합물을 [(S)-5-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-아세트산 및 피롤리딘으로부터 방법 F에 따라서 82% 수율로 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.21 (s,3H), 1.29 (s,3H), 1.75-1.92 (m,4H), 2.46 (d,1H), 2.77 (d,1H), 3.35-3.68 (m,7H), 3.94 (m,2H), 8.08 (s,1H), 8.19 (d,1H), 8.23 (s,1H), 8.41 (d,1H), 9.05 (s,1H), 10.71 (s,1H), 11.51 (s,1H).

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 1.75분

MS (M+ H<sup>+</sup>): 470.3.

실시에 65: (S)-6,6-디메틸-4-(2-옥소-2-피페리딘-1-일-에틸)모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드

목적 화합물을 [(S)-5-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-아세트산 및 피페리딘으로부터 방법 F에 따라서 90% 수율로 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.17 (s,3H), 1.29 (s,3H), 1.35-1.60 (m,6H), 2.25 (d,1H), 2.71 (d,1H), 3.15 (d,1H), 3.26 (dd,1H), 3.37 (dd,1H), 3.45-3.65 (m, 2H), 3.65 (d, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.89 (m, 2H) 7.95 (d,1H), 8.15 (d,1H), 8.20 (d,1H), 8.37 (d,1H), 9.01 (s,1H), 10.43 (s,1H),11.32 (s,1H)

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 1.86분

MS (M+ H<sup>+</sup>): 484.3.

실시에 66: (S)-6,6-디메틸-4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸)-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드

목적 화합물을 [(S)-5-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-아세트산 및 모르폴린으로부터 방법 F에 따라서 86% 수율로 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.17 (s,3H), 1.30 (s,3H), 2.19 (d,1H), 2.71 (d,1H), 3.03 (d,1H), 3.16 (d,1H), 3.22 (dd,1H), 3.45-3.72 (m,7H), 3.80-3.98 (m, 3H), 7.94 (d,1H), 8.15 (d,1H), 8.21 (d,1H), 8.37 (d,1H), 9.03 (s,1H), 10.35 (s,1H),11.28 (s,1H) .

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 1.56분

MS (M+ H<sup>+</sup>): 486.3.

실시에 67: (S)-4-[(2-히드록시-에틸)-메틸-카르바모일]-메틸}-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드

목적 화합물을 [(S)-5-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-아세트산 및 2-메틸아미노-에탄올로부터 방법 F에 따라서 55% 수율로 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ.1.21 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 2.39 (m,1H), 2.75 (bd,1H), 2.96 (s,1.5H), 3.17 (s,1.5H), 3.50-3.65 (m,2.5H), 3.70-3.85 (m,1.5H), 3.93 (m, 2H), 4.69 (m, 0.5H), 4.94(m, 0.5H), 8.05 (d,1H), 8.18-8.25 (m, 2H), 8.42 (d,1H), 9.06 (s,1H), 10.68 (s,1H),11.38 (s,1H) .

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 1.47분

MS (M+ H<sup>+</sup>): 474.

실시에 68: (S)-6,6-디메틸-4-(피리딘-3-일카르바모일메틸)-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드

목적 화합물을 [(S)-5-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-아세트산 및 3-아미노피리딘으로부터 방법 F에 따라서 제조하였다. 생성물을 55% 수율로 하이드로클로라이드 염으로서 분리하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1.34 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.60 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.70 (t, 1H), 3.81 (d, 1H), 4.23 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.48-8.55 (m, 3H), 9.09 (s, 1H), 9.30 (d, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 1.56분

MS (M+H<sup>+</sup>): 493.2.

실시예 69: (S)-6,6-디메틸-4-[[피리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸}-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드

목적 화합물을 [(S)-5-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-아세트산 및 4-(아미노메틸)피리딘으로부터 방법 F에 따라서 제조하였다. 생성물을 53% 수율로 하이드로클로라이드 염으로서 분리하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1.34 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.64 (d, 1H), 3.03 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.72 (t, 1H), 3.74 (d, 1H), 4.15-4.25 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.08 (s, 1H).

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 1.47분

MS (M+H<sup>+</sup>): 507.3.

실시예 70: 4-[2-(4-히드록시메틸-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드

[5-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-아세트산 (200 mg, 0.48 mmol) 및 피페리딘-4-일-메탄올 (111 mg, 0.96 mmol)을 피리딘 (4 mL)중에서 용해시켰다. 생성된 황색 용액을 10분 동안 실온에서 교반시킨 후 EDC (184 mg, 0.96 mmol)을 일부분을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤동안 교반시켰다(16 h). 물 (4 mL)을 첨가하고 이 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 1 M 수성 탄산 칼륨사이에서 분배시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 재추출하고 합쳐진 추출물을 물 및 염수로 세척하고 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여(메틸렌 클로라이드 및 메탄올 구배) 순수한 4-[2-(4-히드록시메틸-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드를 황색 거품으로 수득하였다(152 mg, 62%). 비스-HCl 염을 2당량의 진한 HCl을 유리 염기 에탄올 용액에 첨가하여 제조하였다. 농축시키고, 에테르 분쇄시키고, 유리 유동 황색 분말로서 염을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (유리 염기, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.03 (d, 1 H), 10.51 (d, 1 H), 8.97 - 8.80 (m, 1 H), 8.47 - 8.27 (m, 2 H), 7.94 - 7.76 (m, 2 H), 4.84 (d, 1 H), 4.16 - 3.77 (m, 3 H), 3.68 - 3.26 (m, 5 H), 3.08 (ddd, 1 H), 2.89 - 2.64 (m, 2 H), 2.50 - 2.37 (m, 2 H), 1.98 - 1.70 (m, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.19 - 0.97 (m, 1).

