



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0111776
(43) 공개일자 2018년10월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 5/103 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 5/087 (2006.01) *C07K 5/09* (2006.01)
C07K 5/11 (2006.01) *C07K 5/113* (2006.01)
C07K 5/117 (2006.01) *C07K 9/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 5/1008 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7017083
- (22) 출원일자(국제) 2016년11월21일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년06월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2016/106598
- (87) 국제공개번호 WO 2017/084630
 국제공개일자 2017년05월26일
- (30) 우선권주장
 PCT/CN2015/095166 2015년11월20일 중국(CN)
 PCT/CN2016/105042 2016년11월08일 중국(CN)

- (71) 출원인
알큐엑스 파마슈티컬스, 인크.
 미국, 캘리포니아 92037, 라 졸라, 스위트 290,
 11099 엔. 토레이 파인즈 로드
제넨테크, 인크.
 미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우
 쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
- (72) 발명자
첸 용성
 중국 200131 상하이 와이가오차오 쯔요우마오이취
 푸트어쥬루 288
스미스 피터 앤드류
 미국 94107 캘리포니아주 샌 프란시스코 킹 스트
 리트 260 유닛 909
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 143 항

(54) 발명의 명칭 **마크로시클릭 광범위 항생제**

(57) 요약

본원에는 항균 화합물로서, 몇몇 실시양태에서 광범위 생활성을 갖는 항균 화합물이 제공된다. 다양한 실시양태에서, 그 화합물은 박테리아에서 필수 단백질인 박테리아 1형 신호 펩티다제(SpsB)의 억제에 의하여 작용한다. 또한, 본원에는 본원에 기재된 화합물을 사용하는 약학적 조성물 및 치료 방법도 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 5/0812 (2013.01)
C07K 5/0815 (2013.01)
C07K 5/1013 (2013.01)
C07K 5/1019 (2013.01)
C07K 5/1021 (2013.01)
C07K 5/1024 (2013.01)
C07K 9/008 (2013.01)

(72) 발명자

로버츠 터커 커렌

미국 92103 캘리포니아주 샌 디에고 메이플 스트리트 536 아파트먼트 301

히구치 로버트 아이.

미국 92075 캘리포니아주 솔라나 비치 마뷰 드라이브 434

파라셀리 프라슈나

미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 올리안더 웨이 6323

콰홀러 미첼 에프. 티.

미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 조지아 애비뉴 516

슈바르츠 제이콥 브래들리

미국 94582 캘리포니아주 샌 라몬 발모럴 웨이 7211

크로포드 제임스 존

미국 94131 캘리포니아주 샌 프란시스코 처치 스트리트 1501 #102

리 쿠옹 큐.

미국 94010 캘리포니아주 벨링게임 메이플 애비뉴 801

하난 에밀리 제이.

미국 94061 캘리포니아주 레드우드 시티 우드사이드 로드 1904

허 휘용

미국 94555 캘리포니아주 프리몬트 수사 테라스 34121

유 지용

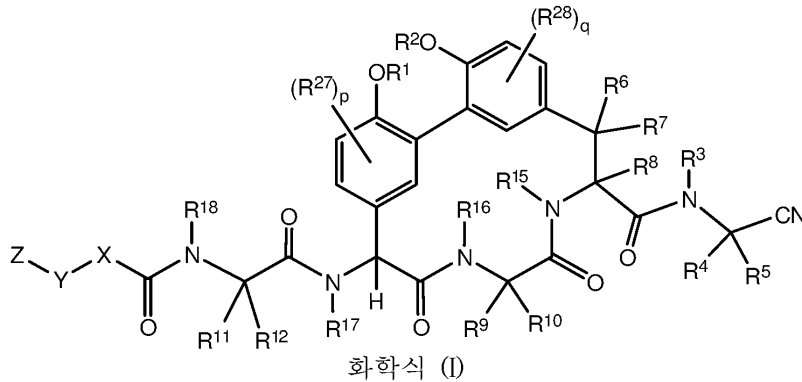
중국 200131 상하이 와이가오차오 쯔요우마오이취 푸트어쥬루 288

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그:



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, $-CH_2CH$ (헤테로시클로알킬) CH_2NH_2 , $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)알킬NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

R^3 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

R^4 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OH, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 합하여 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

R^5 는 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^4 및 R^5 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성하며;

R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

R^9 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬 또는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬이며;

R^{10} 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬-CO₂H, $-(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)-(C₁-C₆)알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)CH=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아틸이거나; 또는 R^{11} 및 R^{18} 은 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{12} 는 H이며;

R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-

$C(O)OR^{23}$ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 이며;

X는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 아릴- 또는 $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-이며;

Y는 결합, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐-, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O(C_6-C_{10})$ 아릴-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-S(C_1-C_6)$ 알킬-, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 $-C(O)N(R^{24})$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})C(O)$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})SO_2$ 아릴-, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

Z는 H, 할로겐, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬-, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐-, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐-, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 알킬-, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 알킬-, 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

각각의 R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬-, $-(C_1-C_6)$ 알킬- CO_2H , $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)N(R^{31})_2$ 또는 $-SO_2N(R^{31})_2$ 이거나; 또는 R^{21} 및 R^{22} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

각각의 R^{31} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 2개의 R^{31} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

각각의 R^{23} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

각각의 R^{24} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

각각의 R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^{25} 및 R^{26} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

각각의 R^{27} 은 독립적으로 할로겐, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬이며;

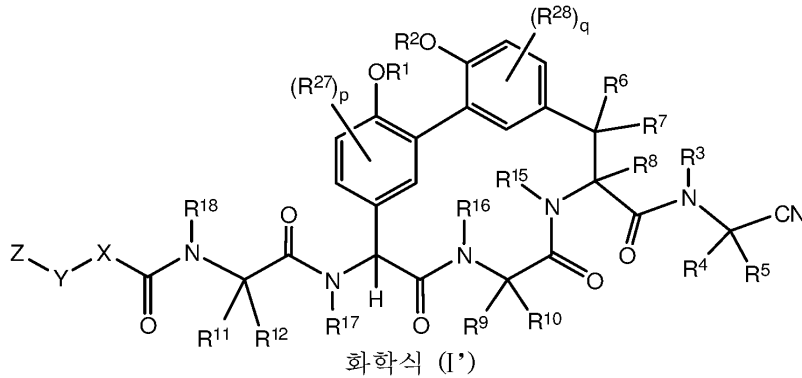
각각의 R^{28} 은 독립적으로 할로겐, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬이며;

p는 0, 1 또는 2이며;

q는 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

하기 화학식 (I')의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그:



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, $-CH_2CH$ (헤테로시클로알킬)CH₂NH₂, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR^{21,22}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR^{25,26}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²³)C(O)(C_{1-C6})알킬NR^{21,22}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)N(R²³)(C_{1-C6})알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)N(R²³)(C_{1-C6})알킬-헤테로시클로알킬, (C_{1-C6})헤테로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

R^3 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

R^4 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OH, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 합하여 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

R^5 는 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^4 및 R^5 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성하며;

R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H, 플루오로, 히드록실, 아미노, 임의로 치환된 알킬 또는 헤테로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

R^9 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬 또는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬이며;

R^{10} 은 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬 또는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬이거나; 또는

R^9 및 R^{10} 은 합하여 헤테로시클로알킬 또는 시클로알킬 고리를 형성하며;

R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR^{21,22}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR^{25,26}, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬-CO₂H, $-(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)-(C_{1-C6})알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)CH=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(NH₂)=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)SO₂NR^{25,26}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)-C(O)NR^{25,26}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 은 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{12} 는 H이며;

R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-

$C(O)OR^{23}$ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 이며;

X는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 아릴- 또는 $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-이며;

Y는 결합, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐-, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O(C_6-C_{10})$ 아릴-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-S(C_1-C_6)$ 알킬-, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 $-C(O)N(R^{24})$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})C(O)$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})SO_2$ 아릴-, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

Z는 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬-, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐-, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐-, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 알킬-, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 알킬-, 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

각각의 R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬-, $-(C_1-C_6)$ 알킬- CO_2H , $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 할로알킬-, $-C(=NH)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(=NH)N(R^{31})_2$, $-C(O)N(R^{31})_2$ 또는 $-SO_2N(R^{31})_2$ 이거나; 또는 R^{21} 및 R^{22} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

각각의 R^{31} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 2개의 R^{31} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

각각의 R^{23} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

각각의 R^{24} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

각각의 R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^{25} 및 R^{26} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

각각의 R^{27} 은 독립적으로 할로젠, $-NR^{23}R^{24}$, $-NC(O)R^{23}$, $-NC(O)NR^{23}R^{24}$, 니트로, 히드록실, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬-, $-(C_1-C_6)$ 알콕시-, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-S(O)_2(C_1-C_6)$ 알킬이며;

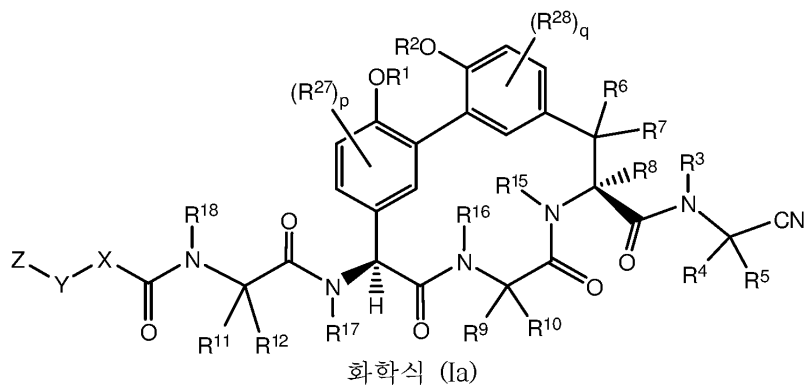
각각의 R^{28} 은 독립적으로 할로젠, $-NR^{23}R^{24}$, $-NC(O)R^{23}$, $-NC(O)NR^{23}R^{24}$, 니트로, 히드록실, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬-, $-(C_1-C_6)$ 알콕시-, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-S(O)_2(C_1-C_6)$ 알킬이며;

p는 0, 1 또는 2이며;

q는 0, 1 또는 2이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 화학식 (Ia)의 구조를 갖는 화합물:



청구항 4

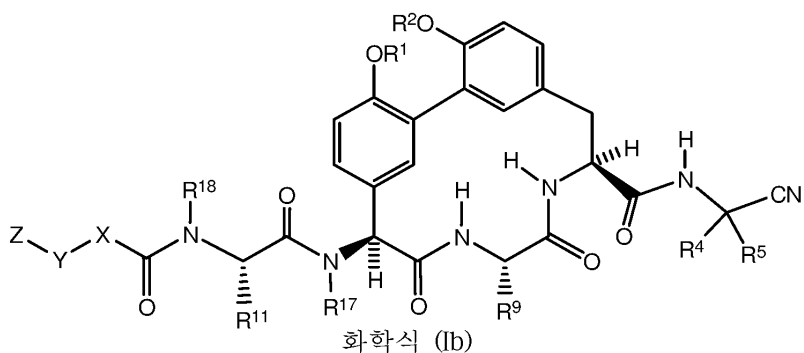
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶, R⁷ 및 R⁸이 H인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁵ 및 R¹⁶이 H인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (Ib)의 구조를 갖는 화합물:



청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁷이 -CH₃인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁸이 H인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵가 H인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 H인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 -(C₁-C₆)알킬인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 -(C₃-C₆)시클로알킬인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴ 및 R⁵ 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 14

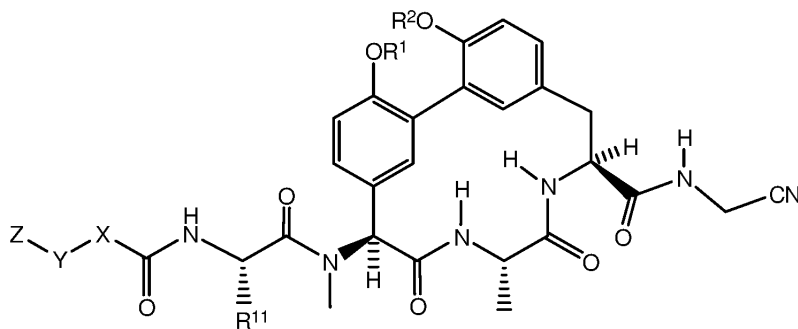
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R⁹가 -(C₁-C₆)알킬인 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, R⁹가 -CH₃인 화합물.

청구항 16

제6항에 있어서, 하기 화학식 (Ic)의 구조를 갖는 화합물:



화학식 (Ic)

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-OR²³인 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, R¹¹이 -CH₂CH₂OH인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-NH₂인 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, R¹¹이 -CH₂NH₂인 화합물.

청구항 23

제21항에 있어서, R¹¹이 -CH₂CH₂NH₂인 화합물.

청구항 24

제21항에 있어서, R¹¹이 -CH₂CH₂CH₂NH₂인 화합물.

청구항 25

제21항에 있어서, R¹¹이 -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R¹ 및 R²가 각각 -CH₂CH₂NH₂인 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²이며, R²가 H인 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 -CH₂CH₂NH₂이며, R²가 H인 화합물.

청구항 31

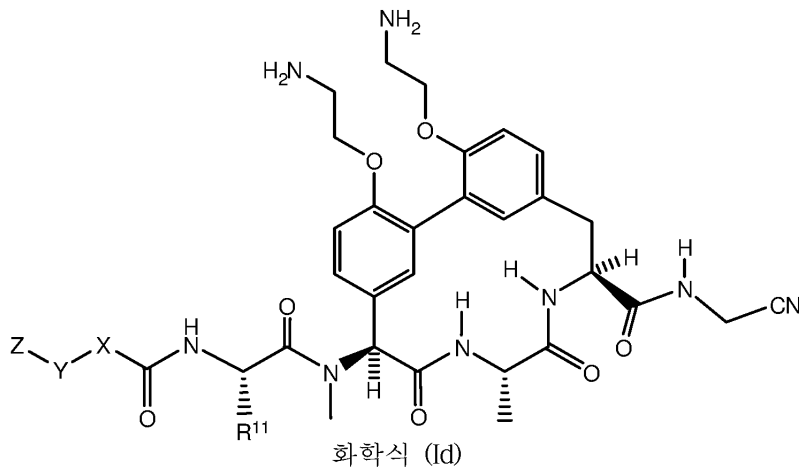
제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 H이며, R²가 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 H이며, R²가 -CH₂CH₂NH₂인 화합물.

청구항 33

제16항에 있어서, 하기 화학식 (Id)의 구조를 갖는 화합물:



상기 식에서, R¹¹은 -CH₂CH₂NH₂ 또는 -CH₂CH₂CH₂NH₂이다.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, X가 임의로 치환된 아릴인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, X가 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, X가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 37

제36항에 있어서, X가 비치환될 수 있거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 또는 2회 치환될 수 있는 헤테로아릴인 화합물.

청구항 38

제36항에 있어서, X가 비치환될 수 있거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 치환될 수 있는 헤테로아릴인 화합물.

청구항 39

제36항에 있어서, X가 임의로 치환된 피리딘 또는 임의로 치환된 피리미딘인 화합물.

청구항 40

제36항에 있어서, X가 비치환될 수 있거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 또는 2회 치환될 수 있는 피리딘인 화합물.

청구항 41

제36항에 있어서, X가 비치환될 수 있거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 치환될 수 있는 피리딘인 화합물.

청구항 42

제36항에 있어서, X가 비치환될 수 있거나 또는 메틸로 1회 또는 2회 치환될 수 있는 피리딘인 화합물.

청구항 43

제36항에 있어서, X가 비치환될 수 있거나 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 1회 또는 2회 치환될 수 있는 피리미딘인 화합물.

청구항 44

제36항에 있어서, X가 비치환될 수 있거나 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 1회 치환될 수 있는 피리미딘인 화합물.

청구항 45

제36항에 있어서, X가 비치환될 수 있거나 또는 메틸로 1회 또는 2회 치환될 수 있는 피리미딘인 화합물.

청구항 46

제36항에 있어서, X가 메틸로 1회 치환된 피리미딘인 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, X가 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화합물.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 임의로 치환된 아릴인 화합물.

청구항 49

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 50

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 51

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화합물.

청구항 52

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화합물.

청구항 53

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 $-N(H)-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화합물.

청구항 54

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 결합인 화합물.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화합물.

청구항 56

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 임의로 치환된 아릴인 화합물.

청구항 57

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 58

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 $-(C_1-C_8)$ 알킬로 1회 또는 2회 치환된 페닐인 화합물.

청구항 59

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 n-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸로 1회 치환된 페닐인 화합물.

청구항 60

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 n-부틸로 1회 치환된 페닐인 화합물.

청구항 61

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 이소부틸로 1회 치환된 페닐인 화합물.

청구항 62

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 t-부틸로 1회 치환된 페닐인 화합물.

청구항 63

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 64

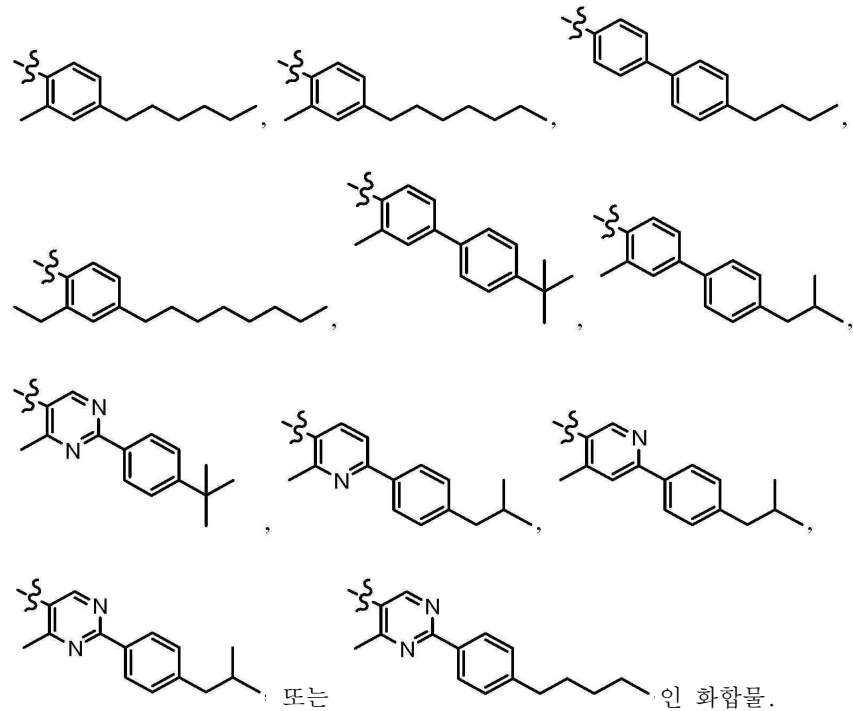
제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬인 화합물.

청구항 65

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 할로젠인 화합물.

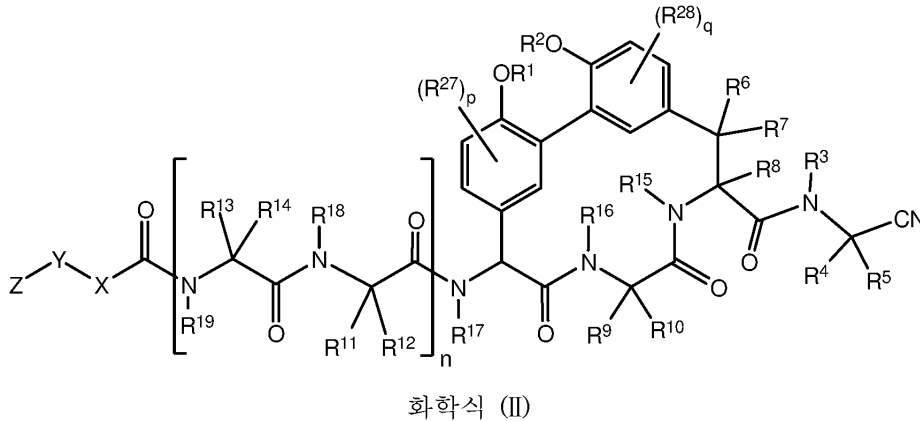
청구항 66

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, -X-Y-Z가



청구항 67

하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그:



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, $-CH_2CH$ (헤테로시클로알킬) CH_2NH_2 , $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR^{21,22}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR^{25,26}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)알킬NR^{21,22} 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

R^3 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

R^4 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OH, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 함하여 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

R^5 는 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^4 및 R^5 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성하며;

R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

R^9 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬 또는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬이며;

R^{10} 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR^{21,22}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR^{25,26}, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬-CO₂H, $-(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)-(C₁-C₆)알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)CH=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이거나; 또는 R^{11} 및 R^{18} 은 함하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{12} 는 H이며;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR^{21,22}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR^{25,26}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-$

C₆)알킬-헤테로시클로알킬 또는 -(C₁-C₆)알킬-헤테로아릴이거나; 또는 R¹³ 및 R¹⁹는 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R¹⁴는 H이며;

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ 및 R¹⁹는 각각 독립적으로 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₃-C₆)시클로알킬, -(C₁-C₆)알킬-OR²³, -(C₁-C₆)알킬-C(O)OR²³ 또는 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²이며;

X는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-, -(C₂-C₆)알케닐-, -(C₂-C₆)알키닐, -(C₃-C₇)시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, -O-(C₁-C₆)알킬-, -N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, -N(R²⁴)(C₆-C₁₀)아릴- 또는 -SO₂(C₁-C₆)알킬-이며;

Y는 결합, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-, -(C₂-C₆)알케닐-, -(C₂-C₆)알키닐, -(C₁-C₆)알킬-N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, -O-(C₁-C₆)알킬-, -O(C₆-C₁₀)아릴-, -N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, -N(R²⁴)SO₂(C₁-C₆)알킬-, -N(R²⁴)C(O)(C₁-C₆)알킬-, -C(O)(C₁-C₆)알킬-, -S(C₁-C₆)알킬-, -SO₂(C₁-C₆)알킬-, -C(O)NH(C₁-C₆)알킬-, -(C₃-C₇)시클로알킬-, 임의로 치환된 -C(O)N(R²⁴)아릴-, 임의로 치환된 -N(R²⁴)C(O)아릴-, 임의로 치환된 -N(R²⁴)SO₂아릴-, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

Z는 H, 할로젠, -NH₂, -CN, -CF₃, -(C₁-C₁₂)알킬, -(C₂-C₁₂)알케닐, -(C₂-C₁₂)알키닐, -C(O)NR²⁵R²⁶, -O-(C₁-C₁₂)알킬, -N(R²⁴)(C₁-C₁₂)알킬, -N(R²⁴)C(O)(C₁-C₁₂)알킬, 임의로 치환된 -(C₃-C₇)시클로알킬, -(C₁-C₆)알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

각각의 R²¹ 및 R²²는 독립적으로 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)헤테로알킬, -(C₁-C₆)알킬-CO₂H, -C(O)(C₁-C₆)알킬, -C(O)N(R³¹)₂ 또는 -SO₂N(R³¹)₂이거나; 또는 R²¹ 및 R²² 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

각각의 R³¹은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이거나; 또는 2개의 R³¹ 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

각각의 R²³은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이며;

각각의 R²⁴는 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이며;

각각의 R²⁵ 및 R²⁶은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬이거나; 또는 R²⁵ 및 R²⁶ 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

각각의 R²⁷은 독립적으로 할로젠, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)헤테로알킬이며;

각각의 R²⁸은 독립적으로 할로젠, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)헤테로알킬이며;

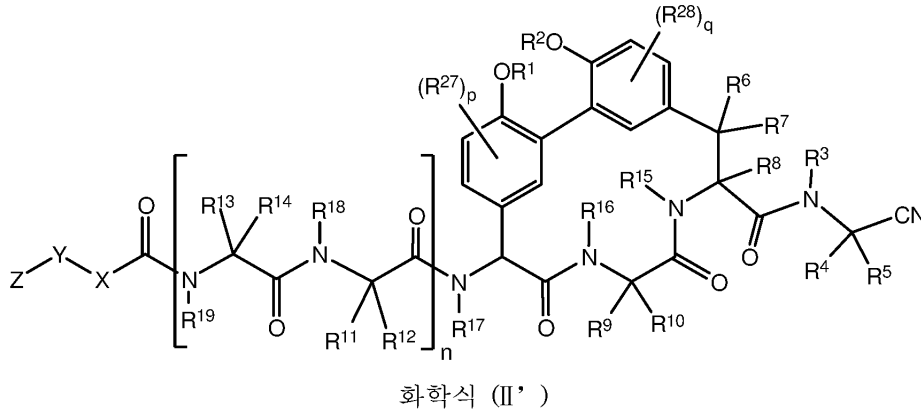
n은 0 또는 1이며;

p는 0, 1 또는 2이며;

q는 0, 1 또는 2이다.

청구항 68

하기 화학식 (II')의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그:



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, $-CH_2CH$ (헤테로시클로알킬) CH_2NH_2 , $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR^{21,22}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR^{25,26}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)알킬NR^{21,22}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₆)헤테로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

R^3 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

R^4 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OH, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 합하여 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

R^5 는 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^4 및 R^5 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성하며;

R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

R^9 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬 또는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬이며;

R^{10} 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR^{21,22}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR^{25,26}, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬-CO₂H, $-(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)-(C₁-C₆)알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)CH=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(NH₂)=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)SO₂NR^{25,26}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)-C(O)NR^{25,26}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 은 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{12} 는 H이며;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-

$C(O)OR^{23}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)NR^{25}R^{26}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $N(H)C(NH)NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이거나; 또는 R^{13} 및 R^{19} 는 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{14} 는 H이며;

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- OR^{23} , $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)OR^{23}$ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 이며;

X는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 아릴- 또는 $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-이며;

Y는 결합, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O(C_6-C_{10})$ 아릴-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-S(C_1-C_6)$ 알킬-, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 $-C(O)N(R^{24})$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})C(O)$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})SO_2$ 아릴-, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

Z는 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

각각의 R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- CO_2H , $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(R^{31})_2$ 또는 $-SO_2N(R^{31})_2$ 이거나; 또는 R^{21} 및 R^{22} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

각각의 R^{31} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 2개의 R^{31} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

각각의 R^{23} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

각각의 R^{24} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

각각의 R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^{25} 및 R^{26} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

각각의 R^{27} 은 독립적으로 할로젠, $-NR^{23}R^{24}$, $-NC(O)R^{23}$, $-NC(O)NR^{23}R^{24}$, 니트로, 히드록실, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알콕시, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-S(O)_2(C_1-C_6)$ 알킬이며;

각각의 R^{28} 은 독립적으로 할로젠, $-NR^{23}R^{24}$, $-NC(O)R^{23}$, $-NC(O)NR^{23}R^{24}$, 니트로, 히드록실, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알콕시, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-S(O)_2(C_1-C_6)$ 알킬이며;

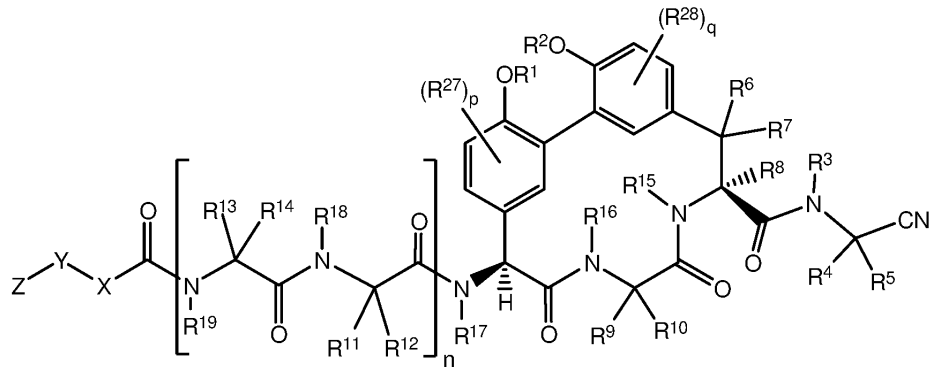
n은 0 또는 1이며;

p는 0, 1 또는 2이며;

q는 0, 1 또는 2이다.

청구항 69

제67항 또는 제68항에 있어서, 하기 화학식 (IIa)의 구조를 갖는 화합물:



화학식 (IIa)

청구항 70

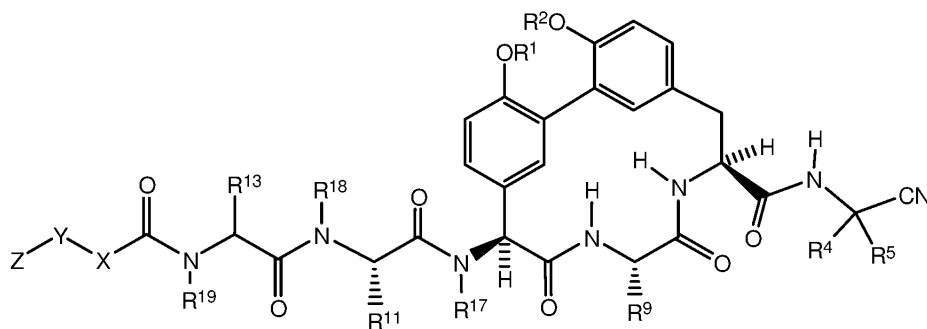
제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶, R⁷ 및 R⁸이 H인 화합물.

청구항 71

제67항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁵ 및 R¹⁶이 H인 화합물.

청구항 72

제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (IIb)의 구조를 갖는 화합물:



화학식 (IIb)

청구항 73

제67항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁸이 H인 화합물.

청구항 74

제67항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁹가 H인 화합물.

청구항 75

제67항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁷이 -CH₃인 화합물.

청구항 76

제67항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵가 H인 화합물.

청구항 77

제67항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 H인 화합물.

청구항 78

제67항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 -(C₁-C₆)알킬인 화합물.

청구항 79

제67항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 -(C₃-C₆)시클로알킬인 화합물.

청구항 80

제67항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴ 및 R⁵ 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 81

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, R⁹가 -(C₁-C₆)알킬인 화합물.

청구항 82

제81항에 있어서, R⁹가 -CH₃인 화합물.

청구항 83

제67항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화합물.

청구항 84

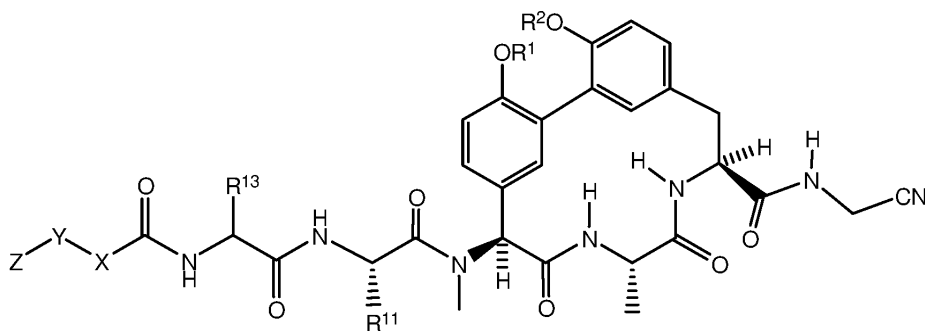
제67항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화합물.

청구항 85

제67항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, R¹ 및 R²가 각각 -CH₂CH₂NH₂인 화합물.

청구항 86

제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (IIc)의 구조를 갖는 화합물:



화학식 (IIc)

상기 식에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_2CH_2NH_2$ 이다.

청구항 87

제67항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³인 화합물.

청구항 88

제87항에 있어서, R^{11} 이 $-CH_2CH_2OH$ 인 화합물.

청구항 89

제67항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화합물.

청구항 90

제67항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²²인 화합물.

청구항 91

제67항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NH₂인 화합물.

청구항 92

제91항에 있어서, R^{11} 이 $-CH_2NH_2$ 인 화합물.

청구항 93

제91항에 있어서, R^{11} 이 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화합물.

청구항 94

제91항에 있어서, R^{11} 이 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 인 화합물.

청구항 95

제91항에 있어서, R^{11} 이 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 인 화합물.

청구항 96

제67항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³인 화합물.

청구항 97

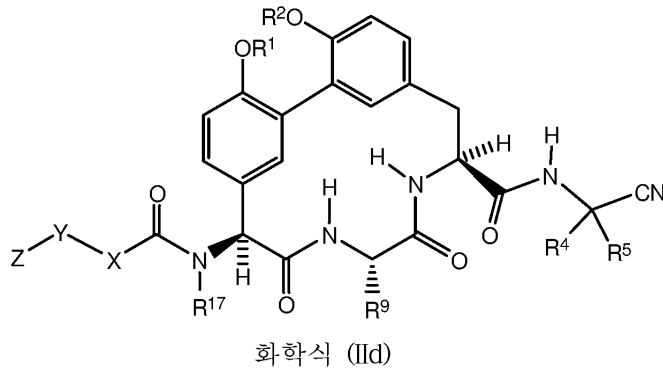
제96항에 있어서, R^{13} 이 $-CH_2OH$ 인 화합물.

청구항 98

제96항에 있어서, R^{13} 이 $-CH_2CH_2OH$ 인 화합물.

청구항 99

제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (IIId)의 구조를 갖는 화합물:



청구항 100

제99항에 있어서, R¹⁷이 -CH₃인 화합물.

청구항 101

제99항 또는 제100항에 있어서, R⁵가 H인 화합물.

청구항 102

제99항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 H인 화합물.

청구항 103

제99항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 -(C₁-C₆)알킬인 화합물.

청구항 104

제99항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 -(C₃-C₆)시클로알킬인 화합물.

청구항 105

제99항 또는 제100항에 있어서, R⁴ 및 R⁵ 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 106

제99항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, R⁹가 -(C₁-C₆)알킬인 화합물.

청구항 107

제106항에 있어서, R⁹가 -CH₃인 화합물.

청구항 108

제99항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화합물.

청구항 109

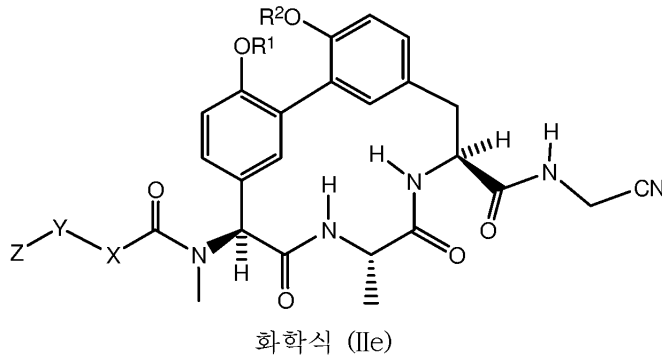
제99항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화합물.

청구항 110

제99항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, R¹ 및 R²가 각각 -CH₂CH₂NH₂인 화합물.

청구항 111

제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (IIe)의 구조를 갖는 화합물:



상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H 또는 -CH₂CH₂NH₂이다.

청구항 112

제67항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, X가 임의로 치환된 아릴인 화합물.

청구항 113

제67항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, X가 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 114

제67항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, X가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 115

제114항에 있어서, X가 임의로 치환된 피리딘 또는 임의로 치환된 피리미딘인 화합물.

청구항 116

제67항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, X가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화합물.

청구항 117

제67항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 임의로 치환된 아릴인 화합물.

청구항 118

제67항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 119

제67항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 120

제67항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화합물.

청구항 121

제67항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 -O-(C₁-C₆)알킬-인 화합물.

청구항 122

제67항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 -N(H)-(C₁-C₆)알킬-인 화합물.

청구항 123

제67항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 결합인 화합물.

청구항 124

제67항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 -(C₁-C₆)알킬인 화합물.

청구항 125

제67항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 임의로 치환된 아릴인 화합물.

청구항 126

제67항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 127

제67항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 128

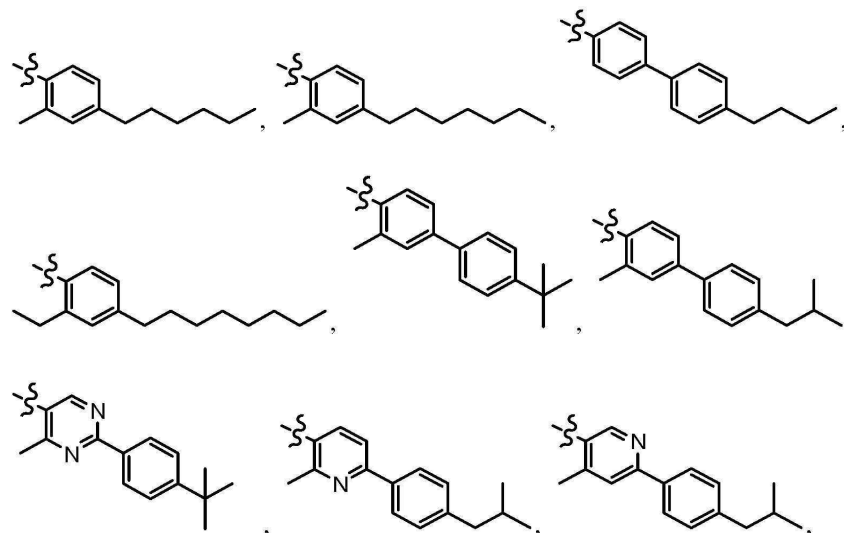
제67항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 임의로 치환된 -(C₃-C₇)시클로알킬인 화합물.

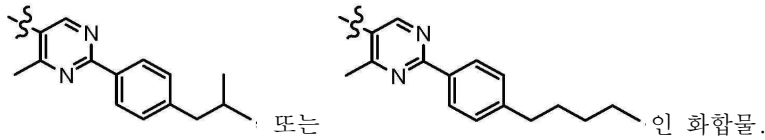
청구항 129

제67항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 할로젠인 화합물.

청구항 130

제67항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, -X-Y-Z가





청구항 131

제1항 내지 제130항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 약학적 허용 가능한 용매화물 또는 약학적 허용 가능한 프로드러그, 및 약학적 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 132

환자의 박테리아성 감염의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제130항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 약학적 허용 가능한 용매화물 또는 약학적 허용 가능한 프로드러그의 용도.

청구항 133

포유동물에서 박테리아성 감염의 치료 방법으로서,

포유동물에게 이로운 효과를 제공하기에 충분한 빈도로 그리고 기간 동안 포유동물에게 유효량의 제1항 내지 제130항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 약학적 허용 가능한 용매화물 또는 약학적 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 134

제133항에 있어서, 박테리아성 감염이 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 슈도모나스 플루오레스센스(*Pseudomonas fluorescens*), 슈도모나스 아시도보란스(*Pseudomonas acidovorans*), 슈도모나스 알칼리게네스(*Pseudomonas alcaligenes*), 슈도모나스 푸티다(*Pseudomonas putida*), 스테노트로포모나스 말토펠리아(*Stenotrophomonas maltophilia*), 부르크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*), 아에로모나스 히드로필리아(*Aeromonas hydrophilia*), 에셰리치아 콜리(*Escherichia coli*), 시트로박터 프레운디아(*Citrobacter freundii*), 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*), 살모넬라 티피(*Salmonella typhi*), 살모넬라 파라티피(*Salmonella paratyphi*), 살모넬라 엔테리티디스(*Salmonella enteritidis*), 시겔라 디센테리아에(*Shigella dysenteriae*), 시겔라 플렉스네리(*Shigella flexneri*), 시겔라 손네이(*Shigella sonnei*), 엔테로박터 클로아카에(*Enterobacter cloacae*), 엔테로박터 아에로게네스(*Enterobacter aerogenes*), 클레브시엘라 뉴모니아에(*Klebsiella pneumoniae*), 클레브시엘라 옥시토키(*Klebsiella oxytoca*), 세라티아 마르세스센스(*Serratia marcescens*), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 모르가넬라 모르가니이(*Morganella morganii*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 프로비덴시아 알칼리파시엔스(*Providencia alcalifaciens*), 프로비덴시아 레트게리(*Providencia rettgeri*), 프로비덴시아 스투아르티이(*Providencia stuartii*), 아시네토박터 바우만니이(*Acinetobacter baumannii*), 아시네토박터 칼코아세티쿠스(*Acinetobacter calcoaceticus*), 아시네토박터 하에몰리티쿠스(*Acinetobacter haemolyticus*), 예르시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 예르시니아 슈도튜베르쿨로시스(*Yersinia pseudotuberculosis*), 예르시니아 인테르메디아(*Yersinia intermedia*), 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 보르데텔라 파라페르투스시스(*Bordetella parapertussis*), 보르데텔라 브론키셉티카(*Bordetella bronchiseptica*), 하에모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*), 하에모필루스 파라인플루엔자에(*Haemophilus parainfluenzae*), 하에모필루스 하에몰리티쿠스(*Haemophilus haemolyticus*), 하에모필루스 파라하에몰리티쿠스(*Haemophilus parahaemolyticus*), 하에모필루스 두크레이이(*Haemophilus ducreyi*), 파스테우렐라 톨토시다(*Pasteurella multocida*), 파스테우렐라 하에몰리티카(*Pasteurella haemolytica*), 브란하멜라 카타랄리스(*Branhamella catarrhalis*), 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*), 캄필로박터 페투스(*Campylobacter fetus*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 캄필로박터 콜리(*Campylobacter coli*), 보렐리아 부르크도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 비브리오 콜레라에(*Vibrio cholerae*), 비브리오 파라하에몰리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 리스테리아 모노시토키네스(*Listeria monocytogenes*), 네이세리아 고노르호에아에(*Neisseria gonorrhoeae*), 네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*), 킹겔라(*Kingella*), 모락셀라(*Moraxella*), 가르드네렐라 바기날리스(*Gardnerella vaginalis*), 박테로이데스 프라길리스(*Bacteroides fragilis*), 박테로이데스 디스타소니스(*Bacteroides distasonis*), 박테로이데스(*Bacteroides*) 3452A 상동성 균, 박테로이데스 불가투스(*Bacteroides vulgatus*), 박

테로이데스 오발루스(*Bacteroides ovalus*), 박테로이데스 테타이오타오미크론(*Bacteroides thetaiotaomicron*), 박테로이데스 유니포르미스(*Bacteroides uniformis*), 박테로이데스 에게르티이(*Bacteroides eggerthii*), 박테로이데스 스플란크니쿠스(*Bacteroides splanchnicus*), 클로스트리디움 디피실레(*Clostridium difficile*), 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*), 미코박테리움 인트라셀룰라레(*Mycobacterium intracellulare*), 미코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*), 코리네박테리움 디프테리아에(*Corynebacterium diphtheriae*), 코리네박테리움 울세란스(*Corynebacterium ulcerans*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코쿠스 아갈락티아에(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 엔테로코쿠스 파에칼리스(*Enterococcus faecalis*), 엔테로코쿠스 파에시움(*Enterococcus faecium*), 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스타필로코쿠스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스타필로코쿠스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 스타필로코쿠스 인테르메디우스(*Staphylococcus intermedius*), 스타필로코쿠스 하이쿠스 아종 하이쿠스(*Staphylococcus hyicus subsp. hyicus*), 스타필로코쿠스 하에몰리티쿠스(*Staphylococcus haemolyticus*), 스타필로코쿠스 호미니스(*Staphylococcus hominis*) 또는 스타필로코쿠스 사카롤립티쿠스(*Staphylococcus saccharolyticus*)와 관련된 감염인 치료 방법.

청구항 135

제133항 또는 제134항에 있어서, 박테리아성 감염이 그람-음성 박테리아와 관련된 감염인 치료 방법.

청구항 136

제133항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 국소 투여를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 137

제133항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 제2의 치료제를 투여하는 것을 더 포함하는 치료 방법.

청구항 138

제137항에 있어서, 제2의 치료제는 SpsB 억제제가 아닌 것인 치료 방법.

청구항 139

제138항에 있어서, 제2의 치료제가 아미노글리코시드 항생제, 플루오로퀴놀론 항생제, β-락탐 항생제, 마크롤리드 항생제, 글리코펩티드 항생제, 리팜피신, 클로람페니콜, 플루오람페니콜, 콜리스틴, 무피로신, 바시트라신, 담토마이신 또는 리네졸리드인 치료 방법.

청구항 140

제138항에 있어서, 제2의 치료제가 β-락탐 항생제인 치료 방법.

청구항 141

제140항에 있어서, β-락탐 항생제는 페니실린, 모노박탐, 세팔로스포린, 세파마이신 및 카르바페넴으로부터 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 142

제141항에 있어서, β-락탐 항생제는 아즐로실린, 아목시실린, 암피실린, 도리페넴, 메로페넴, 비아페넴, 세파만돌, 이미페넴, 메글로실린, 세프메타졸, 세프프로질, 피페라실린/타조박탐, 카르베니실린, 세파클로르, 세팔로틴, 에르타페넴, 세파졸린, 세페핌, 세포니시드, 세폭시틴, 세프타지딤, 옥사실린, 세프디니르, 세픽심, 세포탁심, 세포테탄, 세프포독심, 세프티죽심, 세프트리악손, 파로페넴, 메실리남, 메티실린, 목살락탐, 티카르실린, 토모페넴, 세프트비프롤, 세프트롤린, 플로목세프, 세피프롬 및 세포조프란으로부터 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 143

제141항에 있어서, β-락타마제 억제제를 투여하는 것을 더 포함하는 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

교차-참조

[0002]

본원은 2016년 11월 8일자로 출원된 PCT 국제 출원 PCT/CN2016/105042 및 2015년 11월 20일자로 출원된 PCT 국제 출원 PCT/CN2015/095166의 이익을 우선권주장으로 하며, 이들 출원 양자는 그들 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

기술 분야

[0004]

본원은 매크로시클릭 광범위 항생제에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

항생제 내성은 현대 의학에서 심각하게 확대되고 있는 현상이며, 21세기의 주요 공중 보건 관심사로서 대두되어 왔다. 그러므로, 신규한 유형의 광범위 항생제, 특히 새로운 작용 기전을 목표로 하는 것들이 다제내성 병원체 (multidrug-resistant pathogen)를 치료하는데 필요하다.

발명의 내용

[0006]

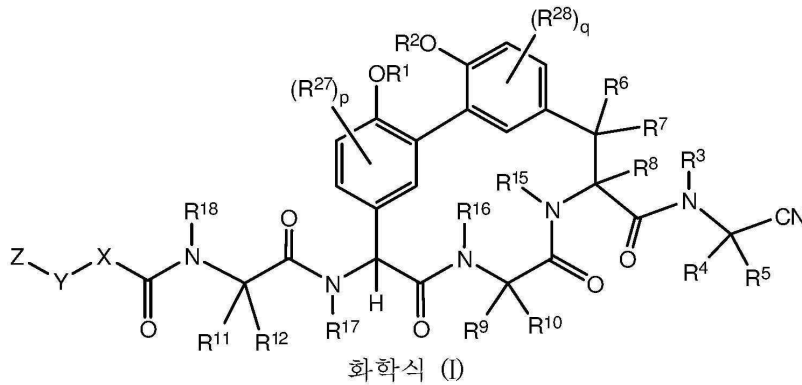
발명의 개요

[0007]

본원에는 미생물 감염의 치료, 예컨대 박테리아성 감염의 치료를 위한 신규한 매크로시클릭 화합물이 기재되어 있다. 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 박테리아성 감염의 치료를 위한 리포펩티드 매크로시클릭 화합물을 제공한다. 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 박테리아성 감염의 치료를 위한 아릴로마이신과 구조적으로 관련된 화합물의 부류 및 하위부류를 제공한다. 다양한 실시양태에서, 매크로시클릭 화합물은 박테리아에서 필수 단백질인 박테리아 1형 신호 펩티다제(SpsB)의 억제에 의하여 작용한다.