MS ( $\text{NH}_4\text{OAc}$  표준 조건, ES<sup>+</sup>) e/z = 514 (M+H)<sup>+</sup>

DAD R<sub>f</sub> = 1.51 분

실시예 71: 4-[2-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드

목적 화합물을 방법 F에 따라 [5-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-아세트산 및 4-히드록시피페라진을 사용하여 수율 31%로 합성하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, D<sub>2</sub>O): δ 8.85 (1H,s), 8.19 (2H, s), 7.82 (1H, s), 7.44 (1H, s), 4.15 (2H, m), 3.9-3.75 (4H, m), 3.6 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.12 (1H, m), 2.9 (3H, m), 2.8 (1H, m), 1.7 (2H, m) 1.34 (3H, s), 1.19 (3H, s)

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 1.5분

MS (M+H<sup>+</sup>): 501

실시예 72: 4-디에틸카르바모일메틸-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드

목적 화합물을 방법 F에 따라 [5-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일카르바모일)-2, 2-디메틸-모르폴린-4-일]-아세트산 및 디에틸아민을 사용하여 수율 60%로 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, D<sub>2</sub>O): δ 8.87 (1H, s), 8.26 (2H, m), 7.8 (1H, s), 7.52 (1H, s), 4.1 (3H, m), 3.8 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.0 (1H, d), 2.7 (1H, d), 1.3 (3H, s), 1.19 (3H, s), 0.09 (6H, m).

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 1.96분

MS (M+H<sup>+</sup>): 472

실시예 73: 6,6-디메틸-4-[-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸]-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드

목적 화합물을 방법 F에 따라 [5-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일카르바모일)-2, 2-디메틸-모르폴린-4-일]-아세트산 및 1-메틸 피페라진을 사용하여 수율 12%로 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 11.28 (1H, s), 10.35 (1H, s), 9.01 (1H,s), 8.37 (1H, s), 8.21-8.15 (2H, m), 7.9 (1H, s), 3.89 (2H, m), 3.7 (5H, m), 3.1 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.4 (3H, m), 1.2 (3H, s), 1.16 (3H, s)

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 1.34분

MS (M+H<sup>+</sup>): 500

실시예 74: 4-[2-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-2-옥소-에틸]-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드

목적 화합물을 방법 F에 따라 [5-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일카르바모일)-2, 2-디메틸-모르폴린-4-일]-아세트산 및 2,6-디메틸 모르폴린을 사용하여 제조하였다. 크로마토그래피로 정제하여 수율 70-80%로 목적 생성물을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.31 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.14 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.96 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 2.82 (t, 1H), 2.47 (t, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.42 (d, 3H), 1.18 (m, 6H)

체류 시간 (LC, 방법: 포름산 표준법): 1.14분 (다이오드 배열).

MS (M+H<sup>+</sup>): 514, (M-H<sup>+</sup>): 512

실시예 75: 1-{2-[5-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-아세틸}-피페리딘-4-카르복시산 메틸 에스테르

[5-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-아세트산 (200 mg, 0.48 mmol) 및 메틸 이소니페코테이트 (137 mg, 130  $\mu$ L, 0.96 mmol)을 피리딘 (4 mL)중에 용해시키고 10분 실온에서 교반시켰다. EDC를 첨가하여 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반시켰다(16 h). 추가 메틸 이소니페코테이트 (137  $\mu$ L, 0.96 mmol)을 첨가하고 혼합물을 추가 24h 교반시켰다. 물 (4 mL)을 첨가하고 이 혼합물을 농축시켰다. 미정제 잔류물을 에틸 아세테이트 (75 mL) 및 1 M 수성 탄산 칼륨 (50 mL) 사이에서 분배시켰다. 수성 상을 추가 에틸 아세테이트 (75 + 50 mL)로 재추출하였다. 합쳐진 추출물을 물 및 염수로 세척하고 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜서(메틸렌 클로라이드/메탄올 구배) 황색 거품으로서 유리 염기를 수득하였다(150 mg, 57%). 비스-HCl 염을 2당량의 진한 HCl을 유리 염기 에탄올 용액에 첨가하여 제조하였다. 농축시키고, 에테르 분쇄시키고, 유리 유동 황색 분말로써 염을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (유리 염기, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.04 (d, 1 H), 10.48 (d, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.48 - 8.31 (m, 2 H), 7.96 - 7.79 (m, 2 H), 4.48 (dd, 1 H), 4.13 - 3.92 (m, 2 H), 3.88 - 2.97 (m, 9 H), 2.84 - 2.35 (m, 3 H), 2.09 - 1.90 (m, 2 H), 1.85 - 1.52 (m, 2 H), 1.38 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H).

MS ( $\text{NH}_4\text{OAc}$  표준 조건, ES+)  $e/z = 542$  (M+ H)+

DAD  $R_f = 1.72$ 분

실시예 76: (S)-4-[2-(3,3-디메틸-모르폴린-4-일)-2-옥소-에틸]-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드-비스-하이드로클로라이드 염

2,2-디메틸모르폴린 (3.0 g, 26.1 mmol) (Cottle, D.L., et al. J. Org. Chem. 1946, 11, 286-291의 방법에 따라서 제조됨)을 디클로로메탄 (60 mL)중에 용해시켰다. 트리에틸아민 (3.6 mL, 2.66 g, 26.1 mmol)을 첨가하고 반응을  $-10^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 브로모아세틸 클로라이드 (2.2 mL, 4.08 g, 26.1 mmol)을 적가하고 용액을 실온으로 천천히 가온시켰다. 반응물을 진공에서 건조물로 농축시키고 에틸 아세테이트중에서 재용해시키고 실리카겔 플러그를 통하여 통과시켰다. 용출물을 농축시켜서 황색 오일을 수득하고(3.45 g, 56%), 이를 다음 단계에서 수행하였다.

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 1.20분

MS (M+ H+): 237.