[0008]

한 구체예에서, 본원에는 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 기재되어 있다:



[0009]

상기 식에서,

[0010]

[0011]

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, $-CH_2CH$ (헤테로시클로알킬)CH₂NH₂, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²³)C(O)(C_{1-C6})알킬NR²¹R²² 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)N(R²³)(C_{1-C6})알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0012]

R^3 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0013]

R^4 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OH, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 합하여 헤테

로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0014] R⁵는 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이거나; 또는 R⁴ 및 R⁵ 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성하며;

[0015] R⁶, R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이며;

[0016] R⁹는 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)할로알킬 또는 -(C₃-C₆)시클로알킬이며;

[0017] R¹⁰은 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이며;

[0018] R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 H, -NH₂, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)알킬-OR²³, -(C₁-C₆)알킬-SR²³, -(C₁-C₆)알킬-C(O)OR²³, -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²², -(C₁-C₆)알킬-CN, -(C₁-C₆)알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, -(C₁-C₆)헤테로알킬-CO₂H, -(C₁-C₆)알킬-S(O)-(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)알킬-N(H)CH=NH, -(C₁-C₆)알킬-N(H)C(NH)NH₂, -(C₁-C₆)알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-N(H)헤테로시클로알킬 또는 -(C₁-C₆)알킬-헤테로아틸이거나; 또는 R¹¹ 및 R¹⁸은 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R¹²는 H이며;

[0019] R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 독립적으로 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₃-C₆)시클로알킬, -(C₁-C₆)알킬-OR²³, -(C₁-C₆)알킬-C(O)OR²³ 또는 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²이며;

[0020] X는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-, -(C₂-C₆)알케닐-, -(C₂-C₆)알키닐, -(C₃-C₇)시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아틸, 임의로 치환된 헤테로아틸, -O-(C₁-C₆)알킬-, -N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, -N(R²⁴)(C₆-C₁₀)아틸- 또는 -SO₂(C₁-C₆)알킬-이며;

[0021] Y는 결합, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-, -(C₂-C₆)알케닐-, -(C₂-C₆)알키닐, -(C₁-C₆)알킬-N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, -O-(C₁-C₆)알킬-, -O(C₆-C₁₀)아틸-, -N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, -N(R²⁴)SO₂(C₁-C₆)알킬-, -N(R²⁴)C(O)(C₁-C₆)알킬-, -C(O)(C₁-C₆)알킬-, -S(C₁-C₆)알킬-, -SO₂(C₁-C₆)알킬-, -C(O)NH(C₁-C₆)알킬-, -(C₃-C₇)시클로알킬-, 임의로 치환된 -C(O)N(R²⁴)아틸-, 임의로 치환된 -N(R²⁴)C(O)아틸-, 임의로 치환된 -N(R²⁴)SO₂아틸-, 임의로 치환된 아틸 또는 임의로 치환된 헤테로아틸이며;

[0022] Z는 H, 할로젠, -NH₂, -CN, -CF₃, -CO₂H, -(C₁-C₁₂)알킬, -(C₂-C₁₂)알케닐, -(C₂-C₁₂)알키닐, -C(O)NR²⁵R²⁶, -O-(C₁-C₁₂)알킬, -N(R²⁴)(C₁-C₁₂)알킬, -N(R²⁴)C(O)(C₁-C₁₂)알킬, 임의로 치환된 -(C₃-C₇)시클로알킬, -(C₁-C₆)알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아틸 또는 임의로 치환된 헤테로아틸이며;

[0023] 각각의 R²¹ 및 R²²는 독립적으로 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)헤테로알킬, -(C₁-C₆)알킬-CO₂H, -C(O)(C₁-C₆)알킬, -C(O)N(R³¹)₂ 또는 -SO₂N(R³¹)₂이거나; 또는 R²¹ 및 R²² 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0024] 각각의 R³¹은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이거나; 또는 2개의 R³¹ 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0025] 각각의 R²³은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이며;

[0026] 각각의 R²⁴는 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이며;

[0027] 각각의 R²⁵ 및 R²⁶은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬이거나; 또는 R²⁵ 및 R²⁶ 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

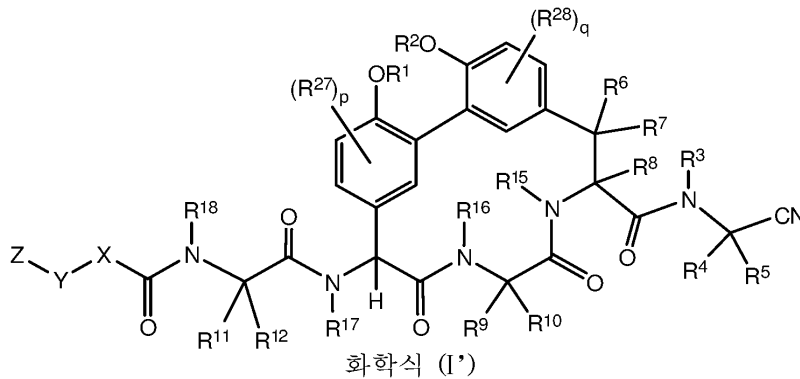
[0028] 각각의 R²⁷은 독립적으로 할로젠, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)헤테로알킬이며;

[0029] 각각의 R²⁸은 독립적으로 할로젠, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)헤테로알킬이며;

[0030] p는 0, 1 또는 2이며;

[0031] q는 0, 1 또는 2이다.

[0032] 또 다른 구체예에서, 본원에는 하기 화학식 (I')의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 기재되어 있다:



[0033]

[0034] 상기 식에서,

[0035] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)알킬-OR²³, -CH₂CH(OH)CH₂NH₂, -CH₂CH(헤테로시클로알킬)CH₂NH₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)N(H)CH₂CN, -(C₁-C₆)알킬-C(O)OR²³, -(C₁-C₆)알킬-NR^{21,22}, -(C₁-C₆)알킬-C(O)NR^{25,26}, -(C₁-C₆)알킬-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)알킬NR^{21,22}, -(C₁-C₆)알킬-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)알킬-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)알킬-헤테로시클로알킬, (C₁-C₆)헤테로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0036] R³은 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이며;

[0037] R⁴는 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)알킬-OH, -(C₃-C₆)시클로알킬 또는 -C(O)NH₂이거나; 또는 R³ 및 R⁴는 합하여 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0038] R⁵는 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이거나; 또는 R⁴ 및 R⁵ 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성하며;

[0039] R⁶, R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 H, 플루오로, 히드록실, 아미노, 임의로 치환된 알킬 또는 헤테로알킬 또는 -(C₁-C₆)알킬이며;

[0040] R⁹는 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)할로알킬 또는 -(C₃-C₆)시클로알킬이며;

[0041] R¹⁰은 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)할로알킬 또는 -(C₃-C₆)시클로알킬이거나; 또는

[0042] R⁹ 및 R¹⁰은 합하여 헤테로시클로알킬 또는 시클로알킬 고리를 형성하며;

[0043] R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 H, -NH₂, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)알킬-OR²³, -(C₁-C₆)알킬-SR²³, -(C₁-C₆)알킬-

$C(O)OR^{23}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)NR^{25}R^{26}$, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬- CO_2H , $-(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)- (C_1-C_6) 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)CH=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(NH_2)=NH$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)SO₂NR^{25,26}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)-C(O)NR^{25,26}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이거나; 또는 R¹¹ 및 R¹⁸은 함하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R¹²는 H이며;

[0044] R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR^{21,22}이며;

[0045] X는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 아릴- 또는 $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-이며;

[0046] Y는 결합, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O(C_6-C_{10})$ 아릴-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-S(C_1-C_6)$ 알킬-, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 $-C(O)N(R^{24})$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})C(O)$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})SO_2$ 아릴-, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0047] Z는 H, 할로젠, -NH₂, -CN, -CF₃, -CO₂H, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0048] 각각의 R²¹ 및 R²²는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CO₂H, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-C(=NH)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(=NH)N(R^{31})_2$, $-C(O)N(R^{31})_2$ 또는 $-SO_2N(R^{31})_2$ 이거나; 또는 R²¹ 및 R²² 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0049] 각각의 R³¹은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 2개의 R³¹ 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0050] 각각의 R²³은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0051] 각각의 R²⁴는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0052] 각각의 R²⁵ 및 R²⁶은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R²⁵ 및 R²⁶ 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

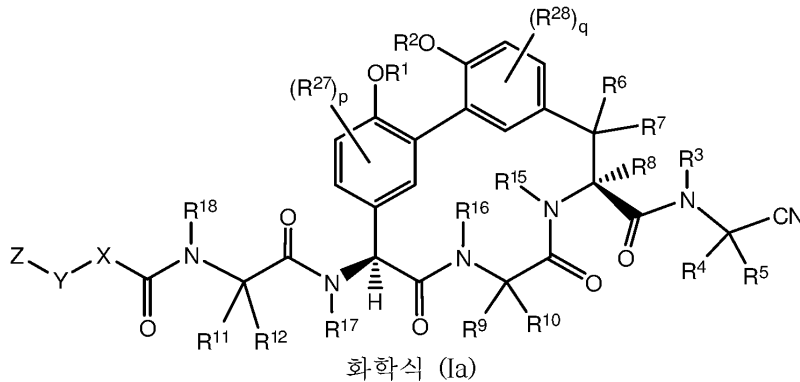
[0053] 각각의 R²⁷은 독립적으로 할로젠, $-NR^{23,24}$, $-NC(O)R^{23}$, $-NC(O)NR^{23,24}$, 니트로, 히드록실, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알콕시, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-S(O)_2(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0054] 각각의 R²⁸은 독립적으로 할로젠, $-NR^{23,24}$, $-NC(O)R^{23}$, $-NC(O)NR^{23,24}$, 니트로, 히드록실, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알콕시, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-S(O)_2(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0055] p는 0, 1 또는 2이며;

[0056] q는 0, 1 또는 2이다.

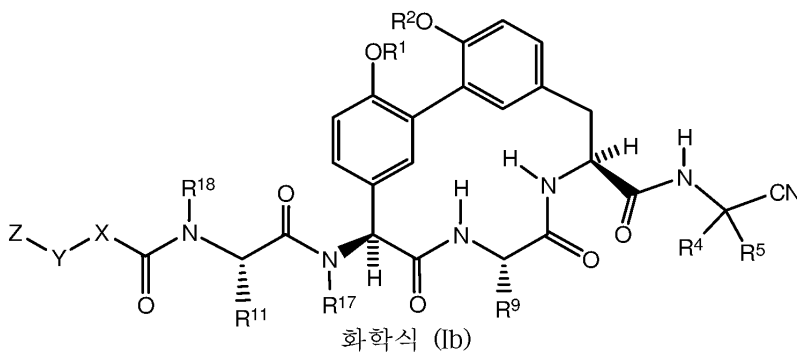
[0057] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 (Ia)의 구조를 갖는 화학식 (I) 또는 (I')의 화합물이 기재되어 있다:



[0058]

[0059] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 R⁶, R⁷ 및 R⁸이 H인 화학식 (I), (I') 또는 (Ia)의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에는 R¹⁵ 및 R¹⁶이 H인 화학식 (I), (I') 또는 (Ia)의 화합물이 기재되어 있다.

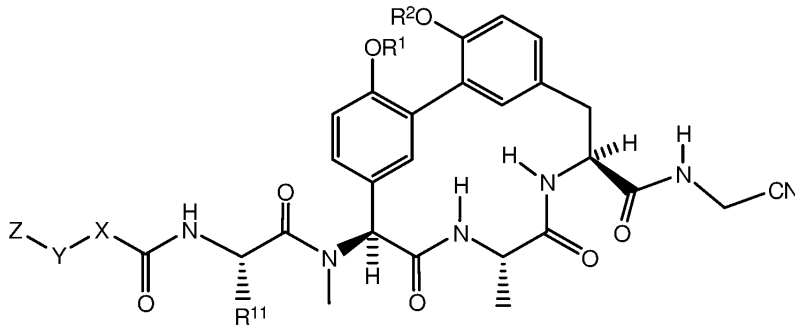
[0060] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 (Ib)의 구조를 갖는 화학식 (I) 또는 (I')의 화합물이 기재되어 있다:



[0061]

[0062] 한 실시양태에서, R¹⁷이 -CH₃인 화학식 (I), (I'), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R¹⁸이 H인 화학식 (I), (I'), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁵가 H인 화학식 (I), (I'), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁴가 H인 화학식 (I), (I'), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁴가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (I), (I'), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁴가 -(C₃-C₆)시클로알킬인 화학식 (I), (I'), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁴ 및 R⁵ 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자가 시클로프로필 고리를 형성하는 것인 화학식 (I), (I'), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁹가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (I), (I'), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁹가 -CH₃인 화학식 (I), (I'), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이다.

[0063] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 (Ic)의 구조를 갖는 화학식 (I) 또는 (I')의 화합물이 기재되어 있다:



화학식 (Ic)

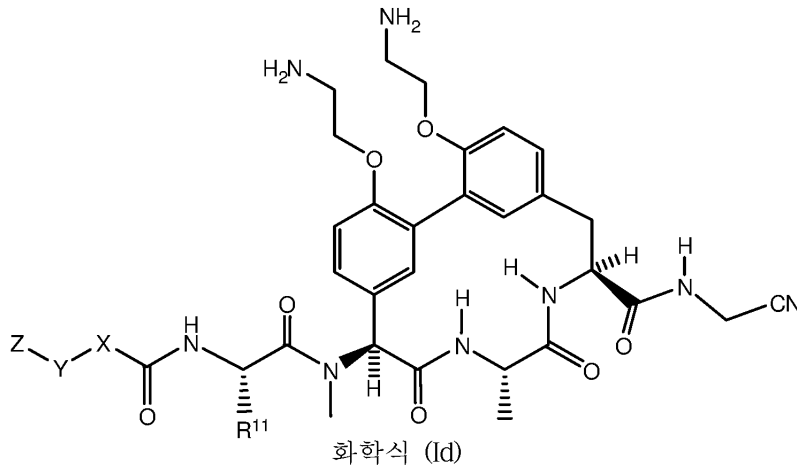
[0064]

[0065]

추가 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-OR²³인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CH₂OH인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-NH₂인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂NH₂인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, R¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²이며, R²가 H인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, R¹이 -CH₂CH₂NH₂이며, R²가 H인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물이다.

[0066]

또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 (Id)의 구조를 갖는 화학식 (I) 또는 (I')의 화합물이 기재되어 있다:



[0067]

[0068]

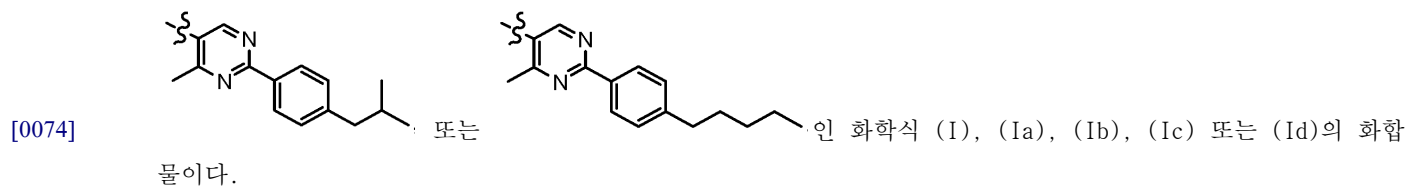
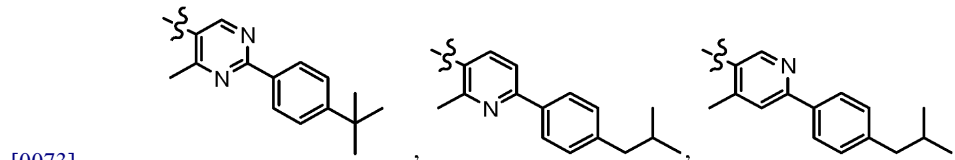
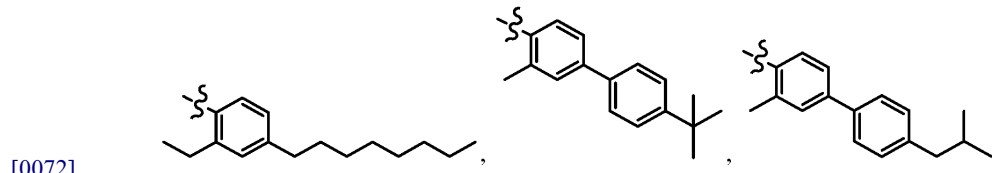
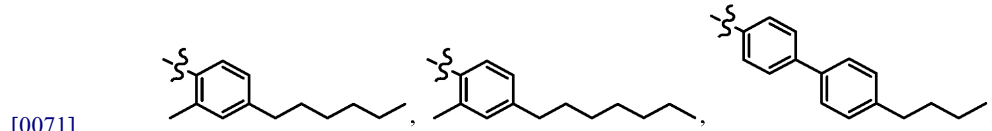
[0069]

상기 식에서, R¹¹은 -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂ 또는 -CH₂CH₂CH₂NH₂이다.

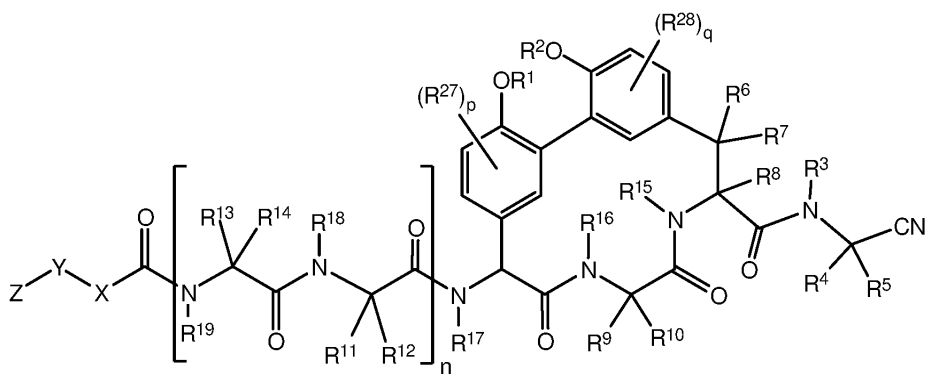
추가 실시양태에서, X가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, X가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, X가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 또는 2회 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, X가 임의로 치환된 피리딘 또는 임의로 치환된 피리미딘인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 또는 2회 치환된 피리딘인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 치환된 피리딘인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 메틸로 1회 또는 2회 치환된 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 또는 2회 치환된 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 메틸로 1회 또는 2회 치환된 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, X가 메틸로 1회 치환된 피리딘인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, X가 메틸로 1회 치환된 피리미딘인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, X가 메틸로 2회 치환된 피리미딘인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, X가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, Y가 -O-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, Y가 -N(H)-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, Y가 결합인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, Z가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, Z가 -(C₁-C₆)알킬로 1회 또는 2회 치환된 페닐인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가 실시양태에서, Z가 n-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가

실시양태에서, Z가 n-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 이소부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 t-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 -(C₃-C₇)시클로알킬인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 할로겐인 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이다.

[0070] 추가의 실시양태에서, -X-Y-Z가



[0075] 또 다른 구체예에서, 본원에는 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 기재되어 있다:



화학식 (II)

[0076]

[0077] 상기 식에서,

[0078] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)알킬-OR²³, -CH₂CH(OH)CH₂NH₂, -CH₂CH(헤테로시클로알킬)CH₂NH₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)N(H)CH₂CN, -(C₁-C₆)알킬-C(O)OR²³, -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²², -(C₁-C₆)알킬-

$C(O)NR^{25}R^{26}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$ 알킬 $NR^{21}R^{22}$ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$ 알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0079] R^3 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0080] R^4 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OH, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 함하여 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0081] R^5 는 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^4 및 R^5 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성하며;

[0082] R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0083] R^9 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬 또는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬이며;

[0084] R^{10} 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0085] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- OR^{23} , $-(C_1-C_6)$ 알킬- SR^{23} , $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)OR^{23}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)NR^{25}R^{26}$, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬- CO_2H , $-(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)- (C_1-C_6) 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)CH=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아틸이거나; 또는 R^{11} 및 R^{18} 은 함하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{12} 는 H이며;

[0086] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- OR^{23} , $-(C_1-C_6)$ 알킬- SR^{23} , $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)OR^{23}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)NR^{25}R^{26}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아틸이거나; 또는 R^{13} 및 R^{19} 는 함하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{14} 는 H이며;

[0087] R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- OR^{23} , $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)OR^{23}$ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 이며;

[0088] X는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아틸, 임의로 치환된 헤테로아틸, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 아틸- 또는 $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-이며;

[0089] Y는 결합, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O(C_6-C_{10})$ 아틸-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-S(C_1-C_6)$ 알킬-, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 $-C(O)N(R^{24})$ 아틸-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})C(O)$ 아틸-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})SO_2$ 아틸-, 임의로 치환된 아틸 또는 임의로 치환된 헤테로아틸이며;

[0090] Z는 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-O-(C_1-C_{12})$ 알

킬, $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0091] 각각의 R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CO₂H, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(R^{31})_2$ 또는 $-SO_2N(R^{31})_2$ 이거나; 또는 R^{21} 및 R^{22} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0092] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 2개의 R^{31} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0093] 각각의 R^{23} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0094] 각각의 R^{24} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0095] 각각의 R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^{25} 및 R^{26} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0096] 각각의 R^{27} 은 독립적으로 할로겐, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬이며;

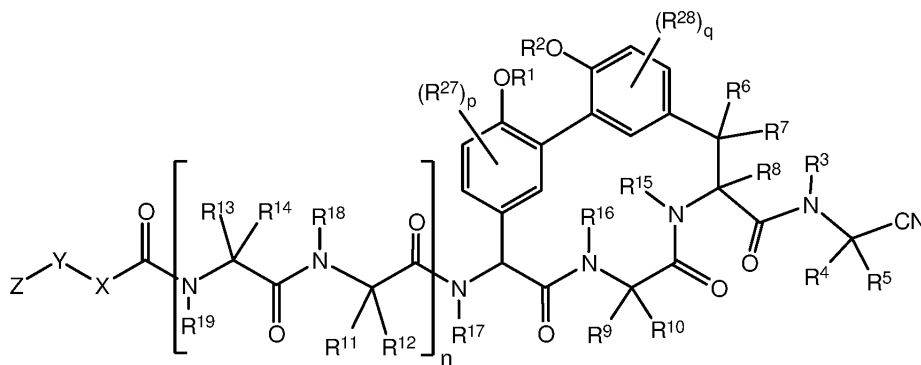
[0097] 각각의 R^{28} 은 독립적으로 할로겐, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬이며;

[0098] n은 0 또는 1이며;

[0099] p는 0, 1 또는 2이며;

[0100] q는 0, 1 또는 2이다.

[0101] 또 다른 구체예에서, 본원에는 하기 화학식 (II')의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 기재되어 있다:



화학식 (II')

[0102]

상기 식에서,

[0103]

[0104] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, $-CH_2CH$ (헤테로시클로알킬)CH₂NH₂, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)알킬NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₆)헤테로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

- [0105] R^3 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0106] R^4 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OH, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 합하여 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0107] R^5 는 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^4 및 R^5 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성하며;
- [0108] R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0109] R^9 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬 또는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬이며;
- [0110] R^{10} 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0111] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬-CO₂H, $-(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)-(C₁-C₆)알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)CH=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(NH₂)=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)SO₂NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 은 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{12} 는 H이며;
- [0112] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이거나; 또는 R^{13} 및 R^{14} 는 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{14} 는 H이며;
- [0113] R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²²이며;
- [0114] X는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 아릴- 또는 $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-이며;
- [0115] Y는 결합, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O(C_6-C_{10})$ 아릴-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-S(C_1-C_6)$ 알킬-, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 $-C(O)N(R^{24})$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})C(O)$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})SO_2$ 아릴-, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0116] Z는 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클

로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0117] 각각의 R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CO₂H, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(R^{31})_2$ 또는 $-SO_2N(R^{31})_2$ 이거나; 또는 R^{21} 및 R^{22} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0118] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 2개의 R^{31} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0119] 각각의 R^{23} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0120] 각각의 R^{24} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0121] 각각의 R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^{25} 및 R^{26} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0122] 각각의 R^{27} 은 독립적으로 할로젠, $-NR^{23}R^{24}$, $-NC(O)R^{23}$, $-NC(O)NR^{23}R^{24}$, 니트로, 히드록실, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알콕시, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-S(O)_2(C_1-C_6)$ 알킬이며;

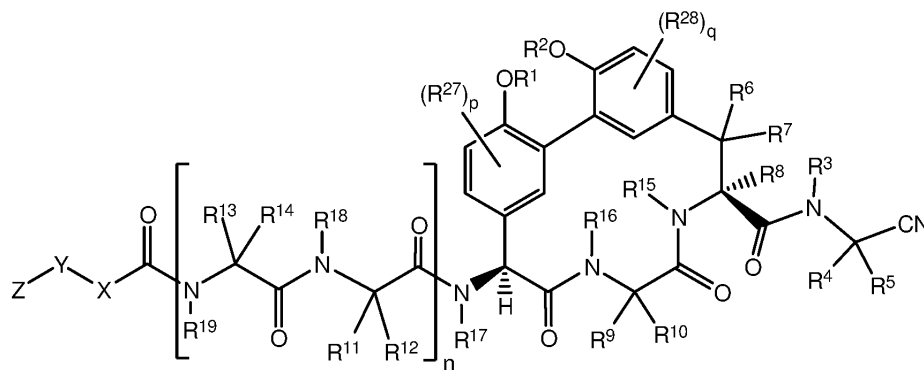
[0123] 각각의 R^{28} 은 독립적으로 할로젠, $-NR^{23}R^{24}$, $-NC(O)R^{23}$, $-NC(O)NR^{23}R^{24}$, 니트로, 히드록실, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알콕시, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-S(O)_2(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0124] n은 0 또는 1이며;

[0125] p는 0, 1 또는 2이며;

[0126] q는 0, 1 또는 2이다.

[0127] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 (IIa)의 구조를 갖는 화학식 (II) 또는 (II')의 화합물이 기재되어 있다:

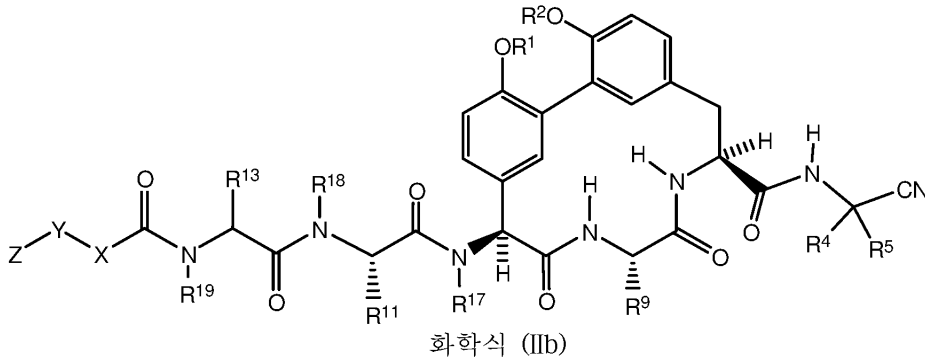


화학식 (IIa)

[0128]

[0129] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 R^6 , R^7 및 R^8 이 H인 화학식 (II), (II') 또는 (IIa)의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에는 R^{15} 및 R^{16} 이 H인 화학식 (II), (II') 또는 (IIa)의 화합물이 기재되어 있다.

[0130] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 (IIb)의 구조를 갖는 화학식 (II) 또는 (II')의 화합물이 기재되어 있다:



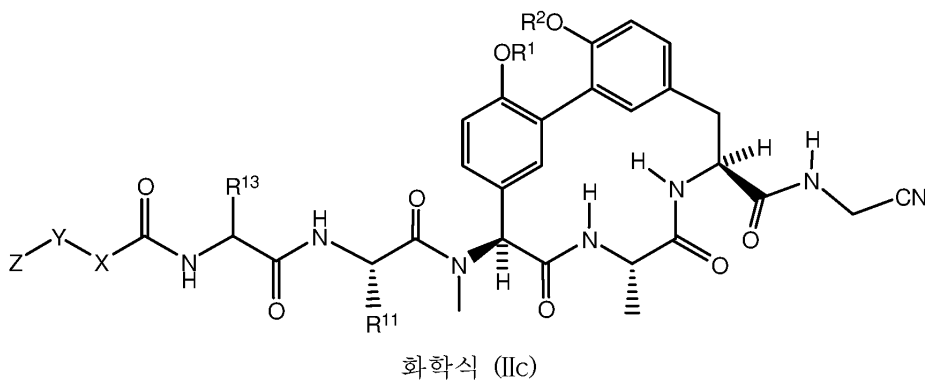
[0131]

[0132]

또 다른 실시양태에서, 본원에는 R¹⁸이 H인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에는 R¹⁹가 H인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 -CH₃인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁵가 H인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 H인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -(C₃-C₆)시클로알킬인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴ 및 R⁵ 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자가 시클로프로필 고리를 형성하는 것인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁹가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁹가 -CH₃인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이다.

[0133]

또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 (IIc)의 구조를 갖는 화학식 (II) 또는 (II')의 화합물이 기재되어 있다:



[0134]

[0135]

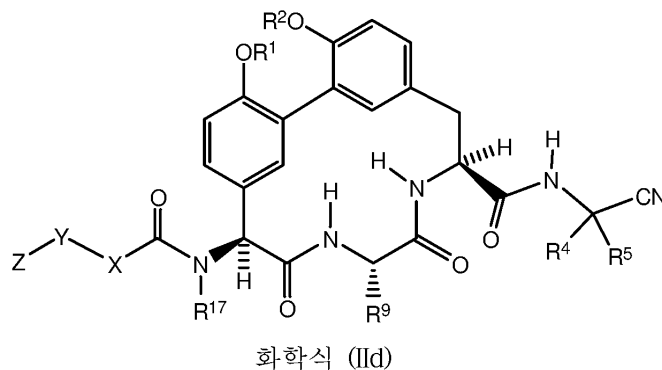
상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H 또는 -CH₂CH₂NH₂이다.

[0136]

또 다른 실시양태에서, 본원에는 R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-OR²³인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb) 또는 (IIc)의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에는 R¹¹이 -CH₂CH₂OH인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb)

또는 (IIc)의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에는 R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb) 또는 (IIc)의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에는 R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb) 또는 (IIc)의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에는 R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-NH₂인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb) 또는 (IIc)의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에는 R¹¹이 -CH₂NH₂인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb) 또는 (IIc)의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에는 R¹¹이 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb) 또는 (IIc)의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에는 R¹¹이 -CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb) 또는 (IIc)의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에는 R¹¹이 -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb) 또는 (IIc)의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에는 R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-OR²³인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb) 또는 (IIc)의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에는 R¹³이 -CH₂OH인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb) 또는 (IIc)의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에는 R¹³이 -CH₂CH₂OH인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb) 또는 (IIc)의 화합물이 기재되어 있다.

[0137] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 (IId)의 구조를 갖는 화학식 (II) 또는 (II')의 화합물이 기재되어 있다:

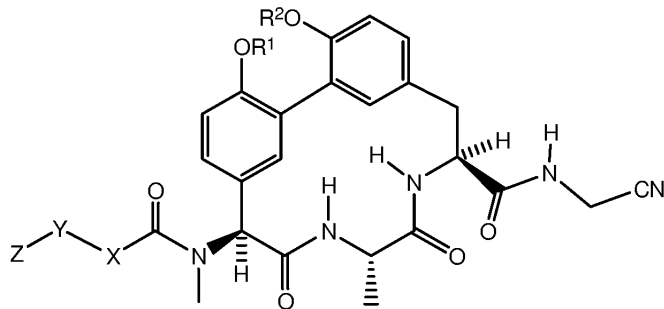


[0138]

[0139] 한 실시양태에서, R¹⁷이 -CH₃인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IId)의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R⁵가 H인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IId)의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 H인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -(C₃-C₆)시클로알킬인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴ 및 R⁵ 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자가 시클로프로필 고리를 형성하는 것인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁹가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁹가 -CH₃인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (II), (II'), (IIa) 또는 (IId)의 화합물이다.

물이다.

[0140] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 (IIe)의 구조를 갖는 화학식 (II) 또는 (II')의 화합물이 기재되어 있다:

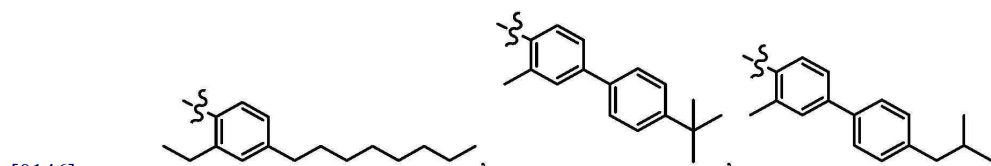
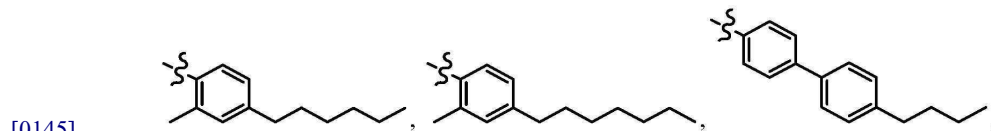


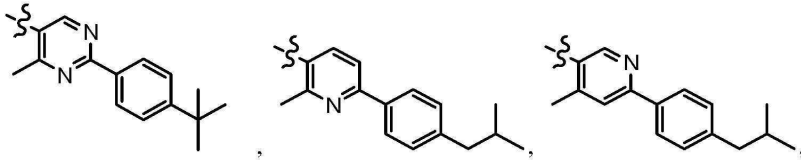
화학식 (IIe)

[0141] 상기 식에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 H 또는 -CH₂CH₂NH₂이다.

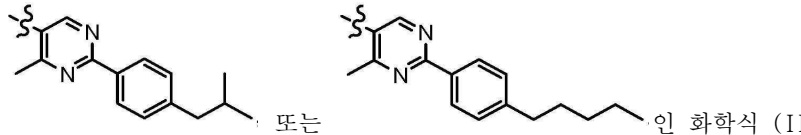
[0143] 추가의 실시양태에서, X가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 임의로 치환된 피리딘 또는 임의로 치환된 피리미딘인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Y가 -O-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Y가 -N(H)-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Y가 결합인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 -(C₃-C₇)시클로알킬인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 할로젠인 화학식 (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다.

[0144] 추가의 실시양태에서, -X-Y-Z가





[0147]



[0148]

또는 (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물이다.

[0149]

또 다른 구체예에서, 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 약학적 허용 가능한 용매화물 또는 약학적 허용 가능한 프로드러그 및 그의 약학적 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이다.

[0150]

또 다른 구체예에서, 환자에서 박테리아성 감염의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (I'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 약학적 허용 가능한 용매화물 또는 약학적 허용 가능한 프로드러그의 용도이다.

[0151]

또 다른 실시양태에서, 포유동물에게 이로운 효과를 제공하기에 충분한 빈도로 그리고 기간 동안 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 약학적 허용 가능한 용매화물 또는 약학적 허용 가능한 프로드러그를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물에서의 박테리아성 감염의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아성 감염은 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 슈도모나스 플루오레스센스(*Pseudomonas fluorescens*), 슈도모나스 아시도보란스(*Pseudomonas acidovorans*), 슈도모나스 알칼리게네스(*Pseudomonas alcaligenes*), 슈도모나스 푸티다(*Pseudomonas putida*), 스테노트로포모나스 말토폰필리아(*Stenotrophomonas maltophilia*), 부르콜데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*), 아에로모나스 히드로필리아(*Aeromonas hydrophilia*), 에셰리치아 콜리(*Escherichia coli*), 시트로박터 프레운디이(*Citrobacter freundii*), 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*), 살모넬라 티피(*Salmonella typhi*), 살모넬라 파라티피(*Salmonella paratyphi*), 살모넬라 엔테리티디스(*Salmonella enteritidis*), 시겔라 디센테리아에(*Shigella dysenteriae*), 시겔라 플렉스네리(*Shigella flexneri*), 시겔라 손네이(*Shigella sonnei*), 엔테로박터 클로아카에(*Enterobacter cloacae*), 엔테로박터 아에로게네스(*Enterobacter aerogenes*), 클레브시엘라 뉴모니아에(*Klebsiella pneumoniae*), 클레브시엘라 옥시토키(*Klebsiella oxytoca*), 세라티아 마르세스센스(*Serratia marcescens*), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 모르가넬라 모르가니이(*Morganella morganii*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 프로비덴시아 알칼리파시엔스(*Providencia alcalifaciens*), 프로비덴시아 레트게리(*Providencia rettgeri*), 프로비덴시아 스투아르티이(*Providencia stuartii*), 아시네토박터 바우만니이(*Acinetobacter baumannii*), 아시네토박터 칼코아세티쿠스(*Acinetobacter calcoaceticus*), 아시네토박터 하에몰리티쿠스(*Acinetobacter haemolyticus*), 예르시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 예르시니아 슈도튜베르쿨로시스(*Yersinia pseudotuberculosis*), 예르시니아 인터메디아(*Yersinia intermedia*), 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 보르데텔라 파라페르투스시스(*Bordetella parapertussis*), 보르데텔라 브론키셉티카(*Bordetella bronchiseptica*), 하에모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*), 하에모필루스 파라인플루엔자에(*Haemophilus parainfluenzae*), 하에모필루스 하에몰리티쿠스(*Haemophilus haemolyticus*), 하에모필루스 파라하에몰리티쿠스(*Haemophilus parahaemolyticus*), 하에모필루스 두크레이이(*Haemophilus ducreyi*), 파스테우렐라 물토시다(*Pasteurella multocida*), 파스테우렐라 하에몰리티카(*Pasteurella haemolytica*), 브란하멜라 카타랄리스(*Branhamella catarrhalis*), 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*), 캄필로박터 페투스(*Campylobacter fetus*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 캄필로박터 콜리(*Campylobacter coli*), 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 비브리오 콜레라에(*Vibrio cholerae*), 비브리오 파라하에몰리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 리스테리아 모노시토게네스(*Listeria monocytogenes*), 네이세리아 고노르호에아에(*Neisseria gonorrhoeae*), 네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*), 킹겔라(*Kingella*), 모락셀라(*Moraxella*), 가르드네렐라 바기날리스(*Gardnerella vaginalis*), 박테로이데스 프라길리스(*Bacteroides fragilis*), 박테로이데스 디스타소니스(*Bacteroides distasonis*), 박테로이데스(*Bacteroides*) 3452A 상동성

균, 박테로이데스 불가투스(*Bacteroides vulgatus*), 박테로이데스 오발루스(*Bacteroides ovalus*), 박테로이데스 테타이오타오미크론(*Bacteroides thetaiotaomicron*), 박테로이데스 유니포르미스(*Bacteroides uniformis*), 박테로이데스 에게르티이(*Bacteroides eggerthii*), 박테로이데스 스플란크니쿠스(*Bacteroides splanchnicus*), 클로스트리디움 디피실레(*Clostridium difficile*), 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*), 미코박테리움 인트라셀룰라레(*Mycobacterium intracellulare*), 미코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*), 코리네박테리움 디프테리아에(*Corynebacterium diphtheriae*), 코리네박테리움 울세란스(*Corynebacterium ulcerans*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코쿠스 아갈락티아에(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 엔테로코쿠스 파에칼리스(*Enterococcus faecalis*), 엔테로코쿠스 파에시움(*Enterococcus faecium*), 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스태필로코쿠스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스태필로코쿠스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 스태필로코쿠스 인터메디우스(*Staphylococcus intermedius*), 스태필로코쿠스 히이쿠스 아종 히이쿠스(*Staphylococcus hyicus subsp. hyicus*), 스태필로코쿠스 하에몰리티쿠스(*Staphylococcus haemolyticus*), 스태필로코쿠스 호미니스(*Staphylococcus hominis*) 또는 스태필로코쿠스 사카롤립티쿠스(*Staphylococcus saccharolyticus*)와 관련된 감염이다.

[0152] 또 다른 실시양태에서, 박테리아성 감염은 그램 음성균과 관련된 감염이다. 또 다른 실시양태에서, 투여는 국소 투여를 포함한다.

[0153] 추가의 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 포유동물에게 제2의 치료제를 투여하는 것을 포함하는 상기 포유동물의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 제2의 치료제는 SpsB 억제제가 아니다. 또 다른 실시양태에서, 제2의 치료제는 아미노글리코시드 항생제, 플루오로퀴놀론 항생제, β -락탐 항생제, 마크롤리드 항생제, 글리코펩티드 항생제, 리팜피신, 클로람페니콜, 플루오람페니콜, 콜리스틴, 무피로신, 바시트라신, 답토마이신 또는 리네졸리드이다. 또 다른 실시양태에서, 제2의 치료제는 β -락탐 항생제이다. 또 다른 실시양태에서, β -락탐 항생제는 페니실린, 모노박탐, 세팔로스포린, 세파마이신 및 카르바페넴으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, β -락탐 항생제는 아즐로실린, 아목시실린, 암피실린, 도리페넴, 메로페넴, 비아페넴, 세파만돌, 이미페넴, 메즐로실린, 세프메타졸, 세프프로질, 피페라실린/타조박탐, 카르베니실린, 세파클로르, 세팔로린, 에르타페넴, 세파졸린, 세페핌, 세포니시드, 세폭시틴, 세프타지딤, 옥사실린, 세프디니르, 세픽심, 세포탁심, 세포테탄, 세프포독심, 세프티족심, 세프트리악손, 파로페넴, 메실리남, 메티실린, 목살락탐, 티카르실린, 토모페넴, 세프트비프롤, 세프타롤린, 플로목세프, 세피프롬 및 세포조프란으로부터 선택된다. 추가의 실시양태는 β -락탐마제 억제제를 투여하는 것을 포함한다.

[0154] **문헌 인용**

[0155] 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특허 및 특허 출원은 각각의 개개의 공보, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 나타내는 바와 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0156] 도 1은 호중구감소 대퇴 감염 모델에서 화합물 135의 활성을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0157] **정의**

[0158] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 반대의 의미로 명백하게 나타내지 않는다면 복수의 대상물을 포함한다.

[0159] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "약"은 수치 또는 범위를 지칭할 때 그러한 수치 또는 범위에서의 변동 정도가 명시된 값 또는 범위의 언급된 한계의 10% 이내 또는 5% 이내가 되도록 한다.

[0160] 모든 % 조성은 다른 의미로 나타내지 않는다면 중량%로서 제시한다.

[0161] 중합체의 모든 평균 분자량은 다른 의미로 명시하지 않는 한 중량 평균 분자량이다.

[0162] 본원에서 사용된 바와 같이, "개체"(치료의 대상체로서)는 포유동물 및 비-포유동물 모두를 의미한다. 포유동물의 예로는 사람; 비-사람 영장류, 예를 들면 유인원 및 원숭이; 비-영장류, 예를 들면 개, 고양이, 소, 말, 양

및 염소를 들 수 있다. 비-포유동물의 예로는 어류 및 조류를 들 수 있다.

- [0163] 용어 "질환" 또는 "질병" 또는 "병태(malcondition)"는 번갈아 사용되며, 효소에 작용하여 치료적으로 이로운 효과를 달성할 수 있도록 박테리아 SPase가 질환 또는 병태에 관련된 생화학적 기전에서 역할을 하는 질환 또는 병태를 지칭하는데 사용된다. SPase"에 작용한다"는 SPase에 결합되거나 및/또는 SPase의 생체활성을 억제하는 것을 포함할 수 있다.
- [0164] 표현 "유효량"은 질병을 앓고 있는 개체에 대한 요법을 기재하는데 사용시 질병에 관련된 SPase가 활성인 개체의 조직에서 SPase를 억제하거나 또는 그렇지 않다면 그에 작용하는데 효과적인 본원에 기재된 화합물의 양을 지칭하며, 여기서 상기 억제 또는 기타 작용은 이로운 치료 효과를 생성하기에 충분한 정도로 발생한다.
- [0165] "실질적으로"가 본원에 사용시 완전하게 또는 거의 완전하게를 의미하며; 예를 들면 성분이 "실질적으로 없는" 조성물은 성분을 전혀 갖지 않거나 또는 조성물의 임의의 관련 작용적 성질이 미량의 존재에 의하여서는 영향을 받지 않는 미량을 함유하거나 또는 화합물이 존재하는 불순물의 무시할 정도의 미량만이 존재한다는 것을 의미한다.
- [0166] 본원에서의 의미에서 "치료하는" 또는 "치료"는 질병 또는 질환과 관련된 증상의 완화 또는 이들 증상의 추가의 진행 또는 악화의 억제 또는 질환 또는 질병의 방지 또는 예방 또는 질환 또는 질병의 치유를 지칭한다. 유사하게, 본원에서 사용된 바와 같이, 화합물의 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 질병 또는 병태와 관련된 증상을 전체적으로 또는 부분적으로 완화시키거나 또는, 이들 증상의 추가의 진행 또는 악화를 중지 또는 지연시키거나 또는 질병 또는 병태에 대한 예방을 방지 또는 제공하는 화합물의 양을 지칭한다. 특히, "치료적 유효량"은 필요한 투여량에서 및 시간의 기간 동안 원하는 치료적 결과를 달성하기에 효과적인 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 또한 본원에 기재된 화합물의 임의의 독성 또는 해로운 효과보다 치료적으로 이로운 효과가 더 큰 것이다.
- [0167] "화학적으로 실현 가능한"은 유기 구조의 일반적으로 이해되는 규칙을 어기지 않는 결합 배치 또는 화합물을 의미하며; 예를 들면 특정 상황에서 자연에서는 존재하지 않는 5가 탄소 원자를 함유하는 청구범위의 정의에 포함되는 구조는 청구범위에 포함되지 않는 것으로 이해하여야 한다. 본원에 개시된 구조는 그의 모든 실시양태에서 "화학적으로 실현 가능한" 구조만을 포함시키고자 하며, 예를 들면 변동 가능한 원자 또는 기로 제시된 구조에서 화학적으로 실현 가능하지 않은 임의의 언급된 구조는 본원에 개시 또는 청구하지 않는다.
- [0168] 치환기가 명시된 정체의 원자 또는 원자들이 되는 것으로 명시될 경우, 배치는 명시된 치환기에 바로 이웃하는 기가 화학적으로 실현 가능한 결합 배치에서 서로 직접 연결되는 "결합"일 때를 지칭한다.
- [0169] 특정한 입체화학 또는 이성질체 형태를 구체적으로 나타내지 않는다면 구조의 모든 키랄, 부분입체이성질체, 라세미 형태를 의도한다. 본원에 기재된 화합물은 기재로부터 명백한 바와 같이 임의의 농축 정도에서 임의의 또는 모든 비대칭 원자에서 농축되거나 또는 분해된 광학 이성질체를 포함할 수 있다. 라세미 및 부분입체이성질체 혼합물 모두뿐 아니라, 개개의 광학 이성질체는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 파트너가 실질적으로 없도록 분리 또는 합성될 수 있으며, 이들은 모두 본 발명의 범주내에 포함된다.
- [0170] 자연에서 원자의 자연적으로 발생하는 동위원소 분포와는 상이한 분자에서의 하나 이상의 원자의 동위원소 형태의 포함은 분자의 "동위원소 표지된 형태"로서 지칭된다. 원자의 모든 동위원소 형태는 원자의 구체적인 동위원소 형태를 표시하지 않는다면 임의의 분자의 조성에서의 선택으로서 포함된다. 예를 들면, 분자에서 임의의 수소 원자 또는 그의 세트는 수소의 임의의 동위원소 형태, 즉 임의의 조합의 프로튬(¹H), 중수소(²H) 또는 삼중수소(³H)일 수 있다. 유사하게, 분자에서 임의의 탄소 원자 또는 그의 세트는 탄소의 임의의 동위원소 형태, 예컨대 ¹¹C, ¹²C, ¹³C 또는 ¹⁴C일 수 있거나 또는, 분자에서 임의의 질소 원자 또는 그의 세트는 질소의 임의의 동위원소 형태, 예컨대 ¹³N, ¹⁴N 또는 ¹⁵N일 수 있다. 분자는 분자를 구성하는 성분 원자에서의 동위원소 형태의 임의의 조합을 포함할 수 있으며, 분자를 형성하는 모든 원자의 동위원소 형태는 독립적으로 선택된다. 화합물의 다-분자 샘플에서, 모든 개개의 분자가 반드시 동일한 동위원소 조성을 갖는 것은 아니다. 예를 들면 화합물의 샘플은 거시적 샘플을 구성하는 분자의 세트의 일부 분율만이 방사성 원자를 함유하는 삼중수소 또는 ¹⁴C 방사성표지된 샘플에서와 같이 각종 상이한 동위원소 조성을 함유하는 분자를 포함할 수 있다. 그 자체가 인공적으로 동위원소 농축되지 않은 다수의 원소는 자연적으로 발생하는 동위원소 형태, 예컨대 ¹⁴N과 ¹⁵N, ³²S와 ³⁴S 등의 혼합물인 것으로 이해하여야 한다. 본원에 언급된 바와 같은 분자는 분자에서 각각의 위치에서 그의 성분 원소 모두의 동위원소 형태를 포함하는 것으로 정의된다. 당업계에서 공지된 바와 같이, 동위원소 표지된 전구체 분자를 치

환시키는 것을 제외하고, 동위원소 표지된 화합물은 화학 합성의 일반적인 방법에 의하여 생성될 수 있다. 방사성표지되거나 또는 안정한 동위원소는 당업계에 공지된 임의의 방법, 예컨대 핵 반응기내에서 전구체 핵종의 중성자 흡수에 의하여, 사이클로트론 반응에 의하여 또는 질량 분석법에 의한 동위원소 분리에 의한 생성에 의하여 얻을 수 있다. 동위원소 형태는 임의의 특정한 합성 경로에서의 사용에 대하여 요구되는 바와 같이 전구체에 혼입된다. 예를 들면, ¹⁴C 및 ³H는 핵 반응기내에서 생성되는 중성자를 사용하여 생성될 수 있다. 핵 변환 후, ¹⁴C 및 ³H는 전구체 분자에 혼입된 후 필요할 경우 추가로 처리된다.