중간체 59 (60 mg, 0.14 mmol)를 디클로로메탄 (3 mL)중에 현탁시켰다. 1M 탄산 칼륨 (0.5 mL)용액을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고 건조물로 농축시켰다. 유리 염기를 DMF (1 mL)중에 용해시키고 실온에서 교반시켰다. 2-브로모-1-(3,3-디메틸-모르폴린-4-일)-에탄논 (30 mg, 0.13 mmol)을 DMF (1 mL)중에 용해시키고 적가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반시키고 진공에서 건조물로 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(93:7 디클로로메탄:메탄올)을 사용하여 황색 오일을 수득하고, 이를 4N HCl/디옥산(2 mL)에 용해시켰다. 진공에서 농축은 표제 화합물을 황색 고체로 수득하게 하였다(22 mg, 29%).

$^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  1.35 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), 2.98 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 3.76 (m, 3H), 4.30 (m, 4H), 8.04 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.24 (s, 1H)

체류 시간 (LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준법): 1.16분

MS (M+ H+): 514

실시예 77: 4-[(트랜스-4-히드록시-사이클로헥실카르바모일)-메틸]-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드

[5-(6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일카르바모일)-2,2-디메틸-모르폴린-4-일]-아세트산 (200 mg, 0.48 mmol), 트랜스-4-아미노사이클로헥사놀 하이드로클로라이드 (145 mg, 0.96 mmol) 및 디아이소프로필에틸아민 (124 mg, 167  $\mu$ L, 0.96 mmol)을 피리딘 (4 mL)중에서 용해시키고 10분 실온에서 교반시켰다. EDC (184 mg)을 첨가하고 반응물을 밤

새 실온에서 교반시켰다(16 h). 물 (2 mL)을 첨가하고 생성된 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 50 mL 1 M 수성 탄산 칼륨으로 희석하고 에틸 아세테이트 (75 + 2 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 물 및 염수로 세척하고 소듐 설페이트로 건조하고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시켜(메탄올 / 메틸렌 클로라이드 구배) 순수한 4-[(트랜스-4-히드록시-사이클로헥실카르바모일)-메틸]-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드를 황색 거품으로 수득하였다(148 mg, 59%). 비스-HCl 염을 2당량의 진한 HCl을 유리 염기 에탄올 용액에 첨가하여 제조하였다. 농축시키고, 에테르 분쇄시키고, 유리 유동 황색 분말로써 염을 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (유리 염기, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.71 (br s, 1 H), 10.21 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.45 - 8.27 (m, 2 H), 8.08 - 7.84 (m, 2 H), 6.36 (br s, 1 H), 4.13 - 3.81 (m, 3 H), 3.72 - 3.56 (m, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 2 H), 3.03 (d, 1 H), 2.79 - 2.26 (m, 5 H), 2.16 - 1.94 (m, 4 H), 1.54 - 1.30 (m, 5 H), 1.22 (s, 3 H).

MS ( $\text{NH}_4\text{OAc}$  표준 조건, ES+) e/z = 514 (M+ H)+

DAD  $R_f$  = 1.39분

실시에 78: (S)-4-[2-((2R,5R)-2,5-디메틸-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-6,6-디메틸-모르폴린-3-카르복시산 (6-클로로-9H-베타-카르볼린-8-일)-아미드-비스-하이드로클로라이드 염

(2R,5R)-2,5-디메틸-피롤리딘 하이드로클로라이드(270 mg, 2.0 mmol) (Masamune, S. 등 *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1756의 방법에 따라 제조됨)를 디클로로메탄(3 mL)에 용해하고, 0°C로 냉각하였다. 트리에틸아민(405 mg, 0.56 mL, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 클로로아세틸 클로라이드(226 mg, 0.16 mL, 2.0 mmol)을 디클로로메탄(1 mL)에 용해하고, 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가적으로 30 분 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄(5 mL)으로 희석하고, 1N HCl 및 식염수로 추출한 후,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조하였다. 유기층을 갈색의 오일로 농축하였다. Wt.: 242 mg(82%).

리텐션 타임(LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준): 1.24 분.

MS(M+ H<sup>+</sup>): 176.5. 이 물질을 추가적인 정제없이 다음 단계를 수행하였다.

중간체 59(495 mg, 1.15 mmol)를 아세트니트릴(8 mL) 및 물(2 mL)의 혼합물에 용해하였다. 포타슘 카르보네이트(477 mg, 3.45 mmol)를 첨가하고, 반응물을 40 °C로 가온하였다. 2-클로로-1-((2R,5R)-2,5-디메틸-피롤리딘-1-일)-에탄온(242 mg, 1.38 mmol)(상기와 같이 제조됨)을 아세트니트릴(1 mL)에 용해하고, 적가하였다. 반응물을 80°C로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 40°C로 냉각하였다. 소듐 요오드화물(207 mg, 1.38 mmol)을 아세톤(1 mL)에 용해하고, 일부를 첨가하였다. 반응물을 40°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 감압하에서 농축하고, 에틸 아세테이트(40 mL)로 희석하였다. 유기층을 물, 식염수고 두번 세척한 후,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조하였다. 유기층을 여과하고, 감압하에서 농축하여 오렌지색 발포체를 얻었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(95:5 디클로로메탄:메탄올)를 수행하여 황색 고체를 얻고, 이것을 4N HCl/디옥산(1 mL)에 용해하고, 농축하여 건조하였다. 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 황색 고체(18 mg, 3%)로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  1.23(dd, 6H), 1.38(s, 3H), 1.48(s, 3H), 1.65(m, 2H), 2.23(m, 2H), 3.18(m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.66(m, 1H), 4.18(m, 2H), 4.35(m, 4H), 8.15(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.55(d, 1H), 8.78(d, 1H), 9.29(s, 1H).

리텐션 타임(LC, 방법: 암모늄 아세테이트 표준): 2.02 분.

MS(M+ H<sup>+</sup>): 498.

실시에 79: 4-{2-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-피페리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-6,6-디메틸-모르폴린-3-카복시산 (6-클로로-9H-b-카르볼린-8-일)-아미드.