[0171] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "아미노 보호기" 또는 "N-보호된"은 합성 절차 중에 원치 않는 반응으로부터 아미노 기를 보호하고자 하며, 차후에 제거되어 아민이 될 수 있는 기를 지칭한다. 통상적으로 사용되는 아미노 보호기는 문헌[*Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999)]에 개시되어 있다. 아미노 보호기로는 아실 기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, o-니트로펜옥시아세틸, α-클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로벤조일 등; 술폰닐 기, 예컨대 벤젠술폰닐, p-톨루엔술폰닐 등; 알콕시- 또는 아릴옥시-카르보닐 기(보호된 아민을 갖는 우레탄을 형성함), 예컨대 벤질옥시카르보닐(Cbz), p-클로로벤질옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐, 2-니트로벤질옥시카르보닐, p-브로모벤질옥시카르보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 2,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카르보닐, 1-(p-비페닐릴)-1-메틸에톡시카르보닐, α, α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 벤즈히드릴옥시카르보닐, t-부틸옥시카르보닐(Boc), 디이소프로필메톡시카르보닐, 이소프로필옥시카르보닐, 에톡시카르보닐, 메톡시카르보닐, 알릴옥시카르보닐(Alloc), 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, 2-트리메틸실릴에틸옥시카르보닐(Teoc), 펜옥시카르보닐, 4-니트로펜옥시카르보닐, 플루오레닐-9-메톡시카르보닐(Fmoc), 시클로펜틸옥시카르보닐, 아다만틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 페닐티오카르보닐 등; 아랄킬 기, 예컨대 벤질, 트리페닐메틸, 벤질옥시메틸 등; 및 실릴 기, 예컨대 트리메틸실릴 등을 들 수 있다. 또한, 아민 보호기로는 아미노 질소를 헤테로사이클에 혼입시키는 시클릭 아미노 보호기, 예컨대 프탈로일 및 디티오숙신이미딜을 들 수 있다. 통상적으로, 아미노 보호기로는 포르밀, 아세틸, 벤조일, 피발로일, t-부틸아세틸, 페닐술폰닐, Alloc, Teoc, 벤질, Fmoc, Boc 및 Cbz를 들 수 있다. 손쉬운 합성 작업을 위한 적절한 아미노 보호기를 선택 및 사용하는 것은 당업자의 기술에 포함된다.

[0172] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "히드록실 보호기" 또는 "O-보호된"은 합성 절차 중에 원치 않는 반응으로부터 OH 기를 보호하고자 하며, 차후에 제거되어 히드록실이 될 수 있는 기를 지칭한다. 통상적으로 사용되는 히드록실 보호기는 문헌[*Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999)]에 개시되어 있다. 히드록실 보호기로는 아실 기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, o-니트로펜옥시아세틸, α-클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로벤조일 등; 술폰닐 기, 예컨대 벤젠술폰닐, p-톨루엔술폰닐 등; 아실옥시 기(보호된 아민을 갖는 우레탄을 형성함), 예컨대 벤질옥시카르보닐(Cbz), p-클로로벤질옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐, 2-니트로벤질옥시카르보닐, p-브로모벤질옥시카르보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 2,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카르보닐, 1-(p-비페닐릴)-1-메틸에톡시카르보닐, α, α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 벤즈히드릴옥시카르보닐, t-부틸옥시카르보닐(Boc), 디이소프로필메톡시카르보닐, 이소프로필옥시카르보닐, 에톡시카르보닐, 메톡시카르보닐, 알릴옥시카르보닐(Alloc), 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, 2-트리메틸실릴에틸옥시카르보닐(Teoc), 펜옥시카르보닐, 4-니트로펜옥시카르보닐, 플루오레닐-9-메톡시카르보닐(Fmoc), 시클로펜틸옥시카르보닐, 아다만틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 페닐티오카르보닐 등; 아랄킬 기, 예컨대 벤질, 트리페닐메틸, 벤질옥시메틸 등; 및 실릴 기, 예컨대 트리메틸실릴 등을 들 수 있다. 손쉬운 합성 작업을 위한 적절한 히드록실 보호기를 선택 및 사용하는 것은 당업자의 기술내에 포함된다.

[0173] 일반적으로, "치환된"은 이에 함유된 수소 원자로의 하나 이상의 결합이 할로젠(예, F, Cl, Br 및 I); 기, 예컨대 히드록실 기, 알콕시 기, 아릴옥시 기, 아랄킬옥시 기, 옥소(카르보닐) 기, 카르복실산, 카르복실레이트 및 카르복실레이트 에스테르를 비롯한 카르복실 기에서의 산소 원자; 기, 예컨대 티올 기, 알킬 및 아릴 술폰드 기, 술폰사이드 기, 술폰 기, 술폰닐 기 및 술폰아미드 기에서의 황 원자; 기, 예컨대 아민, 히드록시아민, 니트릴, 니트로 기, N-옥시드, 히드라지드, 아지드 및 에나민에서의 질소 원자; 및 다양한 기타 기에서의 기타 헤테로원자를 비롯한(이에 한정되지 않음) 비-수소 원자로의 하나 이상의 결합에 의하여 대체되는 본원에서 정의된

바와 같은 유기 기를 지칭한다. 치환된 탄소(또는 기타) 원자에 결합될 수 있는 치환기의 비제한적인 예로는 F, Cl, Br, I, OR', OC(O)N(R')₂, CN, NO, NO₂, ONO₂, 아지도, CF₃, OCF₃, R', O(옥소), S(티오노), C(O), S(O), 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, N(R')₂, SR', SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, SO₃R', C(O)R', C(O)C(O)R', C(O)CH₂C(O)R', C(S)R', C(O)OR', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, C(S)N(R')₂, (CH₂)₀₋₂N(R')C(O)R', (CH₂)₀₋₂N(R')N(R')₂, N(R')N(R')C(O)R', N(R')N(R')C(O)OR', N(R')N(R')CON(R')₂, N(R')SO₂R', N(R')SO₂N(R')₂, N(R')C(O)OR', N(R')C(O)R', N(R')C(S)R', N(R')C(O)N(R')₂, N(R')C(S)N(R')₂, N(COR')COR', N(OR')R', C(=NH)N(R')₂, C(O)N(OR')R' 또는 C(=NOR')R'를 들 수 있으며, R'는 수소 또는 탄소에 기초한 모이어티일 수 있으며, 탄소에 기초한 모이어티는 그 자체가 추가로 치환될 수 있다.

[0174] 치환기가 1가, 예를 들면 F 또는 Cl인 경우, 단일 결합에 의하여 치환되는 원자에 결합된다. 치환기가 1가 초과, 예컨대 2가 0인 경우, 1개 초과 결합에 의하여 치환되는 원자에 결합될 수 있으며, 즉, 2가 치환기는 이중 결합에 의하여 결합되며; 예를 들면 0로 치환된 C는 "CO", "C(O)" 또는 "C(=O)"로서 기재할 수 있는 카르보닐 기, C=O를 형성하며, 여기서 C 및 O는 이중 결합된다. 탄소 원자가 이중 결합된 산소(=O) 기로 치환될 경우, 산소 치환기는 "옥소" 기로 지칭한다. NR과 같은 2가 치환기가 탄소 원자에 이중 결합될 경우, 생성된 C(=NR) 기는 "이미노" 기로 지칭한다. S와 같은 2가 치환기가 탄소 원자에 이중 결합될 경우, 결과 C(=S) 기는 "티오카르보닐" 기로 지칭된다.

[0175] 대안으로, 2가 치환기, 예컨대 O, S, C(O), S(O) 또는 S(O)₂는 2개의 단일 결합에 의하여 2개의 상이한 탄소 원자에 결합될 수 있다. 예를 들면 2가 치환기인 O는 2개의 이웃하는 탄소 원자 각각에 결합되어 에폭시드 기를 제공할 수 있거나 또는 O는 이웃하는 또는 이웃하지 않는 탄소 원자 사이에서 "옥시" 기로 지칭되는 가교 에테르 기를 형성할 수 있으며, 예를 들면 시클로헥실 기의 1,4-탄소를 가교시켜 [2.2.1]-옥사비시클로계를 형성할 수 있다. 추가로, 임의의 치환기는 링커, 예컨대 (CH₂)_n 또는 (CR')_n에 의하여 탄소 또는 기타 원자에 결합될 수 있으며, 여기서 n은 1, 2, 3 이상이며, 각각의 R'는 독립적으로 선택된다.

[0176] C(O) 및 S(O)₂ 기는 탄소 원자보다는 1개 또는 2개의 헤테로원자, 예컨대 질소에 결합될 수 있다. 예를 들면 C(O) 기가 1개의 탄소 및 1개의 질소 원자에 결합될 때, 생성된 기는 "아미드" 또는 "카르복사미드"로 지칭된다. C(O) 기가 2개의 질소 원자에 결합될 때, 작용기는 우레아로 지칭된다. S(O)₂ 기가 1개의 탄소 및 1개의 질소 원자에 결합될 때, 생성된 단위는 "숄폰아미드"로 지칭한다. S(O)₂ 기가 2개의 질소 원자에 결합될 때, 생성된 단위는 "숄파메이트"로 지칭된다.

[0177] 치환된 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기뿐 아니라, 기타 치환된 기는 또한 수소 원자로의 1개 이상의 결합이 탄소 원자에 또는, 카르보닐 (옥소), 카르복실, 에스테르, 아미드, 이미드, 우레탄 및 우레아 기에서의 산소; 및 이민, 히드록시이민, 옥심, 히드라존, 아미딘, 구아니딘 및 니트릴에서의 질소를 비롯한 헤테로 원자에 이중 또는 삼중 결합을 비롯한 1개 이상의 결합에 의하여 치환되는 기를 들 수 있다.

[0178] 치환된 고리 기, 예컨대 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 기는 또한 수소 원자로의 결합이 탄소 원자로의 결합으로 대체되는 고리 및 융합된 고리계를 들 수 있다. 그러므로, 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 기는 또한 본원에서 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐 및 알킬닐 기로 치환될 수 있다.

[0179] 본원에서 사용된 바와 같은 "고리계"는 비-고리 기 또는 기타 고리계 또는 둘다로 치환될 수 있으며, 완전 포화, 부분 불포화, 완전 불포화 또는 방향족일 수 있으며, 고리계가 1개 초과 단일 고리를 포함할 경우, 고리는 융합되거나, 가교되거나 또는 스피로시클릴 수 있는 1, 2, 3개 이상의 고리를 포함하는 모이어티를 의미한다. "스피로시클릭"이라는 것은 당업계에 공지된 바와 같이 2개의 고리가 단일 사면체 탄소 원자에서 융합되는 구조의 유형을 의미한다.

[0180] 1개 이상의 치환기를 함유하는 본원에 기재된 임의의 기에 관하여, 물론 상기 기는 입체적으로 비현실적이거나 및/또는 합성적으로 실현 불가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 함유하지 않는 것으로 이해된다. 게다가, 본원의 개시된 주제의 화합물은 이들 화합물의 치환으로부터 발생하는 모든 입체화학적 이성질체를 포함한다.

[0181] 본원에 기재된 화합물에서의 선택된 치환기는 반복되는 정도로 존재한다. 이러한 문맥에서, "반복되는 치환기"는 치환기가 그 자체의 또는, 그 자체가 제1의 치환기를 나열하는 또 다른 치환기의 또 다른 경우를 나열할 수

있다는 것을 의미한다. 상기 치환기의 반복되는 성질로 인하여, 이론적으로는 큰 수가 임의의 주어진 청구항에서 존재할 수 있다. 의약 화학 및 유기 화학 분야의 기술자 중 하나는 상기 치환기의 총수가 의도하는 화합물의 원하는 성질에 의하여 타당하게 한정된다는 것을 이해한다. 상기 성질의 비제한적인 예로는 분자량, 용해도 또는 log P와 같은 물리적 성질, 의도한 표적에 대한 활성과 같은 적용 성질 및 합성 용이성 등의 실제의 성질을 들 수 있다.

- [0182] 반복되는 치환기는 개시된 주제의 의도한 구체예이다. 의약 및 유기 화학 분야의 기술자 중 하나는 상기 치환기의 다양성을 이해할 것이다. 반복되는 치환기가 개시된 주제의 청구항에서 존재되는 정도로, 총수는 상기 명시된 바와 같이 결정되어야 한다.
- [0183] 알킬 기는 1 내지 약 20개의 탄소 원자 및 통상적으로 1 내지 12개의 탄소 원자 또는 일부 실시양태에서 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 알킬 기 및 시클로알킬 기를 지칭한다. 직쇄형 알킬 기의 예로는 1 내지 8개의 탄소 원자의 것, 예를 들면 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸 및 n-옥틸 기를 들 수 있다. 분지형 알킬 기의 예로는 이소프로필, 이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, 네오펜틸, 이소펜틸 및 2,2-디메틸프로필 기를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 n-알킬, 이소알킬 및 안테이소알킬 기뿐 아니라, 알킬의 기타 분지형 쇠 형태를 포함한다. 대표적인 치환된 알킬 기는 상기 나열된 임의의 기, 예를 들면 아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 니트로, 티오, 알콕시 및 할로겐 기로 1 회 이상 치환될 수 있다.
- [0184] 용어 "알킬렌"은 다른 의미로 명시하지 않는 한 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 1 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼, 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 1-메틸프로필렌, 2-메틸프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 등을 의미한다.
- [0185] 용어 "카르보닐"은 C=O를 의미한다.
- [0186] 용어 "카르복시" 및 "히드록시카르보닐"은 COOH를 의미한다.
- [0187] 시클로알킬 기는 시클릭 알킬 기, 예컨대(이에 한정되지 않음) 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸 기이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 약 8-12개의 고리원을 가질 수 있는 한편, 기타 실시양태에서 고리 탄소 원자의 개수는 3 내지 4, 5, 6 또는 7개 범위내이다. 시클로알킬 기로는 추가로 폴리시클릭 시클로알킬 기, 예컨대(이에 한정되지 않음) 노르보르닐, 아다만틸, 보르닐, 캄페닐, 이소캄페닐 및 카레닐 기 및 융합된 고리, 예컨대(이에 한정되지 않음) 데칼리닐 등을 들 수 있다. 또한, 시클로알킬 기로는 상기 정의된 바와 같은 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 기로 치환된 고리를 들 수 있다. 대표적인 치환된 시클로알킬 기는 일치환되거나 또는, 예를 들면 아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 니트로, 티오, 알콕시 및 할로겐 기로 치환될 수 있는 1회 초과로 치환된, 예컨대(이에 한정되지 않음) 2,2-, 2,3-, 2,4- 2,5- 또는 2,6-이치환된 시클로헥실 기 또는 일치환된, 이치환된 또는 삼치환된 노르보르닐 또는 시클로헵틸 기일 수 있다. 용어 "시클로알케닐"은 단독으로 또는 조합하여 시클릭 알케닐 기를 나타낸다.
- [0188] 용어 "카르보시클릭", "카르보시클릴" 및 "카르보사이클"은 고리의 원소가 탄소인 고리 구조, 예컨대 시클로알킬 기 또는 아릴 기를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 카르보사이클은 3 내지 8개의 고리원을 갖는 반면, 기타 실시양태에서 고리 탄소 원자의 개수는 4, 5, 6 또는 7개이다. 반대의 의미로 구체적으로 나타내지 않는다면, 카르보시클릭 고리는 N-1개의 치환기(여기서 N은 카르보시클릭 고리의 크기임), 예를 들면 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아릴, 히드록시, 시아노, 카르복시, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 니트로, 티오, 알콕시 및 할로겐 기 또는 상기 제시된 바와 같은 기타 기로 치환될 수 있다. 카르보시클릴 고리는 시클로알킬 고리, 시클로알케닐 고리 또는 아릴 고리일 수 있다. 카르보시클릴은 모노시클릭 또는 폴리시클릭일 수 있으며, 폴리시클릭인 경우 각각 고리는 독립적으로 시클로알킬 고리, 시클로알케닐 고리 또는 아릴 고리일 수 있다.
- [0189] 또한 시클로알킬알킬로도 나타낸 (시클로알킬)알킬 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 기로의 결합으로 치환되는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다.
- [0190] 알케닐 기는 1개 이상의 이중 결합이 2개의 탄소 원자 사이에 존재하는 것을 제외하고 상기 정의된 바와 같은 직쇄형 및 분지쇄형 및 시클릭 알킬 기를 포함한다. 그래서, 알케닐 기는 2 내지 약 20개의 탄소 원자 및 통상적으로 2 내지 12개의 탄소 또는 일부 실시양태에서 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 그의 예로는 무엇보다도 비닐, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 시클로헥사디에닐, 부타디에닐, 펜타디에닐 및 헥사디에닐을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

- [0191] 시클로알케닐 기로는 2개의 탄소 사이에 1개 이상의 이중 결합을 갖는 시클로알킬 기를 들 수 있다. 그래서, 예를 들면 시클로알케닐 기로는 시클로헥세닐, 시클로펜테닐 및 시클로헥사디에닐 기를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 시클로알케닐 기는 3 내지 약 8-12개의 고리원을 가질 수 있는 반면, 기타 실시양태에서 고리 탄소 원자의 개수는 3 내지 5, 6 또는 7개 범위내이다. 시클로알킬 기로는 추가로 폴리시클릭 시클로알킬 기, 예컨대(이에 한정되지 않음) 노르보르닐, 아다만틸, 보르닐, 캄페닐, 이소캄페닐 및 카레닐 기 및 융합된 고리, 예컨대(이에 한정되지 않음) 데칼리닐 등을 들 수 있으나, 단 이들은 고리내에서 1개 이상의 이중 결합을 포함하여야 한다. 또한, 시클로알케닐 기로는 상기 정의된 바와 같은 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 기로 치환된 고리를 들 수 있다.
- [0192] (시클로알케닐)알킬 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 시클로알케닐 기로의 결합으로 치환되는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다.
- [0193] 알킬닐 기로는 2개의 탄소 원자 사이에 1개 이상의 삼중 결합이 존재하는 것을 제외한 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 기를 들 수 있다. 그래서, 알킬닐 기는 2 내지 약 20개의 탄소 원자 및 통상적으로 2 내지 12개의 탄소 또는 일부 실시양태에서 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 그의 예로는 무엇보다도 $-C\equiv CH$, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 및 $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ 를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0194] 용어 "헤테로알킬" 그 자체 또는 또 다른 용어와 조합한 것은 달리 명시하지 않는 한 명시된 개수의 탄소 원자 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 기를 의미하며, 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있으며, 질소 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있다. 헤테로원자(들)는 헤테로알킬 기의 나머지 및 이것이 부착되어 있을 뿐 아니라 헤테로알킬 기에서 가장 멀리 떨어진 탄소 원자에 결합된 단편 사이를 포함한 헤테로알킬 기의 임의의 위치에 위치할 수 있다. 그의 예로는 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2CH_2-S(=O)-CH_3$ 및 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_3$ 을 들 수 있다. 2개 이하의 헤테로원자는 연속적일 수 있으며, 예를 들면 $-CH_2-NH-OCH_3$ 또는 $-CH_2-CH_2-S-S-CH_3$ 이다.
- [0195] "헤테로시클로알킬" 고리는 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 시클로알킬 고리이다. 또한, 헤테로시클로알킬 고리는 하기 기재된 "헤테로시클릴"로 지칭될 수 있다.
- [0196] 용어 "헤테로알케닐" 그 자체 또는 또 다른 용어와 조합된 것은 달리 명시하지 않는 한 명시된 개수의 탄소 원자 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 직쇄형 또는 분지쇄형 모노불포화 또는 디-불포화 탄화수소 기를 의미하며, 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있으며, 질소 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있다. 2개 이하의 헤테로원자는 연속하여 위치할 수 있다. 그의 예로는 $-CH=CH-O-CH_3$, $-CH=CH-CH_2-OH$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-SH$ 및 $-CH=CH-O-CH_2CH_2-O-CH_3$ 를 들 수 있다.
- [0197] 아릴 기는 고리에서 헤테로원자를 함유하지 않는 시클릭 방향족 탄화수소이다. 그래서, 아릴 기로는 페닐, 아줄레닐, 헵타레닐, 비페닐, 인다세닐, 플루오레닐, 페난트레닐, 트리페닐레닐, 피레닐, 나프타세닐, 크리세닐, 비페닐레닐, 안트라세닐 및 나프틸 기를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 기의 고리 부분에서 약 6 내지 약 14개의 탄소를 함유한다. 아릴 기는 상기 정의된 바와 같이 비치환될 수 있거나 또는 치환될 수 있다. 대표적인 치환된 아릴 기는 탄소 또는 비-탄소 기, 예컨대 상기 제시된 것으로 치환될 수 있는 일-치환 또는 1회 초과로 치환될 수 있으며, 예컨대(이에 한정되지 않음) 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-치환된 페닐 또는 2-8 치환된 나프틸 기이다.
- [0198] 아랄킬 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 아릴 기로의 결합으로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 대표적인 아랄킬 기로는 벤질 및 페닐에틸 기 및 융합된 (시클로알킬아릴)알킬 기, 예컨대 4-에틸-인다닐을 들 수 있다. 아랄케닐 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 아릴 기로의 결합으로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알케닐 기이다.
- [0199] 헤테로시클릴 기 또는 용어 "헤테로시클릴"로는 하나 이상이 헤테로원자, 예컨대(이에 한정되지 않음) N, O 및 S인 3개 이상의 고리원을 함유하는 방향족 및 비-방향족 고리 화합물을 들 수 있다. 그래서, 헤테로시클릴은 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴일 수 있거나 또는 폴리시클릭인 경우 그의 임의의 조합일 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 3 내지 약 20개의 고리원을 포함하는 반면, 기타 상기 기는 3 내지 약 15개의 고리원을 갖는다. C₂-헤테로시클릴로서 지칭된 헤테로시클릴 기는 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로원자를 갖는 5-

고리, 2개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로원자를 갖는 6-고리 등일 수 있다. 마찬가지로, C₄-헤테로시클릴은 1개의 헤테로원자를 갖는 5-고리, 2개의 헤테로원자를 갖는 6-고리 등일 수 있다. 탄소 원자의 개수 + 헤테로원자의 개수의 합은 고리 원자의 총수가 된다. 또한, 헤테로시클릴 고리는 1개 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다. 헤테로아릴 고리는 헤테로시클릴 기의 한 실시양태이다. 어구 "헤테로시클릴 기"는 융합된 방향족 및 비-방향족 기를 포함하는 것을 비롯한 융합된 고리 종을 포함한다. 예를 들면 디옥솔라닐 고리 및 벤즈디옥솔라닐 고리계 (메틸렌디옥시페닐 고리계)는 본원의 의미내에 헤테로시클릴 기 둘다이다. 또한, 그러한 어구는 헤테로원자를 함유하는 폴리시클릭 고리계, 예컨대(이에 한정되지 않음) 퀴놀리닐을 포함한다. 헤테로시클릴 기는 비치환될 수 있거나 또는 상기 논의된 바와 같이 치환될 수 있다. 헤테로시클릴 기로는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 티오페닐, 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 디히드로벤조푸라닐, 인돌릴, 디히드로인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 빈즈이미다졸릴, 아자벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이미다조피리디닐, 이속사졸로피리디닐, 티아나프탈레닐, 푸리닐, 크산티닐, 아테니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 퀴놀살리닐 및 퀴나졸리닐 기를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 대표적인 치환된 헤테로시클릴 기는 일-치환될 수 있거나 또는, 1회 초과로 치환될 수 있으며, 예컨대 기, 예컨대 상기 제시된 것으로 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-치환된 또는 이치환된 피페리디닐 또는 퀴놀리닐 기를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0200] 헤테로아릴 기는 5개 이상의 고리원을 함유하며, 그 중 하나 이상은 헤테로원자, 예컨대(이에 한정되지 않음) N, O 및 S인 방향족 고리 화합물이며; 예를 들면 헤테로아릴 고리는 5 내지 약 8-12개의 고리원을 가질 수 있다. 헤테로아릴 기는 방향족 전자 구조를 갖는 각종 헤테로시클릴 기이다. C₂-헤테로아릴로 지칭된 헤테로아릴 기는 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로원자를 갖는 5-고리, 2개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로원자를 갖는 6-고리 등일 수 있다. 마찬가지로, C₄-헤테로아릴은 1개의 헤테로원자를 갖는 5-고리, 2개의 헤테로원자를 갖는 6-고리 등일 수 있다. 탄소 원자의 개수 + 헤테로원자의 개수의 합은 고리 원자의 총수에 해당한다. 헤테로아릴 기로는 기, 예컨대 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 티오페닐, 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아자벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이미다조피리디닐, 이속사졸로피리디닐, 티아나프탈레닐, 푸리닐, 크산티닐, 아테니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 퀴놀살리닐 및 퀴나졸리닐 기를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로아릴 기는 비치환될 수 있거나 또는 상기 논의된 바와 같은 기로 치환될 수 있다. 대표적인 치환된 헤테로아릴 기는 기, 예컨대 상기 제시된 것으로 1회 이상 치환될 수 있다.

[0201] 아릴 및 헤테로아릴 기의 추가의 예로는 페닐, 비페닐, 인데닐, 나프틸 (1-나프틸, 2-나프틸), N-히드록시테트라졸릴, N-히드록시트리아졸릴, N-히드록시이미다졸릴, 안트라세닐 (1-안트라세닐, 2-안트라세닐, 3-안트라세닐), 티오페닐 (2-티에닐, 3-티에닐), 푸릴(2-푸릴, 3-푸릴), 인돌릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 퀴나졸리닐, 플루오레닐, 크산테닐, 이소인다닐, 벤즈히드릴, 아크리디닐, 티아졸릴, 피롤릴(2-피롤릴), 피라졸릴 (3-피라졸릴), 이미다졸릴(1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴), 트리아졸릴(1,2,3-트리아졸-1-일, 1,2,3-트리아졸-2-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 1,2,4-트리아졸-3-일), 옥사졸릴(2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴), 티아졸릴(2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴), 피리디 (2-피리디, 3-피리디, 4-피리디), 피리미디닐 (2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐), 피라지닐, 피리다지닐 (3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐), 퀴놀릴(2-퀴놀릴, 3-퀴놀릴, 4-퀴놀릴, 5-퀴놀릴, 6-퀴놀릴, 7-퀴놀릴, 8-퀴놀릴), 이소퀴놀릴(1-이소퀴놀릴, 3-이소퀴놀릴, 4-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 6-이소퀴놀릴, 7-이소퀴놀릴, 8-이소퀴놀릴), 벤조[b]푸라닐 (2-벤조[b]푸라닐, 3-벤조[b]푸라닐, 4-벤조[b]푸라닐, 5-벤조[b]푸라닐, 6-벤조[b]푸라닐, 7-벤조[b]푸라닐), 2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐 (2-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 3-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 4-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 5-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 6-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 7-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 벤조[b]티오페닐 (2-벤조[b]티오페닐, 3-벤조[b]티오페닐, 4-벤조[b]티오페닐, 5-벤조[b]티오페닐, 6-벤조[b]티오페닐, 7-벤조[b]티오페닐), 2,3-디히드로-벤조[b]티오페닐, (2-(2,3-디히드로-벤조[b]티오페닐), 3-(2,3-디히드로-벤조[b]티오페닐), 4-(2,3-디히드로-벤조[b]티오페닐), 5-(2,3-디히드로-벤조[b]티오페닐), 6-(2,3-디히드로-벤조[b]티오페닐), 7-(2,3-디히드로-벤조[b]티오페닐), 인돌릴(1-인돌릴, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 4-인돌릴, 5-인돌릴, 6-인돌릴, 7-인돌릴), 인다졸 (1-인다졸릴, 3-인다졸릴, 4-인다졸릴, 5-인다졸릴, 6-인다졸릴, 7-인다졸릴), 벤즈이미다졸릴(1-벤즈이미다졸릴, 2-벤즈이미다졸릴, 4-벤즈이미다졸릴, 5-벤즈이미다졸릴, 6-벤즈이미다졸릴, 7-벤즈이미다졸릴, 8-벤즈이미다졸릴), 벤족사졸릴(1-벤족사졸릴, 2-벤족사졸릴), 벤조티아졸릴(1-벤조티아졸릴, 2-벤조티아졸릴, 4-벤조티아졸릴, 5-벤조티아졸릴, 6-벤조티아졸릴, 7-벤조티아졸릴), 카르바졸릴(1-카르바졸릴, 2-카르바졸릴,

3-카르바졸릴, 4-카르바졸릴), 5H-디벤즈[b,f]아제핀 (5H-디벤즈[b,f]아제핀-1-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-2-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-3-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-4-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-5-일), 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀 (10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-1-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-2-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-3-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-4-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-5-일) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

- [0202] 헤테로시클릴알킬 기는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 기로의 결합으로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 대표적인 헤테로시클릴 알킬 기로는 푸란-2-일 메틸, 푸란-3-일 메틸, 피리딘-3-일 메틸, 테트라히드로푸란-2-일 에틸 및 인돌-2-일 프로필을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0203] 헤테로아릴알킬 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기로의 결합으로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다.
- [0204] 용어 "알콕시"는 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 기를 비롯한 알킬 기에 연결된 산소 원자에 관한 것이다. 선형 알콕시 기의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 분지형 알콕시의 예로는 이소프로폭시, sec-부톡시, tert-부톡시, 이소펜틸옥시, 이소헥실옥시 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 시클릭 알콕시의 예로는 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 시클로헥실옥시 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 알콕시 기는 산소 원자에 결합된 1 내지 약 12-20개의 탄소 원자를 포함할 수 있으며, 이중 또는 삼중 결합을 추가로 포함할 수 있으며, 또한 헤테로원자를 포함할 수 있다. 예를 들면 알릴옥시 기는 본원에서의 의미내의 알콕시 기이다. 메톡시에톡시 기는 또한 구조의 2개의 이웃하는 원자가 치환된다는 문맥에서 메틸렌디옥시 기에서와 같이 본원의 의미내에 포함되는 알콕시 기이다.
- [0205] 용어 "티오알콕시"는 황 원자를 통한 모 분자 모이어티에 부착된 상기 정의된 알킬기를 지칭한다.
- [0206] 용어 "글리코실옥시옥시"는 산소 원자를 통하여 모 분자 모이어티에 연결된 글리코시드를 지칭한다.
- [0207] 용어 "알콕시카르보닐"은 에스테르 기를 나타내며; 즉 카르보닐 기를 통하여 모 분자 모이어티에 연결된 알콕시 기, 예를 들면 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 등이다.
- [0208] 용어 "할로" 또는 "할로겐" 또는 "할라이드"는 그 자체에 의하여 또는 또 다른 치환기의 일부로서 달리 명시하지 않는 한 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자, 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬을 의미한다.
- [0209] "할로알킬" 기로는 모노-할로 알킬 기, 모든 할로 원자가 동일하거나 또는 상이할 수 있는 폴리-할로 알킬 기, 모든 수소 원자가 할로겐 원자, 예컨대 플루오로에 의하여 치환된 퍼-할로 알킬 기를 들 수 있다. 할로알킬의 예로는 트리플루오로메틸, 1,1-디클로로에틸, 1,2-디클로로에틸, 1,3-디브로모-3,3-디플루오로프로필, 퍼플루오로부틸 등을 들 수 있다.
- [0210] "할로알콕시" 기로는 모노-할로 알콕시 기, 모든 할로 원자가 동일하거나 또는 상이할 수 있는 폴리-할로 알콕시 기 및, 모든 수소 원자가 할로겐 원자, 예컨대 플루오로에 의하여 치환된 퍼-할로 알콕시 기를 들 수 있다. 할로알콕시의 예로는 트리플루오로메톡시, 1,1-디클로로에톡시, 1,2-디클로로에톡시, 1,3-디브로모-3,3-디플루오로프로폭시, 퍼플루오로부톡시 등을 들 수 있다.
- [0211] 용어 "(C_x-C_y)퍼플루오로알킬"(여기서 x<y임)은 최소 x개의 탄소 원자 및 최대 y개의 탄소 원자를 가지며, 모든 수소 원자가 불소 원자에 의하여 치환된 알킬 기를 의미한다. -(C₁-C₆)퍼플루오로알킬이 바람직하며, -(C₁-C₃)퍼플루오로알킬이 더욱 바람직하며, -CF₃이 가장 바람직하다.
- [0212] 용어 "(C_x-C_y)퍼플루오로알킬렌"(여기서 x<y임)은 최소 x개의 탄소 원자 및 최대 y개의 탄소 원자를 가지며, 모든 수소 원자가 불소 원자에 의하여 치환된 알킬 기를 의미한다. -(C₁-C₆)퍼플루오로알킬렌이 바람직하며, -(C₁-C₃)퍼플루오로알킬렌이 더욱 바람직하며, -CF₂가 가장 바람직하다.
- [0213] 용어 "아릴옥시" 및 "아릴알콕시"는 각각 산소 원자에 결합된 아릴알킬 기 및 알킬 모이어티에서 산소 원자에 결합된 아릴 기를 지칭한다. 그의 예로는 펜옥시, 나프틸옥시 및 벤질옥시를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0214] 용어가 본원에서 사용된 바와 같은 "아실" 기는 기가 카르보닐 탄소 원자를 경유하여 결합된 카르보닐 모이어티

를 함유하는 기를 지칭한다. 카르보닐 탄소 원자는 또한 알킬, 아릴, 아랄킬 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 기 등의 일부일 수 있는 또 다른 탄소 원자에 결합된다. 카르보닐 탄소 원자가 수소에 결합된 특수 경우에서, 기는 용어가 본원에서 사용된 바와 같이 아실 기인 "포르밀" 기이다. 아실 기는 카르보닐 기에 결합된 0 내지 약 12-20개의 추가의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 아실 기는 본원에서의 의미내에 있는 이중 또는 삼중 결합을 포함할 수 있다. 아크틸로일 기는 아실 기의 일례이다. 아실 기는 또한 본원의 의미내의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 니코티노일 기(피리딜-3-카르보닐) 기는 본원의 의미내의 아실 기의 일례이다. 기타 예로는 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸, 피리딜아세틸, 신나모일 및 아크릴로일 기 등을 들 수 있다. 카르보닐 탄소 원자에 결합된 탄소 원자를 함유하는 기가 할로젠을 함유할 경우, 기는 "할로아실" 기로 지칭한다. 일례로는 트리플루오로아세틸 기가 있다.

[0215] 용어 "아민"으로는 각각 기가 독립적으로 H 또는 비-H, 예컨대 알킬, 아릴 등일 수 있는 예를 들면 화학식 $N(기)_3$ 을 갖는 1급, 2급 및 3급 아민을 들 수 있다. 아민으로는 $R-NH_2$, 예를 들면 알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민; 각각의 R이 독립적으로 선택되는 R_2NH , 예컨대 디알킬아민, 디아릴아민, 아랄킬아민, 헤테로시클릴아민 등; 및 각각의 R이 독립적으로 선택되는 R_3N , 예컨대 트리알킬아민, 디알킬아릴아민, 알킬디아릴아민, 트리아릴아민 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 용어 "아민"은 또한 본원에서 사용된 바와 같이 암모늄 이온을 포함한다.

[0216] "아미노" 기는 형태 $-NH_2$, $-NHR$, $-NR_2$, $-NR_3^+$ (여기서 각각의 R은 독립적으로 선택됨) 및, 양성자화될 수 없는 $-NR_3^+$ 를 제외하고 각각의 양성자화된 형태의 치환기이다. 따라서, 아미노 기로 치환된 임의의 화합물은 아민으로서 생각될 수 있다. 본원의 의미내의 "아미노 기"는 1급, 2급, 3급 또는 4급 아미노 기일 수 있다. "알킬아미노" 기로는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 및 트리알킬아미노 기를 들 수 있다

[0217] "암모늄" 이온으로는 다른 의미로 명시하지 않는 한 비치환된 암모늄 이온 NH_4^+ 을 들 수 있으며, 또한 아민의 임의의 양성자화된 또는 4급화된 형태를 들 수 있다. 그래서, 트리메틸암모늄 히드로클로라이드 및 테트라메틸암모늄 클로라이드는 본원의 의미내에서 암모늄 이온 및 아민 둘다가 된다.

[0218] 용어 "아미드"(또는 "아미도")로는 C- 및 N-아미드 기, 즉 $-C(O)NR_2$ 및 $-NRC(O)R$ 기 각각을 들 수 있다. 그러므로, 아미드 기로는 1급 카르복사미드 기($-C(O)NH_2$) 및 포름아미드 기($-NHC(O)H$)를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. "카르복사미도" 또는 "아미노카르보닐" 기는 화학식 $C(O)NR_2$ 의 기이며, 여기서 R은 H, 알킬, 아릴 등일 수 있다.

[0219] 용어 "아지도"는 N_3 기를 지칭한다. "아지드"는 유기 아지드일 수 있거나 또는 아지드(N_3^-) 음이온의 염일 수 있다. 용어 "니트로"는 유기 모이어티에 결합된 NO_2 기를 지칭한다. 용어 "니트로소"는 유기 모이어티에 결합된 NO 기를 지칭한다. 용어 니트레이트는 유기 모이어티에 결합된 ONO_2 기 또는 니트레이트(NO_3^-) 음이온의 염을 지칭한다.

[0220] 용어 "우레탄"("카르바모일" 또는 "카르바밀")으로는 N- 및 O-우레탄 기, 즉, $-NRC(O)OR$ 및 $-OC(O)NR_2$ 기 각각을 지칭한다.

[0221] 용어 "술폰아미드"(또는 "술폰아미도")로는 S- 및 N-술폰아미드 기, 즉 $-SO_2NR_2$ 및 $-NRSO_2R$ 기 각각을 들 수 있다. 그러므로, 술폰아미드 기로는 술파모일 기($-SO_2NH_2$)를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 화학식 $-S(O)(NR)$ -에 의하여 나타낸 유기황 구조는 산소 및 질소 원자 모두가 황 원자에 결합되며, 또한 2개의 탄소 원자에 결합되는 술폰시민을 지칭하는 것으로 이해하여야 한다.

[0222] 용어 "아미딘" 또는 "아미디노"로는 화학식 $-C(NR)NR_2$ 의 기를 들 수 있다. 통상적으로, 아미디노 기는 $-C(NH)NH_2$ 이다.

[0223] 용어 "구아니딘" 또는 "구아니디노"로는 화학식 $-NRC(NR)NR_2$ 의 기를 들 수 있다. 통상적으로, 구아니디노 기는 $-NHC(NH)NH_2$ 이다.

- [0224] 용어 "당으로부터 유도된 고리"는 임의의 당의 2개의 히드록실 기로부터 수소 원자를 제거하여 고리를 형성하는 화합물을 지칭한다.
- [0225] 당업계에 공지된 바와 같은 "염"으로는 이온 형태로, 반대이온과 조합된 유기 화합물, 예컨대 카르복실산, 술폰산 또는 아민을 들 수 있다. 예를 들면 그의 음이온 형태의 산은 양이온, 예컨대 금속 양이온, 예를 들면 나트륨, 칼륨 등과의 염, 암모늄 염, 예컨대 NH_4^+ 또는, 테트라알킬 암모늄 염, 예컨대 테트라메틸암모늄을 비롯한 각종 아민의 양이온 또는 기타 양이온, 예컨대 트리메틸술포늄 등과의 염을 형성할 수 있다. "약학적 허용 가능한" 또는 "약리학적 허용 가능한" 염은 사람 소비에 대하여 승인되었으며, 일반적으로 비독성인 이온으로부터 형성된 염, 예컨대 염화물 염 또는 나트륨 염이다. "쯔비터이온"은 하나는 음이온을 형성하며, 다른 하나는 양이온을 형성하여 서로 균형을 이루도록 하는 2개 이상의 이온성 기를 갖는 분자에서 형성될 수 있는 내부 염이다. 예를 들면 아미노산, 예컨대 글리신은 쯔비터이온 형태로 존재할 수 있다. "쯔비터이온"은 본원의 의미에 포함되는 염이다. 본원에 기재된 화합물은 염의 형태를 취할 수 있다. 용어 "염"은 본원에 기재된 화합물인 유리 산 또는 유리 염기의 부가 염을 포함한다. 염은 "약학적 허용 가능한 염"일 수 있다. 용어 "약학적 허용 가능한 염"은 약학적 적용예에서의 용도를 제공하는 범위내의 독성 프로파일을 갖는 염을 지칭한다. 그럼에도 불구하고 약학적 허용 불가능한 염은 성질, 예컨대 본 개시내용의 실시에서 유용성을 갖는 높은 결정화도, 예컨대 본 개시내용의 화합물의 합성, 정제 또는 배합의 과정에서의 유용성을 지닐 수 있다.
- [0226] 적절한 약학적 허용 가능한 산 부가 염은 무기 산 또는 유기 산으로부터 생성될 수 있다. 무기 산의 예로는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 탄산, 황산 및 인산을 들 수 있다. 적절한 유기 산은 유기 산의 지방족, 시클로지방족, 방향족, 아르지방족, 헤테로시클릭, 카르복실 및 술폰 유형으로부터 선택될 수 있으며, 그의 예로는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 4-히드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(과모산), 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 판토텐산, 트리플루오로메탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 술폰닐산, 시클로헥실아미노술폰산, 스테아르산, 알긴산, β -히드록시부티르산, 살리실산, 갈락타르산 및 갈락투론산을 들 수 있다. 약학적으로 불가능한 산 부가 염의 예로는 퍼클로레이트 및 테트라플루오로보레이트를 들 수 있다.
- [0227] 본 개시내용의 화합물의 적절한 약학적 허용 가능한 염기 부가 염으로는 예를 들면 알칼리 금속, 알칼리 토금속 및 전이 금속 염을 비롯한 금속 염, 예컨대 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연 염을 들 수 있다. 또한, 약학적 허용 가능한 염기 부가 염으로는 염기성 아민으로부터 생성된 유기 염, 예를 들면 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인을 들 수 있다. 약학적으로 허용 불가능한 염기 부가 염의 예로는 리튬 염 및 시아네이트 염을 들 수 있다. 약학적으로 허용 불가능한 염이 일반적으로 약제로서 유용하지는 않더라도, 상기 염은 예를 들면 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물의 합성에서, 예를 들면 재결정화에 의한 그의 정제에서 중간체로서 유용할 수 있다. 이들 염 모두는 예를 들면 적절한 산 또는 염기를 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)에 의한 화합물과 반응시켜 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)에 의한 해당 화합물로부터 통상의 수단에 의하여 생성될 수 있다. 용어 "약학적 허용 가능한 염"은 비독성 무기 또는 유기 산 및/또는 염기 부가 염을 지칭하며, 예를 들면 본원에 참조로 포함된 문헌[Lit et al., *Salt Selection for Basic Drugs* (1986), *Int J. Pharm.*, 33, 201-217]을 참조한다.
- [0228] "수화물"은 물 분자를 갖는 조성에 존재하는 화합물이다. 조성은 화학량론적 양으로 물을 포함할 수 있으며, 예컨대 일수화물 또는 이수화물이 있으며, 무작위 양으로 물을 포함할 수 있다. 용어가 본원에 사용되는 바와 같이 "수화물"은 고체 형태, 즉 수용액 중의 화합물을 지칭하지만, 용어가 본원에 사용되는 바와 같이 이는 수화될 수 있기는 하나, 수화물은 아니다.
- [0229] "용매화물"은 물이 아닌 용매가 물을 대체하는 것을 제외하고 유사한 조성이다. 예를 들면 메탄올 또는 에탄올은 다시 화학량론적 또는 비-화학량론적일 수 있는 "알콜화물"을 형성할 수 있다. 용어가 본원에 사용되는 바와 같이 "용매화물"은 고체 형태, 즉 용매 중의 용액으로의 화합물을 지칭하지만, 용어가 본원에 사용되는 바와 같이 이는 용매화될 수 있으나, 용매화물은 아니다.
- [0230] 당업계에서 공지되어 있는 바와 같이 "프로드러그"는 물질이 환자의 체내에서 생화학 물질, 예컨대 효소의 작용에 의하여 활성 약학적 성분으로 생체내 전환되는 환자에게 투여될 수 있는 물질이다. 프로드러그의 예로는 사람 및 기타 포유동물의 혈류에서 발견되는 바와 같은 내인성 에스테라제에 의하여 가수분해될 수 있는 카르복실

산 기의 에스테르를 들 수 있다. 프로드러그의 추가의 예로는 해당 보론산을 제공하는 생리학적 조건 하에서 가수분해될 수 있는 보로네이트 에스테르를 포함한다. 적절한 프로드러그 유도체의 선택 및 제조를 위한 통상의 절차는 예를 들면 문헌["*Design of Prodrugs*", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다.

[0231] 게다가, 본 개시내용의 특징 또는 측면이 마쿠쉬 군으로 기재될 경우, 당업자는 본원에 기재된 화합물이 또한 마쿠쉬 군의 임의의 개개의 구성원 또는 구성원의 하위군으로 기재된다는 것을 인지할 것이다. 예를 들면 X가 브롬, 염소 및 요오드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로 기재될 경우, X가 브롬인 청구항 및 X가 브롬 및 염소인 청구항은 명백하게 기재된다. 게다가, 본 개시내용의 특징 또는 측면이 마쿠쉬 군으로 기재될 경우, 당업자는 본 개시내용이 마쿠쉬 군의 개개의 구성원 또는 구성원의 하위군의 임의의 조합으로 기재된다. 그래서, 예를 들면 X가 브롬, 염소 및 요오드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로 기재되며, Y가 메틸, 에틸 및 프로필로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로 기재될 경우, X가 브롬인 청구항 및 Y가 메틸인 청구항은 명백하게 기재된다.

[0232] 반드시 정수인 변수의 값, 예를 들면 알킬 기에서의 탄소 원자의 개수 또는 고리에서의 치환기의 개수가 범위, 예를 들면 0-4로 기재될 경우, 그 값은 0 및 4 사이의 임의의 정수(0 및 4 포함), 즉 0, 1, 2, 3 또는 4일 수 있는 것을 의미한다.

[0233] 다양한 실시양태에서, 화합물 또는 화합물의 세트는 예컨대 본 발명의 방법에 사용되며, 상기 제시된 실시양태의 임의의 조합 및/또는 하위조합 중 임의의 하나일 수 있다.

[0234] 다양한 실시양태에서, 임의의 실시예에서 또는 예시의 화합물 중에서 제시된 바와 같은 화합물이 제공된다. 단서는 기타 상기 개시된 실시양태 또는 종 중 임의의 하나 이상이 상기 카테고리 또는 실시양태로부터 배제될 수 있는 임의의 개시된 카테고리 또는 실시양태에 적용될 수 있다.