무수 에테르 및 톨루엔(1 ml: 1ml)의 혼합물내의 1-{2-[5-(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일카바모일)-2,2-디메틸-모폴린-4-일]-아세트산}-피페리딘-4-카복실산 메틸 에스테르(62 mg, 0.11 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub>하에서 0℃에서 교반하였다. 이 용액에 메틸마그네슘 브로마이드(에테르중 3.0 M, 306μL, 0.917mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그후, 포화 수성 소듐 바이카르보네이트를 첨가하여 급냉하였다. 생성된 혼합물을 물(10 ml) 및 에틸 아세테이트(30 ml)로 추가로 희석하였다. 수성층을 제거하고, 에틸 아세테이트(30 × 2 ml)로 추출하였다. 유기층을 혼합하고, 식염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 황색 고체(85 mg)를 얻었다. 잔류물을 HPLC로 정제하여 순수 화합물(13 mg, 20%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, HCDCl<sub>3</sub>): δ 10.94(d, 1 H), 10.47(d, 1 H), 8.94(s, 1 H), 8.41(d, 1 H), 8.32(d, 1 H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 4.91(d, 1 H), 4.04 - 3.91(m, 2 H); 3.64 - 3.57(m, 1 H), 3.43(s, 1 H), 3.37 - 3.31(m, 1 H), 3.15 - 2.90(m, 1 H), 2.77 - 2.58(m, 2 H), 2.47 - 2.41(m, 1 H), 2.00 - 1.86(m, 2 H), 1.53 - 1.03(m, 17 H).

NH<sub>4</sub>OAc 표준 조건.

DAD R<sub>f</sub> = 1.85 분

M+H = 542

실시에 80: 4-[2-(3,3-디메틸-4-옥소-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-6,6-디메틸-모르폴린-3-카복실산(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드

4-옥소-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(5 g, 25 mmol)을 테트라히드로푸란(100 mL)에 용해하고, 생성된 용액을 0℃로 냉각하였다. 소듐 하이드라이드(미네랄 오일중 60%, 2.10 g, 53 mmol)을 상기 냉각된 용액에 일부분 넣고, 생성된 탁한 혼합물을 10 분간 교반하였다. 메틸 요오드화물을 계속해서 첨가하고, 혼합물을 수시간에 걸쳐 실온으로 가온되게 방치하였다. 밤새(12 h) 계속해서 교반하였다. 밝은 오렌지색 혼합물을 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 에테르 및 물로 분별하였다. 수성상을 추가적인 에테르로 다시 추출하였다. 혼합된 추출물을 물 및 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 연황색 고체를 얻었다. 상기 고체를 헥산(50 mL)중 4% 에틸 아세테이트로 분쇄하여 3,3-디메틸-4-옥소-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르를 크림색 고체를 얻었다(1.8 g, 32%).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 3.73(t, 2 H), 3.43(br s, 2 H), 2.49(t, 2 H), 1.49(s, 9 H), 1.13(s, 6 H).

이와 같이 제조된 3,3-디메틸-4-옥소-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(450 mg, 1.97 mmol)를 메틸렌 클로라이드(10 mL)에 용해하였다. 트리플루오로아세트산을 첨가하고(305 μL), 생성된 용액을 실온에서 2 시간 교반하였다. 추가적으로 트리플루오로아세트산을 첨가하고(300 μL), 반응물을 실온에서 3일간 교반하였다. 연황색 용액을 농축하여 오일성 잔류물을 얻고, 이것을 에테르로 분쇄하였다. 상기 고체를 흡입여과로 수집하고, 감압하에서 건조하였다. 3,3-디메틸-4-옥소-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르를 크림색 고체를 얻었다(1.8 g, 32%).

<sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ 3.44 - 3.33(m, 4 H), 2.63 - 2.57(m, 2 H), 1.11(s, 6 H).

[5-(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일카바모일)-2,2-디메틸-모폴린-4-일]-아세트산(100 mg, 0.24 mmol), 3,3-디메틸-피페리딘-4-온 트리플루오로아세트산 염(116 mg, 0.48 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(62 mg, 85 mL)을 피리딘(3 mL)에서 용해하고, 10 분간 교반하였다. EDC(92 mg, 0.48 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4일간 교반하였다. 물을 첨가하고(3 mL), 급냉된 반응물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL) 및 1 M 수성 소듐 카르보네이트(50 mL)로 분별하였다. 수성상을 추가적인 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하고, 추출물을 혼합하였다. 추출물을 그후 물 및 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트상에서 교반하고, 여과하고, 건조하고, 감압하에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여(클로로포름, 에틸 아세테이트, 메탄올 구배) 4-[2-(3,3-디메틸-4-옥소-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-6,6-디메틸-모르폴린-3-카복실산(6-클로로-9H-β-카르볼린-8-일)-아미드를 황색 거품으로 얻었다(91 mg, 73%). 이의 bis-HCl 염을 유리염기의 에탄올성 용액에 2당량의 농축 HCl을 첨가하여 제조하였다. 농축 후에 에테르 분쇄하여 황색 분말로서 유동성(free-flowing)인 염을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$  10.67(s, 1 H), 10.37(d, 1 H), 8.93(s, 1 H), 8.41(d, 1 H), 8.15(dd, 1 H), 7.82(d, 1 H), 7.71(d, 1 H), 4.07 - 3.92(m, 3 H), 3.83 - 3.89(m, 6 H), 2.79 - 2.68(m, 1 H), 2.62 - 2.40(m, 3 H), 1.41 - 1.36(m, 3 H), 1.27 - 1.22(m, 3 H), 1.18 - 1.13(m, 3 H), 1.07 - 0.99(m, 3 H).

MS( $\text{NH}_4\text{OAc}$  표준 조건, ES+)  $e/z = 526(\text{M} + \text{H})^+$

DAD  $R_f = 1.79$  분

실시예 81: 6,6-디메틸-4-(2-옥소-2-피롤리딘-1-일-에틸)-모르폴린-3-카복실산(6-클로로-4-메틸-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일)-아미드

목적하는 화합물을 6-클로로-4-메틸-9H- $\beta$ -카르볼린-8-일아민(중간체 54) 및 피롤리딘으로부터 방법 C, E 및 F에 따라 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}(300 \text{ MHz}, \text{MeOD-d}_4) \delta$  9.17(s, 1) 8.39(s, 1) 8.26(d, 1) 8.17(d, 1) 4.74 - 4.52(m, 3) 4.47 - 4.30(m, 1) 3.80 - 3.52(m, 3) 3.48 - 3.34(m, 4) 3.01(s, 3) 1.76 - 1.55(m, 4) 1.50(s, 3) 1.43(s, 3).

$\text{NH}_4\text{OAc}$  표준 조건 ELSD  $R_f = 2.01$  분.

$\text{M} + \text{H} = 498$

일반적으로 상기 및 본원의 표 3 및 4에 상세하게 예시된 본 발명의 화합물은 상술된 방법에 따라 제조될 수 있다는 것은 자명할 것이다.

특정의 대표적인 화합물의 실험 데이터는 하기 표 5에 제공하였다.

표 5: 대표적인 화합물에 대한 LCMS 데이터:

화합물 번호	LCMS M+1 값 (다르게 언급되어 있지 않는 한)
64	470
107	556
72	472
108	582
109	542
110	498
111	582
112	570
113	520
66	486
100	514
71	500
114	514
115	557
116	534
117	513
118	499
119	514
120	514
121	541
122	532
123	599
76	514
124	500
125	556
126	500
127	599
77	514
74	514
128	498
129	571
130	486
131	571
70	514
65	484
73	499
132	506
133	585
67	474
134	499
135	499
136	516
137	523
138	552
139	555
140	494
141	541
142	502
143	541

144	541
145	528
146	485
147	581
148	552
149	524
150	500
151	577
152	542
153	527
154	497
102	520
155	500
156	512
157	514
158	583
159	577
79	542
160	493
161	514
83	528
162	541
163	544
164	513
165	617
166	532
167	472
168	496
78	498
169	514
170	541
171	553
80	526
172	527
173	499
174	501
175	526
176	416
177	512
178	560
179	488
180	510
181	512
182	555
183	528
184	532
185	618
186	535
187	555
82	486
75	542
188	534

189	523 (M-1)
95	460
190	513
191	576
192	500
193	614
194	568
195	568
99	512
196	542
197	592
198	555
199	566
200	605
201	513
86	498
202	490
90	502
89	504
88	500
81	484
87	498
91	500
203	500
93	472
92	458
94	444
97	527
204	531
69	507
205	507
206	507
68	493

생물학적 시험

본 발명의 화합물은 IκB 키네이즈(IKK)의 유효한 저해제이며, 따라서, 이 키네이즈의 활성화에 의해 야기되거나 악화되는 질환을 치료하기 위해 유효하다. 화학식 (I)의 화합물의 인비트로 및 인비보 IκB 키네이즈 저해는 다양한 공지의 방법에 의해 측정할 수 있다. 본 발명의 화합물에 의해 나타나는 IκB 키네이즈에 대한 강력한 친화도는 IκB 키네이즈의 50% 저해를 제공하는데 필요한 화합물의 농도(nM)인 IC<sub>50</sub> 값(nM)으로서 측정할 수 있다.

하기 검정의 예는 IKK를 조절하는 화합물을 평가하고 선택하는데 사용할 수 있다.

IκB 키네이즈 효소 저해를 측정하기 위한 검정

후보 약물에 의해 IκB 키네이즈 복합체에 대한 저해 활성을 관찰하고 측정하는 인비트로 검정은 IκB의 Ser<sup>32</sup> 및 Ser<sup>36</sup> 을 스캔한 폴리펩타이드(SwissProt 기탁번호 P25963, Swiss Institute of Bioinformatics, 제네바, 스위스) 및 인산화된 생성물을 검출하는 시약, 예컨대, 폴리펩타이드의 인산화된 형태에만 결합하는 모노클로날 또는 폴리클로날의 특정 항체(예컨대, 상업적으로 구입가능한 안티-포스포-세린<sup>32</sup> IκB 항체)를 사용할 수 있다.

안티-포스포세린<sup>32</sup> IκB 항체에 의해 인산화된 생성물을 검출하는 예에서, 일단 항체-포스포-폴리펩타이드 복합체가 형성되고, 이 복합체는 다양한 분석적 방법(예, 방사능, 발광, 형광, 또는 광 흡광도)에 의해 검출할 수 있다. DELFIA (Dissociation Enhancement Lanthanide Fluorescence Immunoassay) 방법(time-resolved fluorometry, Perkin Elmer Life 및 Analytical Sciences Inc., Boston, MA)의 사용을 위해, 복합체를 바이오틴결합 플레이트(예, 뉴트라비딘(Neutravidin)이 코팅된 플레이트) 상에 고정화하고, 유로퓸(Europium)과 컨쥬게이트된 2차 항체로 검출하거나, 항체-결합 플레이트(예, 단백질-A 코팅된 플레이트) 상에 고정화하고, 유로퓸과 컨쥬게이트된 바이오틴결합 단백질(예, 스트렙타비딘(Streptavidin)-유로퓸)로 검출할 수 있다. 활성화 수준은 기질 폴리펩타이드에 상응하는 합성 포스포펩타이드를 사용한 표준 커브와 상관될 수 있다. 어떻게 상기 검정에 사용할 물질을 제조하고, 이를 수행할 지에 대해 이하 보다 상세히 기재한다.