[0235] 본 개시내용은 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)에 의한 분리된 화합물을 더 포함한다. 표현 "분리된 화합물"은 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는, 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)에 의한 화합물의 혼합물의 제제를 지칭하며, 여기서 분리된 화합물은 화합물 또는 화합물들의 합성에서 사용된 시약 및/또는 형성된 부산물로부터 분리되었다. "분리된"은 제제가 기술적으로 순수하지만(균질함), 치료적으로 사용될 수 있는 형태의 화합물로 충분히 순수하다는 것을 의미하지는 않는다. 바람직하게는 "분리된 화합물"은 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는, 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)에 의한 화합물의 혼합물의 제제를 지칭하며, 이는 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)에 의한 명명된 화합물 또는 화합물의 혼합물을 총 중량의 10 중량% 이상의 양으로 함유한다. 바람직하게는 제제는 명명된 화합물 또는 화합물의 혼합물을 총 중량의 50 중량% 이상, 더욱 바람직하게는 총 중량의 80 중량% 이상, 가장 바람직하게는 제제의 총 중량의 90 중량% 이상, 95 중량% 이상 또는 98 중량% 이상으로 함유한다.

[0236] 본원에 기재된 화합물 및 중간체는 그의 반응 혼합물로부터 분리될 수 있으며, 표준 기법, 예컨대 여과, 액체-액체 추출, 고체 상 추출, 증류, 재결정화 또는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 또는 HPLC를 비롯한 크로마토그래피에 의하여 정제될 수 있다.

[0237] **본원에 기재된 화합물에서의 이성질체화 및 호변이성질체화**

[0238] *호변이성질체화*

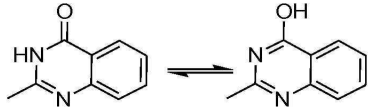
[0239] 본 개시내용에서 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 염은 호변이성질체화 현상을 나타낼 수 있으며, 그러한 현상에 의하면 2종의 화학적 화합물은 2개의 원자 사이에서 수소 원자를 교환하여 공유 결합을 형성하는 것으로의 용이한 상호전환이 가능한 것으로 이해하여야 한다. 호변이성질체 화합물이 서로 이동이 쉬운 평형 상태로 존재하므로, 이들은 동일한 화합물의 상이한 이성질체 형태로서 간주될 수 있다. 본 명세서의 화학식은 가능한 호변이성질체 형태 중 단 하나만을 나타낼 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 그러나, 본 개시내용은 임의의 호변이성질체 형태를 포함하며, 단지 화학식에 사용되는 임의의 하나의 호변이성질체 형태로 한정되는 것이 아닌 것으로 이해하여야 한다. 본 명세서에서의 화학식은 가능한 호변이성질체 형태 중 단 하나만을 나타낼 수 있으며, 명세서는 본원에 그래프로 나타내기에 간편한 형태가 아닌 것으로 도시한 화합물의 모든 가능한 호변이성질체 형태를 포함하는 것으로 이

해하여야 한다. 예를 들면 호변이성질체화는 과상선으로 나타낸 바와 같이 결합된 피라졸릴 기에 의하여 나타낼 수 있다. 치환기 둘다는 4-피라졸릴 기로 명명될 수 있으나, 상이한 질소 원자는 각각의 구조에서 수소 원자를 지나는 것이 명백하다.



[0240]

[0241] 상기 호변이성질체화는 또한 치환된 피라졸, 예컨대 3-메틸, 5-메틸 또는 3,5-디메틸피라졸 등으로도 발생될 수 있다. 호변이성질체화의 또 다른 예는 고리 질소 원자에 인접한 고리 산소 원자를 지나는 헤테로시클릭 화합물에서 보이는 바와 같이 아미도-이미도 (시클릭의 경우 락탐-락팀) 호변이성질체화이다. 예를 들면 평형



은 호변이성질체화의 일례이다. 따라서, 하나의 호변이성질체로서 본원에 도시된 구조는 다른 호변이성질체도 또한 포함하고자 한다.

[0242] 광학 이성질체화

[0243] 본 개시내용의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 때 화합물은 순수한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태로 또는 라세미 혼합물로서 분리될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 그러므로, 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물의 임의의 가능한 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세메이트 또는 혼합물을 포함한다.

[0244] 키랄 중심의 존재로부터 발생하는 이성질체는 "거울상이성질체"로 불리우는 한쌍의 중첩 불가능한 이성질체를 포함한다. 순수한 화합물의 단일 거울상이성질체는 광학적으로 활성이며, 즉 이들은 편광관의 면을 회전시킬 수 있다. 단일 거울상이성질체는 칸-인골드-프레로그(Cahn-Ingold-Prelog) 시스템에 의하여 지정된다. 치환기의 우선순위는 원자량에 기초하여 순위가 매겨지며, 체계적인 절차에 의하여 결정되는 바와 같이 원자량이 높을수록 높은 우선순위를 갖는다. 4개의 기의 우선순위를 결정할 때, 가장 낮은 순위의 기가 작업자로부터 멀리 떨어지도록 분자를 맞춘다. 그 후, 다른 기의 감소되는 순위가 시계 방향으로 진행될 경우 분자는 (R)로 지정하며, 다른 기의 감소되는 순위가 반시계 방향으로 진행될 경우 분자는 (S)로 지정한다. 하기 예에서, 칸-인골드-프레로그 순위는 A>B>C>D이다. 순위가 가장 낮은 원자인 D를 작업자로부터 멀리 떨어지게 둔다.



[0245]

[0246] 본 개시내용은 부분입체이성질체뿐 아니라, 그의 라세미 및 분해된, 부분입체이성질체적으로 및 거울상이성질체적으로 순수한 형태 및 그의 염을 포함하는 것을 의미한다. 부분입체이성질체 쌍은 순상 및 역상 크로마토그래피 및 결정화를 비롯한 공지의 분리 기법에 의하여 분해될 수 있다.

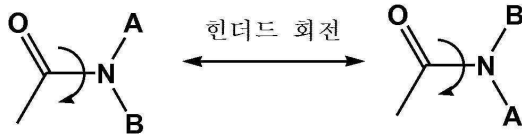
[0247] "분리된 광학 이성질체"는 동일한 화학식의 해당 광학 이성질체(들)로부터 실질적으로 정제된 화합물을 의미한다. 바람직하게는, 분리된 이성질체는 약 80 중량% 이상 순수, 더욱 바람직하게는 90 중량% 이상 순수, 더 더욱 바람직하게는 98 중량% 이상 순수, 가장 바람직하게는 약 99 중량% 이상 순수하다.

[0248] 분리된 광학 이성질체는 널리 공지된 키랄 분리 기법에 의하여 라세미 혼합물로부터 정제될 수 있다. 그러한 한 방법에 의하면, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 키랄 중간체의 라세미 혼합물은 적절한 키랄 컬럼, 예컨대 컬럼의 다이셀(DAICEL)[®] 키랄팩(CHIRALPAK)[®] 패밀리 시리즈의 멤버 (다이셀 케미칼 인더스트리즈, 리미티드 (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 일본 도쿄 소재)를 사용하는 HPLC에 의하여 99 중량% 순수한 광학 이성질체로 분리된다. 컬럼은 제조업자의 지시사항에 따라 작동된다.

[0249] 회전 이성질체화

[0250] 아미드 결합 연결 주위에서 제한된 회전의 화학적 성질(예, C-N 결합에 일부 이중 결합 특징을 주는 공명)(하기 예시한 바와 같음)로 인하여 별도의 회전이성질체 중을 관찰할 수 있으며, 심지어 일부 상황 하에서 그러한 중(하기 참조)을 분리시킬 수 있는 것으로 이해된다. 추가로, 아미드 질소 상의 입체 벌크 또는 치환기를 비롯한 특정한 구조적 엘리먼트는 화합물이 단일의 안정한 회전이성질체로서 분리될 수 있으며, 무한으로 존재할 수 있

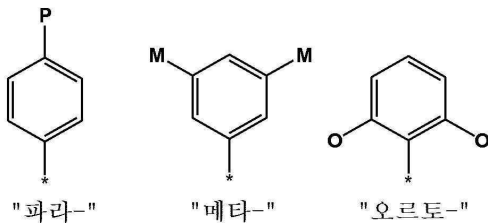
는 정도로 회전이성질체의 안정성을 향상시킬 수 있는 것으로 이해된다. 그러므로, 본 개시내용은 암 또는 기타 증식성 질환 상태의 치료에서 생물학적으로 활성인 화학식 (I)의 임의의 가능한 안정한 회전이성질체를 포함한다.



[0251]

[0252] 위치이성질체화

[0253] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화합물 유형에 의하여 입증되는 구조 활성 관계에 관련된 방향족 고리에서의 치환기의 특정한 공간 배치를 갖는다. 종종 그러한 치환 배열은 넘버링 시스템에 의하여 나타내지만, 넘버링 시스템은 종종 상이한 고리계 사이에서 일치하지 않는다. 6-원 방향족 계에서, 공간 배치는 통상의 명명법에 의하여 하기 제시한 바와 같이 1,4-치환의 경우 "파라", 1,3-치환의 경우 "메타" 및 1,2-치환의 경우 "오르토"에 의하여 명시된다.

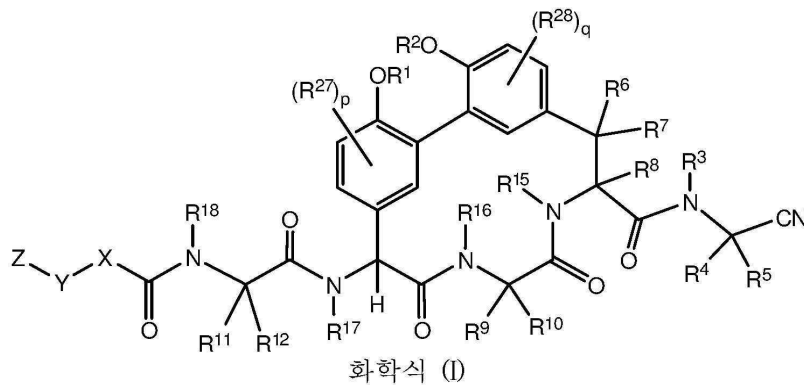


[0254]

[0255] 다양한 실시양태에서, 화합물 또는 화합물의 세트는 예컨대 본 발명의 화합물 중에 있거나 또는 본 발명의 방법에 사용되며, 상기 제시된 실시양태의 임의의 조합 및/또는 하위-조합 중 임의의 하나가 될 수 있다.

[0256] **화합물**

[0257] 한 구체예에서, 본원에는 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 기재되어 있다:



[0258]

[0259] 상기 식에서,

[0260] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, $-CH_2CH$ (헤테로시클로알킬)CH₂NH₂, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²³)C(O)(C_{1-C6})알킬NR²¹R²² 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)N(R²³)(C_{1-C6})알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0261] R^3 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0262] R^4 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OH, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 합하여 헤테

로시클로알킬 고리를 형성하며;

- [0263] R^5 는 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^4 및 R^5 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성하며;
- [0264] R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0265] R^9 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬 또는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬이며;
- [0266] R^{10} 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0267] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬-CO₂H, $-(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)-(C₁-C₆)알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)CH=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아틸이거나; 또는 R^{11} 및 R^{18} 은 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{12} 는 H이며;
- [0268] R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²²이며;
- [0269] X는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아틸, 임의로 치환된 헤테로아틸, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 아틸- 또는 $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-이며;
- [0270] Y는 결합, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O(C_6-C_{10})$ 아틸-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-S(C_1-C_6)$ 알킬-, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 $-C(O)N(R^{24})$ 아틸-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})C(O)$ 아틸-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})SO_2$ 아틸-, 임의로 치환된 아틸 또는 임의로 치환된 헤테로아틸이며;
- [0271] Z는 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아틸 또는 임의로 치환된 헤테로아틸이며;
- [0272] 각각의 R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CO₂H, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(R^{31})_2$ 또는 $-SO_2N(R^{31})_2$ 이거나; 또는 R^{21} 및 R^{22} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0273] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 2개의 R^{31} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0274] 각각의 R^{23} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0275] 각각의 R^{24} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

- [0276] 각각의 R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^{25} 및 R^{26} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0277] 각각의 R^{27} 은 독립적으로 할로겐, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬이며;
- [0278] 각각의 R^{28} 은 독립적으로 할로겐, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬이며;
- [0279] p는 0, 1 또는 2이며;
- [0280] q는 0, 1 또는 2이다.
- [0281] 한 실시양태에서, R^6 , R^7 및 R^8 이 H인 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0282] 또 다른 실시양태에서, R^{15} 및 R^{16} 이 H인 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0283] 한 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_3$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_3$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 시클로프로필인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)OR^{23}$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_2OH$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 H인 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0284] 또 다른 실시양태에서, R^{18} 이 H인 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0285] 또 다른 실시양태에서, R^3 이 H인 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0286] 또 다른 실시양태에서, R^5 가 H인 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0287] 또 다른 실시양태에서, R^4 가 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-CH_3$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-CH_2CH_3$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬-OH인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-CH_2OH$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 시클로프로필인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-C(O)NH_2$ 인 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0288] 또 다른 실시양태에서, R^3 , R^4 및 R^5 가 H인 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0289] 또 다른 실시양태에서, R^4 및 R^5 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자가 시클로프로필 고리를 형성하는 것인 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0290] 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H인 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0291] 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-CH_3$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-CH_2CH_3$ 인 화학식

(I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-(C_1-C_6)$ 할로알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-CH_2F$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-CHF_2$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 시클로프로필인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 H인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0292] 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0293] 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_3$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2OH$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2CH_2OH$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²²인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NH₂인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2CN$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2C(O)NH_2$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 H인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0294] 또 다른 실시양태에서, R^{11} 및 R^{18} 이 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{12} 는 H인 화학식 (I)의 화합물이다.

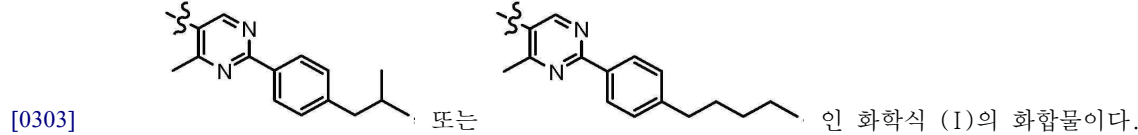
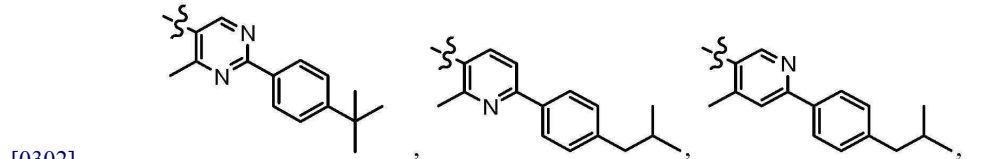
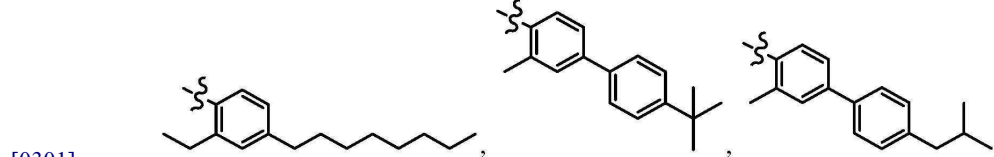
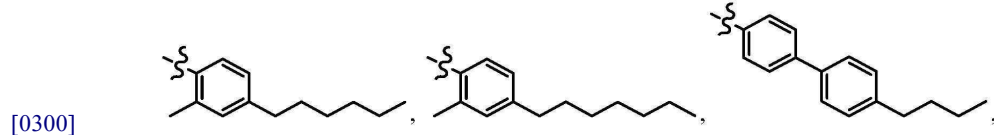
[0295] 또 다른 실시양태에서, p가 1이며, R^{27} 이 할로젠인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, p가 1이며, R^{27} 이 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 0이며, p가 1이며, R^{27} 은 할로젠인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 0이며, p가 1이며, R^{27} 은 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 1이며, R^{28} 은 할로젠인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 1이며, R^{28} 은 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, p가 0이며, q가 1이며, R^{28} 은 할로젠인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, p가 0이며, q가 1이며, R^{28} 은 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0296] 또 다른 실시양태에서, p가 0이며, q가 0인 화학식 (I)의 화합물이다.

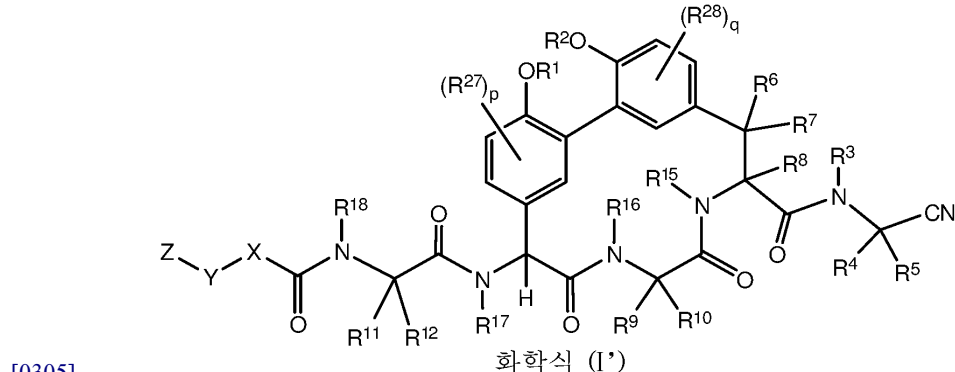
[0297] 또 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 가 각각 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 가 각각 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 가 각각 독립적으로 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 이 H이며, R^2 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 이며, R^2 가 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 이 H이며, R^2 가 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 이 $-CH_2CH_2NH_2$ 이며, R^2 가 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 가 각각 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^1 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 이며, R^2 가 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^1 이 $-CH_2CH_2NH_2$ 이며, R^2 가 H인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^1 이 H이며, R^2 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^1 이 H이며, R^2 가 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0298] 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 1회 또는 2회 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 1회 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 피리딘 또는 임의로 치환된 피리미딘인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 1회 또는 2회 치환된 피리딘인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 1회 치환된 피리미딘인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 메틸로 1회 또는 2회 치환된 피리딘인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 1회 또는 2회 치환된 피리미딘인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 메틸로 1회 또는 2회 치환된 피리미딘인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 메틸로 1회 치환된 피리딘인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 메틸로 1회 치환된 피리미딘인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 메틸로 2회 치환된 피리미딘인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 $-N(H)-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 결합인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 $-(C_1-C_8)$ 알킬로 1회 또는 2회 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 n-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 n-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 이소부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 t-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 할로젠인 화학식 (I)의 화합물이다.

[0299] 또 다른 실시양태에서, -X-Y-Z가



[0304] 한 구체예에서, 본원에는 하기 화학식 (I')의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이 기재되어 있다:



- [0306] 상기 식에서,
- [0307] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)알킬-OR²³, -CH₂CH(OH)CH₂NH₂, -CH₂CH(헤테로시클로알킬)CH₂NH₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)N(H)CH₂CN, -(C₁-C₆)알킬-C(O)OR²³, -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²², -(C₁-C₆)알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, -(C₁-C₆)알킬-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)알킬NR²¹R²², -(C₁-C₆)알킬-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)알킬-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)알킬-헤테로시클로알킬, (C₁-C₆)헤테로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;
- [0308] R³은 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이며;
- [0309] R⁴는 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)알킬-OH, -(C₃-C₆)시클로알킬 또는 -C(O)NH₂이거나; 또는 R³ 및 R⁴는 함하여 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0310] R⁵는 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이거나; 또는 R⁴ 및 R⁵ 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성하며;

- [0311] R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H, 플루오로, 히드록실, 아미노, 임의로 치환된 알킬 또는 헤테로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0312] R^9 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬 또는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬이며;
- [0313] R^{10} 은 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬 또는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬이거나; 또는
- [0314] R^9 및 R^{10} 은 합하여 헤테로시클로알킬 또는 시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0315] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬-CO₂H, $-(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)-(C₁-C₆)알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)CH=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(NH₂)=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)SO₂NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아틸이거나; 또는 R^{11} 및 R^{18} 은 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{12} 는 H이며;
- [0316] R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²²이며;
- [0317] X는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 아릴- 또는 $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-이며;
- [0318] Y는 결합, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O(C_6-C_{10})$ 아릴-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-S(C_1-C_6)$ 알킬-, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 $-C(O)N(R^{24})$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})C(O)$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})SO_2$ 아릴-, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아틸이며;
- [0319] Z는 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아틸이며;
- [0320] 각각의 R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CO₂H, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 할로알킬, $-C(=NH)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(=NH)N(R^{31})_2$, $-C(O)N(R^{31})_2$ 또는 $-SO_2N(R^{31})_2$ 이거나; 또는 R^{21} 및 R^{22} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0321] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 2개의 R^{31} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0322] 각각의 R^{23} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

- [0323] 각각의 R^{24} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0324] 각각의 R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^{25} 및 R^{26} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0325] 각각의 R^{27} 은 독립적으로 할로젠, $-NR^{23}R^{24}$, $-NC(O)R^{23}$, $-NC(O)NR^{23}R^{24}$, 니트로, 히드록실, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알콕시, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-S(O)_2(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0326] 각각의 R^{28} 은 독립적으로 할로젠, $-NR^{23}R^{24}$, $-NC(O)R^{23}$, $-NC(O)NR^{23}R^{24}$, 니트로, 히드록실, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알콕시, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-S(O)_2(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0327] p는 0, 1 또는 2이며;
- [0328] q는 0, 1 또는 2이다.
- [0329] 한 실시양태에서, R^6 , R^7 및 R^8 이 H인 화학식 (I')의 화합물이다.
- [0330] 또 다른 실시양태에서, R^{15} 및 R^{16} 이 H인 화학식 (I')의 화합물이다.
- [0331] 한 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_3$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_3$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 시클로프로필인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)OR^{23}$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_2OH$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 H인 화학식 (I')의 화합물이다.
- [0332] 또 다른 실시양태에서, R^{18} 이 H인 화학식 (I')의 화합물이다.
- [0333] 또 다른 실시양태에서, R^3 이 H인 화학식 (I')의 화합물이다.
- [0334] 또 다른 실시양태에서, R^5 가 H인 화학식 (I')의 화합물이다.
- [0335] 또 다른 실시양태에서, R^4 가 H인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-CH_3$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-CH_2CH_3$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬-OH인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-CH_2OH$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 시클로프로필인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-C(O)NH_2$ 인 화학식 (I')의 화합물이다.
- [0336] 또 다른 실시양태에서, R^3 , R^4 및 R^5 가 H인 화학식 (I')의 화합물이다.
- [0337] 또 다른 실시양태에서, R^4 및 R^5 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자가 시클로프로필 고리를 형성하는 것인 화학식 (I')의 화합물이다.

- [0338] 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H인 화학식 (I')의 화합물이다.
- [0339] 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-CH_3$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-CH_2CH_3$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-(C_1-C_6)$ 할로알킬인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-CH_2F$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-CHF_2$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 시클로프로필인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 H인 화학식 (I')의 화합물이다.
- [0340] 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H인 화학식 (I')의 화합물이다.
- [0341] 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_3$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2OH$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2CH_2OH$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²²인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NH₂인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2CN$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2C(O)NH_2$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 H인 화학식 (I')의 화합물이다.
- [0342] 또 다른 실시양태에서, R^{11} 및 R^{18} 이 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{12} 가 H인 화학식 (I')의 화합물이다.
- [0343] 또 다른 실시양태에서, p가 1이며, R^{27} 은 할로젠인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, p가 1이며, R^{27} 은 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 0이며, p가 1이며, R^{27} 은 할로젠인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 0이며, p가 1이며, R^{27} 은 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 1이며, R^{28} 은 할로젠인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 1이며, R^{28} 은 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (I')의 화합물이다.

물이다. 또 다른 실시양태에서, p가 0이며, q가 1이며, R²⁸은 할로젠인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, p가 0이며, q가 1이며, R²⁸은 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (I')의 화합물이다.