### IκB 키네이즈 복합체의 분리

IκB-α 키네이즈 복합체를 10 ml의 HeLa S3 세포-추출물 S100 분획(Lee 등 (1997) 세포 88:213-222)을 40 ml의 50 mM HEPES pH 7.5로 1차 희석하여 제조하였다. 그 후, 40% 암모늄 설페이트를 첨가하고, 얼음상에서 30 분간 배양하였다. 생성된 침전된 펠렛을 5 ml의 SEC 버퍼(50 mM HEPES pH 7.5, 1 mM DTT, 0.5 mM EDTA, 10 mM 2-글리세로포스페이트)로 재용해하고, 20,000 × g 에서 15 분간 맑게한 후, 0.22 μm 여과 유니트를 통해 여과하였다. 샘플을 4 °C에서 2 ml/분의 유속으로 작동하는 SEC 버퍼로 평형화한 320 ml SUPEROSE-6 겔 여과 FPLC 컬럼(Amersham Biosciences AB, Uppsala, Sweden)에 로드하였다. 670-kDa 분자량 마커를 스캔한 분획을 활성화를 위해 저장하였다. 키네이즈-포함하는 저장물을 그 후 37 °C에서 45분간 100 nM MEKK1 Δ(Lee 등(1997) 세포 88:213-222), 250 μM MgATP, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM DTT, 10 mM 2-글리세로포스페이트, 2.5 μM 마이크로시스틴-LR로 배양하여 활성화하였다. 활성화된 효소를 추가적인 사용을 위해 -80 °C에서 저장하였다.

### IκB 키네이즈 포스포-트랜스퍼레이즈 활성의 측정

96 웰 플레이트의 웰당, 5 μL의 20% DMSO서 다양한 농도의 화합물을 검정 버퍼(50 mM Hepes pH 7.5, 5 mM DTT, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM 2-글리세로포스페이트, 2 μM 마이크로시스틴-LR, 0.1% 소혈청알부민)으로 1:25로 희석한 40 μL의 활성화 효소로 25°C에서 30 분간 전-배양하였다. 5 μL의 펩타이드 기질(이오틴-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-DRHDSGLD(phosphoS)MKD-CONH<sub>2</sub>) 200 μM + 500 μM ATP를 각 웰에 첨가하고, 50 μL의 50 mM Hepes pH 7.5, 0.1% BSA, 100 mM EDTA로 급냉하기 전 1시간 배양하였다. 5 μL의 급냉된 키네이즈 반응물 2 μg/ml을 90 μL의 안티-포스포 IκB S32/S36 항체(Cell Signaling Technologies Beverly, MA, USA)를 포함하는 단백질 A 플레이트(Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL, USA)에 옮겼다. 샘플을 진탕하면서 2시간 배양하였다. PBS + 0.05% 트윈20으로 3번 세척한 후, 90 μL의 스트렙타비딘 링크된 유로폼 길레이트(Perkin Elmer Life 및 Analytical Sciences, Boston, MA, USA) 0.1 μg/ml을 각 웰에 첨가하고, 진탕하면서 1시간동안 배양하였다. PBS + 0.05% 트윈20으로 3번 세척한 후, 100 μL의 DELFIA Enhancement 용액(Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Boston, MA, USA)을 각 웰에 첨가하였다. 유로폼 신호를 Wallac Victor 플레이트 판독기(Perkin Elmer Life 및 Analytical Sciences, Boston, MA)에서 330 nM의 여기 및 615 nM의 방사로 판독하였다. 상기 검정은 효소 농도 및 테스트된 효소 희석액에 대한 시간에 대하여 선형을 나타내기 때문에, 유로폼의 신호 값은 후보군의 약제로서의 저해 활성을 측정하는데 사용할 수 있다.

본 발명의 화합물은 IKK 복합체의 우수한 저해제였다. 본 발명의 화합물은 다양한 농도에서 IκB 키네이즈 저해제 활성을 나타낼 수 있다고 평가된다. 본 명세서에 기술된 인비트로 및 세포에 기초한 검정과 같은 검정 방법에서, 본 발명의 화합물에 대한 IκB 키네이즈 저해 평균 IC<sub>50</sub> 값은 일반적으로 10 마이크로몰 이하, 바람직하게는 1.0 마이크로몰 이하, 보다 바람직하게는 100 나노몰 이하였다. 본 발명의 화합물은 또한 IKK-1에 저해함으로써 IKK-2를 저해하는데 선택적이었다.

### 세포 검정

#### 다발성 골수종(MM) 셀라인 및 환자-유래된 MM 세포 분리

RPMI 8226 및 U266 인간 MM 세포를 American Type Culture Collection(Manassas, VA)으로부터 얻었다. 모든 MM 셀라인을 10% 소태아 혈청(FBS, Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO), 2 mM L-글루타민, 100 U/mL 페니실린(Pen) 및 100 μg/mL 스트렙토마이신(Strep)(Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA에서 구입한 GIBCO 브랜드 세포 배양 생성물)을 포함하는 RPMI-1640에서 배양하였다. 환자에서 유래된 MM 세포를 ROSETTESEP(B세포 농축 키트) 분리 시스템(StemCell Technologies, Vancouver, Canada)을 사용하여 환자의 골수 흡인물에서 정제하였다. MM의 순도를 PE-키츠키이트화 안티-CD138 항체(BD Biosciences, Bedford, MA)를 사용하는 플로우 사이토메트리(flow cytometry)를 사용하여 확인하였다.

#### 골수 스트로마 세포 배양

골수(BM) 표본을 MM을 갖는 환자로 부터 얻었다. Ficoll-Hipaque 밀도 침강에 의해 분리된 단핵세포(MNC)를 상기와 같이(Uchiyama 등, *Blood* 1993, 82:3712-3720) 확립된 장기간 BM 배양에 사용하였다. 세포를 0.25% 트립신 및 0.02% EDTA을 포함하는 Hank's 버퍼 식염수 용액(HBSS)에 수확하고, 세척하고, 원심분리에 의해 수집하였다.

DNA-합성 비율의 측정을 통한 세포 증식

증식을 상기와 같이 측정하였다(Hideshima 등, *Blood* 96:2943(2000)). MM 세포( $3 \times 10^4$  세포/웰)를 37°C에서 48시간 동안 배지 또는 본 발명의 IKK 저해제의 존재하여 96-웰 배양 플레이트(Corning Life Sciences, Corning, NY)에서 배양하였다. DNA 합성을 분할세포내로 혼합된 [ $^3\text{H}$ ]-티미딘([ $^3\text{H}$ ]-TdR, New England Nuclear division of Perkin Elmer Life 및 Analytical Sciences, Boston, MA)에 의해 측정하였다. 세포를 48시간 배양의 최후 8시간동안 [ $^3\text{H}$ ]TdR(0.5  $\mu\text{Ci}$ /웰)로 펄스하였다. 모든 실험은 3회 수행하였다.

MTT 세포 생존율 검정

MM 성장에 대한 본 화합물의 저해 효과를 대사 활성 세포에 의한 황색 테트라졸륨 MTT(3-(4,5-디메틸티아졸릴-2)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드)의 감소를 측정함에 의해 평가하였다(J. Immunol. Methods 174: 311-320, 1994). 48시간 배양물로부터 세포를 48시간 배양의 최후 4시간동안 각각의 웰에 10  $\mu\text{L}$ 의 5 mg/mL MTT로 펄스한 후, 0.04N HCl를 포함하는 100  $\mu\text{L}$  이소프로판올에 의해 펄스하였다. 흡광도를 스펙트로미터(Molecular Devices Corp., Sunnyvale CA)를 사용하여 570 nm에서 측정하였다.

전기 영동 이동도 변화를 통한 NF- $\kappa$ B 활성화

전기 영동 이동도 변화 분석(EMSA)을 상기와 같이 수행하였다(Hideshima 등, *Oncogene* 2001, 20:4519). 약술하면, MM 세포를 TNF- $\alpha$ (5 ng/mL)의 자극전에 10-20분간 본 발명의 IKK 저해제로 전-배양하였다. 그 후 세포를 펠렛화하고, 400  $\mu\text{L}$ 의 저장성 용해 버퍼(20 mM HEPES, pH 7.9, 10 mM KCl, 1 mM EDTA, 0.2% 트리톤 X-100, 1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 5 mM NaF, 1 mM PMSF, 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  로이펙틴, 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  아프로티닌)에서 재현탁하고, 20 분간 얼음에 방치하였다. 4°C에서 원심분리(5 분간 14000g) 후에, 핵 펠렛을 20 분간 얼음에서 100  $\mu\text{L}$  고장성 용해 버퍼(20 mM HEPES, pH 7.9, 400 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 5 mM NaF, 1 mM PMSF, 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  로이펙틴, 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  아프로티닌)로 추출하였다. 4°C에서 원심분리(5 분간 14000g) 후에, 상청액을 핵 추출물로서 수집하였다. 이중나선 NF- $\kappa$ B 켄센서스 올리고뉴클레오티드 프로브(5'-GGGGACTTTC-3', Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz CA) 를 [ $^{32}\text{P}$ ]ATP(222 TBq/mM 에서 50  $\mu\text{Ci}$ ; New England Nuclear division of Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Boston, MA)로 말단표지화하였다. 1 ng의 올리고뉴클레오티드 및 5  $\mu\text{g}$ 의 핵 단백질을 포함하는 결합 반응을 10  $\mu\text{L}$ 의 결합 버퍼(10 mM Tris-HCl, pH 7.5, 50 mM NaCl, 1 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.5 mM EDTA, 0.5 mM DTT, 4% 글리세롤(v/v), 및 0.5  $\mu\text{g}$  폴리(dI-dC) (Amersham Biosciences AB, Uppsala, Sweden)의 총 용량에서 20분간 실온에서 수행하였다. 수퍼슈프트 분석을 위해, 1  $\mu\text{g}$ 의 안티-p65 NF- $\kappa$ B Ab를 방사선표지된 프로브의 첨가후에 즉시 반응 혼합물에 5분 첨가하였다. 샘플을 4% 폴리아크릴아미드 겔상에 로드하고, Whatman 페이퍼(Whatman International, Maidstone, U.K.)로 옮기고, 오토라디오그래피에 의해 시각화하였다.

확산 라지 B-세포 림프종(DLBCL) 세포 증식 검정

ABC-유사(Ly3 및 Ly10) 및 GCB-유사(Ly7 및 Ly19) DLBCL 셀라인(Alizadeh 등(2000) *Nature* 403:503-511; Davis 등(2001) *J. Exp. Med.* 194:1861-1874)을 성장 배지(GM, Iscove's DMEM + 10%FBS)에서 주당 2회 세포를 계대함에 의해 유지하였다. 세포를 증식 검정에서 플레이트전에 Iscove's DMEM 배지 + 0.5% FBS에서 밤새 아사시켰다. 검정 당일, 세포를 계수하고, 생존율을 Trypan Blue 염색을 사용하여 체크하였다. Ly3 및 Ly10 세포에 대해, 5000개의 세포를 96-웰 플레이트에서 GM에서 웰당 플레이트하였다. Ly7 및 Ly19 세포를 웰당 10,000개 세포로 플레이트하였다. IKK 저해제를 우선 DMSO에 용해하고, 그 후, GM으로 용해하여, 최후 농도 80  $\mu\text{M}$  - 0.01  $\mu\text{M}$ 에 달하게 하였다. 각각의 농도를 3회 플레이트하였다. 세포 생존율을 표준 WST-1 세포 생존율 검정(Roche Applied Science, Indianapolis, IN)로 측정하였다.

인간 말초혈관 단핵세포(PBMC) 사이토카인 유리(release) 검정

인간 PBMC를 Ficoll 구배 방법에 의해 정상 도너 총 혈액으로부터 정제하였다. PBS 세척후에, PBMC로 AIM-V 배지에서 재현탁하였다. 100% DMSO에 순차적으로 희석된 본 발명의 IKK 저해제를 96-웰 플레이트의 바닥에 1  $\mu\text{L}$  첨가하고, 웰당 AIM-V 배지에서 180  $\mu\text{L}$   $4.5 \times 10^5$  PBMC를 혼합하였다. 40 분간 37°C에서 저해제로 PBMC를 전배양한 후, 세포를

20  $\mu$ L의 LPS(100 ng/ml) 또는 안티-CD3(0.25  $\mu$ g/ml) 및 안티-CD28(0.25 $\mu$ g/ml)(Pharmingen division of BD Biosciences, Bedford, MA)로 5시간동안 37°C에서 자극하였다. 상청액을 수집하고, 상업적으로 구입할 수 있는 표준 ELISA 키트를 사용하여 IL-1 $\beta$  또는 TNF- $\alpha$  유리를 측정하였다.

#### 인간 연골세포 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 유리 검정

인간 연골세포 셀라인 SW1353(ATCC, Manassas, VA)을 10% 소태아 혈청(Hyclone, Logan, UT), 2 mM L-글루타민 (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA에서 구입한 GIBCO 브랜드 세포 배양 생성물) 및 1% Pen/Strep(GIBCO)를 포함하여 배양하였다. 세포를 96-웰 Poly-D-Lysine 플레이트(BD BIOCOAT, Black/Clear bottom, BD Biosciences, Bedford, MA)에 접종하였다. 순차적으로 희석된 IKK 저해제 1  $\mu$ L을 96-웰 플레이트의 각 웰에 첨가하고, 웰당 180  $\mu$ L  $4.5 \times 10^5$  연골세포를 혼합하였다. 세포를 37°C에서 1시간동안 전배양한 후에, 세포를 24시간동안 37°C에서 20  $\mu$ L IL-1 $\beta$ (10 ng/mL, R&D Systems Inc.)로 자극하였다. 상청액을 그후 수집하고, 상업적으로 이용가능한 ELISA 키트를 사용하여 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)의 생산을 측정하였다.

#### 인간 섬유모세포 유사 유허막세포(HFLS) 검정

관절 치환 수술에서 얻어진 RA 활액 조직으로부터 분리된 HFLS를 Cell Applications Inc.(San Diego, CA)로부터 제공하였다. 본 발명의 IKK 저해제에 대해 이 세포로부터 IL-6 또는 IL-8의 TNF- 또는 IL-1 $\beta$ -유도된 유리를 차단하는 능력을 상업적으로 이용가능한 ELISA 키트를 사용하여 측정하였다. 세포 배양 조건 및 검정 방법은 Aupperle 등, *Journal of Immunology*, **163**:427-433(1999)에 기술되어 있다.

#### 인간 코드 혈액 유래된 비만 세포 검정

인간 코드(cord) 혈액을 Cambrex(Walkersville, MD)로부터 얻었다. 비만 세포를 분화시키고, Hsieh 등, *J. Exp. Med.*, **193**:123-133(2001)에 기술된 것과 유사한 방법으로 배양하였다. 본 발명의 IKK 저해제를 상업적으로 구입가능한 ELISA 키트를 사용하여 IgE- 또는 LPS-유도된 TNF $\alpha$  유리의 차단하는 능력을 측정하였다.

#### 파골세포 분화 및 기능 검정

인간 파골세포 전구체를 Cambrex(Walkersville, MD)로부터 저온보존된 형태로 얻었다. 상기 세포를 제조업자로부터의 지침에 기초하여 배양액에서 분화시켰다. 본 발명의 IKK 저해제를 상기와 같이, 분화, 뼈흡수 및 콜라겐 분해를 저해하는 능력을 측정하였다(Khapli, S. M., *Journal of Immunol*, **171**:142-151(2003); Karsdal, M. A., *J Biol Chem*, **278**:44975-44987(2003); 및 Takami, M., *Journal of Immunol*, **169**:1516-1523(2002) 참조).

#### 류마티스성 관절염에 대한 래트 모델

본 발명의 어떤 화합물은 류마티스성 관절염에 대한 하나 이상의 래트 모델에서 활성이 있음을 확인할 수 있다. 이러한 시험은 Conway 등, "Inhibition of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) Production and Arthritis in the Rat by GW3333, a Dual Inhibitor of TNF-Converting Enzyme and Matrix Metalloproteinases", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **298**(3), 900-908(2001)에 기술된 표준 래트 LPS 모델; Pharmacological Methods in the Control of Inflammation(1989) p 363-380 "Rat Adjuvant Arthritis: A Model of Chronic Inflammation" Barry M. Weichman author of book chapter {Alan R. Liss Inc Publisher}에 기술된 래트 보조제 유도된 관절염 모델; 및 Pharmacological Methods in the Control of Inflammation(1989) p 395-413 "Type II Collagen Induced Arthritis in the Rat" DE Trentham and RA Dynesuis-Trentham authors of book chapter {Alan R. Liss Inc Publisher}에 기술된 래트 콜라겐 유도된 관절염 모델을 포함하는 문헌에 알려져 있다. 또한 "Animal Models of Arthritis: Relevance to Human Disease"(1999) by A. Bendele, J. McComb, T. GouLd, T. McAbee, G. Sennello, E. Chlipala and M. Guy. Toxicologic Pathology Vol **27**(1) 134-142 참조.

상기와 같은 하나 이상의 래트 모델의 결과에 기초하여, 화학식 (II-C)의 화합물은 A 링이 피리딘 링인 다른 화합물에 비교하여 놀랍도록 우수한 화합물임을 확인하였다. 또한 래트 모델에서, 화학식 (III-A-a)의 화합물, 특히 화학식 (III-A-aa)의 화합물은 A 링이 모르폴린 링인 다른 화합물에 비교하여 놀랍도록 우수한 화합물임을 확인하였다.

상기 다수의 본 발명의 구체예에 의해 기술했지만, 상기 기본적인 실시예는 본 발명의 화합물 및 방법을 사용하는 다른 구체예를 제공하기 위해 변경될 수 있음이 명백하다. 따라서, 본 발명의 범위는 실시예에 의해 대표되는 특정 구체예보다는 첨부되는 청구항에 의해 정의된다고 이해되어야 한다.