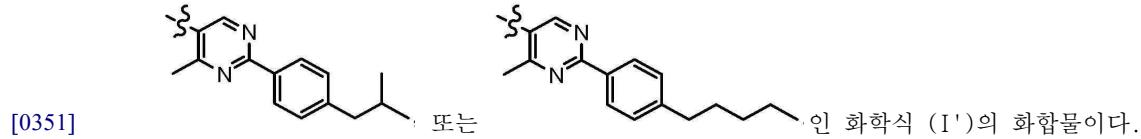
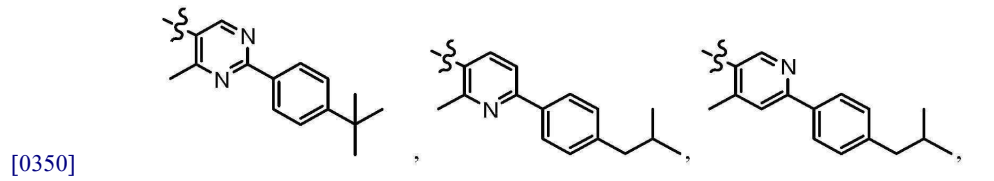
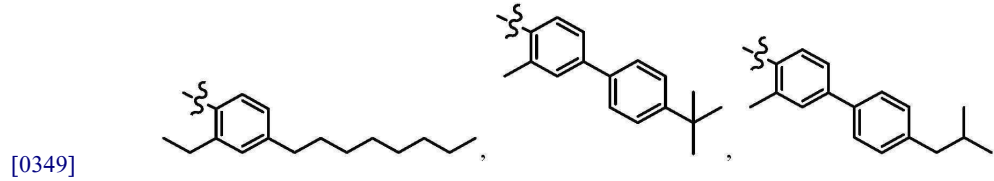
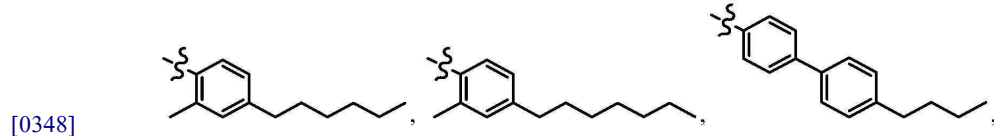
[0344] 또 다른 실시양태에서, p가 0이며, q가 0인 화학식 (I')의 화합물이다.

[0345] 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²이며, R²가 H인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 -CH₂CH₂NH₂이며, R²가 H인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (I')의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²이며, R²가 H인 화학식 (I')의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R¹이 -CH₂CH₂NH₂이며, R²가 H인 화학식 (I')의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (I')의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (I')의 화합물이다.

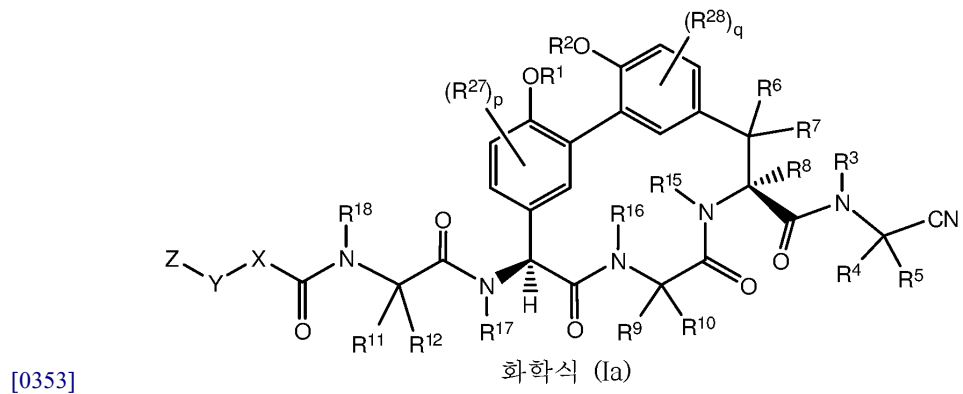
[0346] 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I')의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 또는 2회 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I')의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 피리딘 또는 임의로 치환된 피리미딘인 화학식 (I')의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 또는 2회 치환된 피리딘인 화학식 (I')의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 치환된 피리미딘인 화학식 (I')의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 메틸로 1회 또는 2회 치환된 피리딘인 화학식 (I')의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 또는 2회 치환된 피리미딘인 화학식 (I')의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 메틸로 1회 또는 2회 치환된 피리미딘인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 -N(H)-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 결합인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (I')의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 -(C₁-C₈)알킬로 1회 또는 2회 치환된 페닐인 화학식 (I')의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 n-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (I')의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 n-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (I')의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 이소부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (I')의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 t-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 -(C₃-C₇)시클로알킬인 화학식 (I')의 화합물이다. 또 다

른 실시양태에서, Z가 할로젠인 화학식 (I')의 화합물이다.

[0347] 또 다른 실시양태에서, -X-Y-Z가



[0352] 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 (Ia)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다:



- [0354] 상기 식에서,
- [0355] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)알킬-OR²³, -CH₂CH(OH)CH₂NH₂, -CH₂CH(헤테로시클로알킬)CH₂NH₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)N(H)CH₂CN, -(C₁-C₆)알킬-C(O)OR²³, -(C₁-C₆)알킬-NR^{21,22}, -(C₁-C₆)알킬-C(O)NR^{25,26}, -(C₁-C₆)알킬-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)알킬NR^{21,22} 또는 -(C₁-C₆)알킬-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;
- [0356] R³은 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이며;
- [0357] R⁴는 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)알킬-OH, -(C₃-C₆)시클로알킬 또는 -C(O)NH₂이거나; 또는 R³ 및 R⁴는 합하여 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0358] R⁵는 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이거나; 또는 R⁴ 및 R⁵ 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성

하며;

- [0359] R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0360] R^9 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬 또는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬이며;
- [0361] R^{10} 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0362] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬-CO₂H, $-(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)-(C₁-C₆)알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)CH=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이거나; 또는 R^{11} 및 R^{18} 은 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{12} 는 H이며;
- [0363] R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²²이며;
- [0364] X는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 아릴- 또는 $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-이며;
- [0365] Y는 결합, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O(C_6-C_{10})$ 아릴-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-S(C_1-C_6)$ 알킬-, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 $-C(O)N(R^{24})$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})C(O)$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})SO_2$ 아릴-, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0366] Z는 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0367] 각각의 R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CO₂H, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(R^{31})_2$ 또는 $-SO_2N(R^{31})_2$ 이거나; 또는 R^{21} 및 R^{22} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0368] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 2개의 R^{31} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0369] 각각의 R^{23} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0370] 각각의 R^{24} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0371] 각각의 R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^{25} 및 R^{26} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

- [0372] 각각의 R^{27} 은 독립적으로 할로젠, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬이며;
- [0373] 각각의 R^{28} 은 독립적으로 할로젠, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬이며;
- [0374] p 는 0, 1 또는 2이며;
- [0375] q 는 0, 1 또는 2이다.
- [0376] 한 실시양태에서, R^6 , R^7 및 R^8 이 H인 화학식 (Ia)의 화합물이다.
- [0377] 또 다른 실시양태에서, R^{15} 및 R^{16} 이 H인 화학식 (Ia)의 화합물이다.
- [0378] 한 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_3$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_3$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 시클로프로필인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)OR^{23}$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_2OH$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 H인 화학식 (Ia)의 화합물이다.
- [0379] 또 다른 실시양태에서, R^{18} 이 H인 화학식 (Ia)의 화합물이다.
- [0380] 또 다른 실시양태에서, R^3 이 H인 화학식 (Ia)의 화합물이다.
- [0381] 또 다른 실시양태에서, R^5 가 H인 화학식 (Ia)의 화합물이다.
- [0382] 또 다른 실시양태에서, R^4 가 H인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-CH_3$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-CH_2CH_3$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬-OH인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-CH_2OH$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 시클로프로필인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-C(O)NH_2$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다.
- [0383] 또 다른 실시양태에서, R^4 및 R^5 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자가 시클로프로필 고리를 형성하는 것인 화학식 (Ia)의 화합물이다.
- [0384] 또 다른 실시양태에서, R^3 , R^4 및 R^5 가 H인 화학식 (Ia)의 화합물이다.
- [0385] 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H인 화학식 (Ia)의 화합물이다.
- [0386] 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-CH_3$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-CH_2CH_3$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-(C_1-C_6)$ 할로알킬인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-CH_2F$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며,

R^9 가 $-\text{CHF}_2$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 시클로알킬인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 시클로프로필인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 H인 화학식 (Ia)의 화합물이다.

[0387] 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H인 화학식 (Ia)의 화합물이다.

[0388] 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-\text{CH}_3$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬- OR^{23} 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬- NH_2 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-CN인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-헤테로아릴인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 H인 화학식 (Ia)의 화합물이다.

[0389] 또 다른 실시양태에서, R^{11} 및 R^{18} 이 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{12} 가 H인 화학식 (Ia)의 화합물이다.

[0390] 또 다른 실시양태에서, p가 1이며, R^{27} 은 할로젠인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, p가 1이며, R^{27} 은 임의로 치환된 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 0이며, p가 1이며, R^{27} 은 할로젠인 화학식 (I)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 0이며, p가 1이며, R^{27} 은 임의로 치환된 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 1이며, R^{28} 은 할로젠인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 1이며, R^{28} 은 임의로 치환된 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, p가 0이며, q가 1이며, R^{28} 은 할로젠인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, p가 0이며, q가 1이며, R^{28} 은 임의로 치환된 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬인 화학식 (Ia)의 화합물이다.

[0391] 또 다른 실시양태에서, p가 0이며, q가 0인 화학식 (Ia)의 화합물이다.

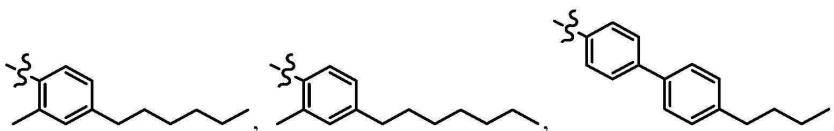
[0392] 또 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 가 각각 독립적으로 H 또는 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 가 각각 독립적으로 H인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 가 각각 독립적으로 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 이 H이며, R^2 가 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알

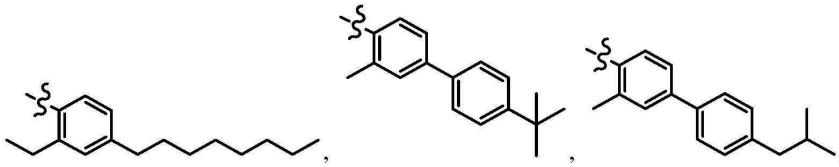
킬-NR²¹R²²인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²이며, R²가 H인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 -CH₂CH₂NH₂이며, R²가 H인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²이며, R²가 H인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R¹이 -CH₂CH₂NH₂이며, R²가 H인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (Ia)의 화합물이다.

[0393] 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 또는 2회 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 피리딘 또는 임의로 치환된 피리미딘인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 또는 2회 치환된 피리딘인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 또는 2회 치환된 피리미딘인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 치환된 피리미딘인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 메틸로 1회 또는 2회 치환된 피리딘인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 메틸로 1회 치환된 피리미딘인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 메틸로 2회 치환된 피리미딘인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 -O-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 -N(H)-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 결합인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 -(C₁-C₈)알킬로 1회 또는 2회 치환된 페닐인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 n-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 n-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 이소부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 t-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 -(C₃-C₇)시클로알킬인 화학식 (Ia)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 할로젠인 화학식 (Ia)의 화합물이다.

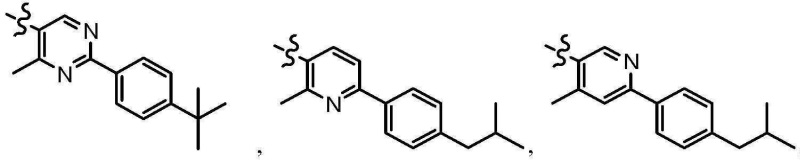
[0394] 또 다른 실시양태에서, -X-Y-Z가

[0395]

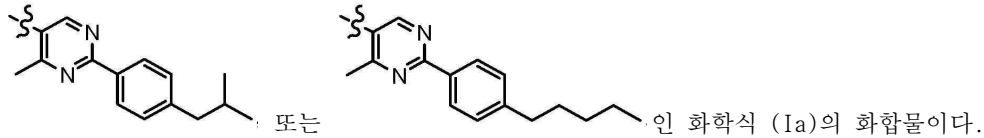




[0396]

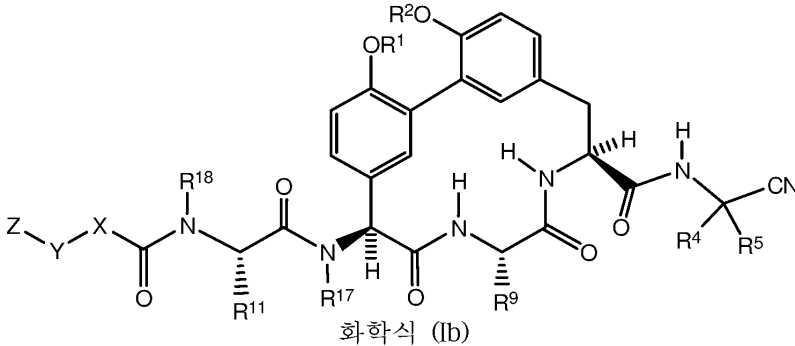


[0397]



[0398]

[0399] 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 (Ib)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다:



[0400]

[0401] 상기 식에서,

[0402] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, $-CH_2CH$ (헤테로시클로알킬)CH₂NH₂, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²³)C(O)(C_{1-C6})알킬NR²¹R²² 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)N(R²³)(C_{1-C6})알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0403] R^4 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OH, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이며;

[0404] R^5 는 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^4 및 R^5 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성하며;

[0405] R^9 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬 또는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬이며;

[0406] R^{11} 은 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬-CO₂H, $-(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)-(C_{1-C6})알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)CH=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이거나; 또는 R^{11} 및 R^{18} 이 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

- [0407] R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²²이며;
- [0408] X는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 아릴- 또는 $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-이며;
- [0409] Y는 결합, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O(C_6-C_{10})$ 아릴-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-S(C_1-C_6)$ 알킬-, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 $-C(O)N(R^{24})$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})C(O)$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})SO_2$ 아릴-, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0410] Z는 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0411] 각각의 R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CO₂H, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(R^{31})_2$ 또는 $-SO_2N(R^{31})_2$ 이거나; 또는 R^{21} 및 R^{22} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0412] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 2개의 R^{31} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0413] 각각의 R^{23} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0414] 각각의 R^{24} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0415] 각각의 R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^{25} 및 R^{26} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.
- [0416] 한 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_3$ 인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_3$ 인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 시클로프로필인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_2OH$ 인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²²인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 H인 화학식 (Ib)의 화합물이다.
- [0417] 또 다른 실시양태에서, R^{18} 이 H인 화학식 (Ib)의 화합물이다.
- [0418] 또 다른 실시양태에서, R^5 가 H인 화학식 (Ib)의 화합물이다.

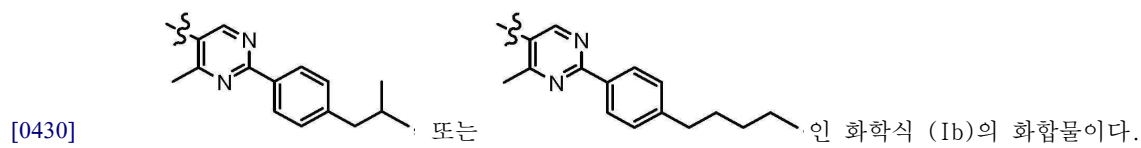
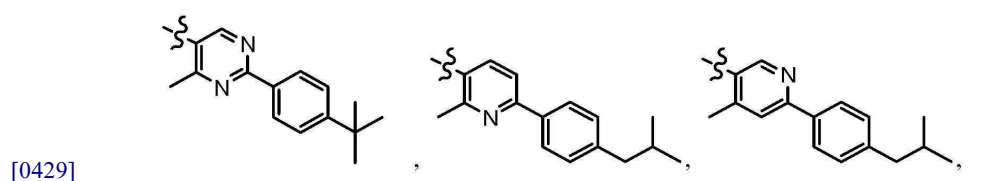
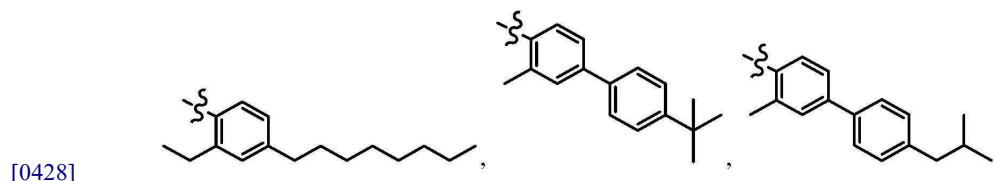
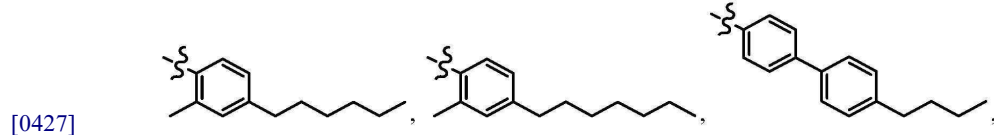
- [0419] 또 다른 실시양태에서, R⁴가 H인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -CH₃인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -CH₂CH₃인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -(C₁-C₆)알킬-OH인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -CH₂OH인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -(C₃-C₆)시클로알킬인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 시클로프로필인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -C(O)NH₂인 화학식 (Ib)의 화합물이다.
- [0420] 또 다른 실시양태에서, R⁴ 및 R⁵ 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자가 시클로프로필 고리를 형성하는 것인 화학식 (Ib)의 화합물이다.
- [0421] 또 다른 실시양태에서, R⁹가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁹가 -CH₃인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁹가 -CH₂CH₃인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁹가 -(C₁-C₆)할로알킬인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁹가 -CH₂F인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁹가 -CHF₂인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁹가 -(C₃-C₆)시클로알킬인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁹가 시클로프로필인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁹가 H인 화학식 (Ib)의 화합물이다.
- [0422] 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₃인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-OR²³인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂OH인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CH₂OH인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-NH₂인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂NH₂인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-CN인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CN인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-C(O)NR²⁵R²⁶인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂C(O)NH₂인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CH₂C(O)NH₂인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-헤테로아릴인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 H인 화학식 (Ib)의 화합물이다.
- [0423] 또 다른 실시양태에서, R¹¹ 및 R¹⁸이 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하는 화학식 것인 (Ib)의 화합물이다.
- [0424] 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 H인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (Ib)의 화합물이다.

립적으로 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 이 H이며, R^2 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 이며, R^2 가 H인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 이 H이며, R^2 가 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 이 $-CH_2CH_2NH_2$ 이며, R^2 가 H인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 가 각각 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^1 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 이며, R^2 가 H인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^1 이 $-CH_2CH_2NH_2$ 이며, R^2 가 H인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^1 이 H이며, R^2 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^1 이 H이며, R^2 가 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (Ib)의 화합물이다.

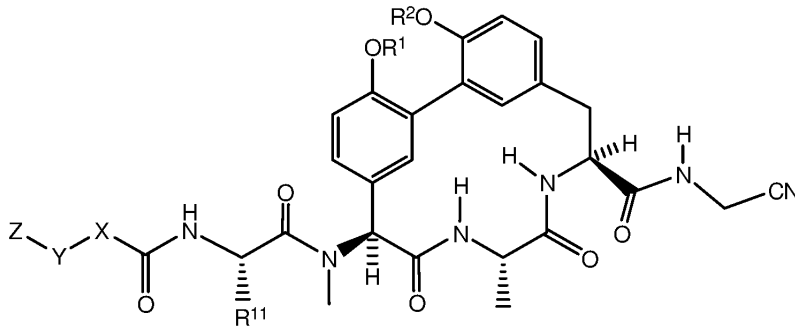
[0425]

또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 1회 또는 2회 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 1회 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 피리딘 또는 임의로 치환된 피리미딘인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 1회 또는 2회 치환된 피리딘인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 1회 치환된 피리딘인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 메틸로 1회 또는 2회 치환된 피리딘인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 1회 또는 2회 치환된 피리미딘인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 1회 치환된 피리미딘인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 메틸로 1회 치환된 피리딘인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 메틸로 1회 치환된 피리미딘인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 메틸로 2회 치환된 피리미딘인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 $-N(H)-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 결합인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 $-(C_1-C_8)$ 알킬로 1회 또는 2회 치환된 페닐인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 n-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 n-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 이소부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 t-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬인 화학식 (Ib)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 할로젠인 화학식 (Ib)의 화합물이다.

[0426] 또 다른 실시양태에서, -X-Y-Z가



[0431] 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 (Ic)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다:



화학식 (Ic)

[0432]

[0433] 상기 식에서,

[0434] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, $-CH_2CH$ (헤테로시클로알킬) CH_2NH_2 , $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)알킬NR²¹R²² 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0435] R^{11} 은 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬-CO₂H, $-(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)-(C₁-C₆)알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)CH=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이며;

[0436] X는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 아릴- 또는 $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-이며;

[0437] Y는 결합, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O(C_6-C_{10})$ 아릴-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-S(C_1-C_6)$ 알킬-, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 $-C(O)N(R^{24})$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})C(O)$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})SO_2$ 아릴-, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0438] Z는 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0439] 각각의 R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- CO_2H , $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(R^{31})_2$ 또는 $-SO_2N(R^{31})_2$ 이거나; 또는 R^{21} 및 R^{22} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0440] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 2개의 R^{31} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0441] 각각의 R^{23} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0442] 각각의 R^{24} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0443] 각각의 R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^{25} 및 R^{26} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

[0444] 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-CH_3$ 인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- OR^{23} 인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-CH_2OH$ 인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-CH_2CH_2OH$ 인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- NH_2 인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- CN 인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-CH_2CN$ 인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-CH_2C(O)NH_2$ 인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다

른 실시양태에서, R¹¹이 H인 화학식 (Ic)의 화합물이다.

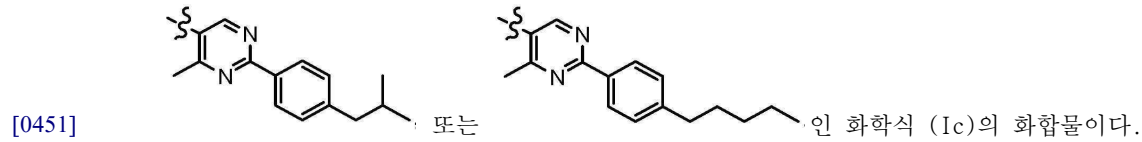
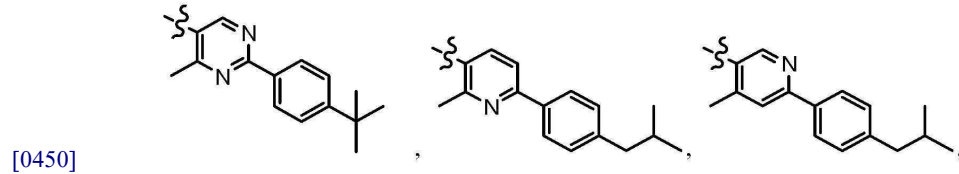
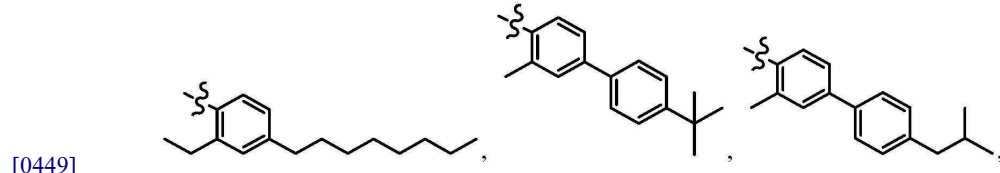
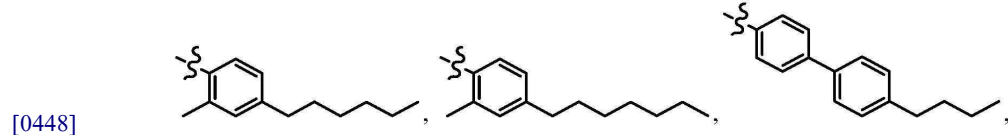
[0445]

또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 H인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²이며, R²가 H인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 -CH₂CH₂NH₂이며, R²가 H인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²이며, R²가 H인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R¹이 -CH₂CH₂NH₂이며, R²가 H인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (Ic)의 화합물이다.

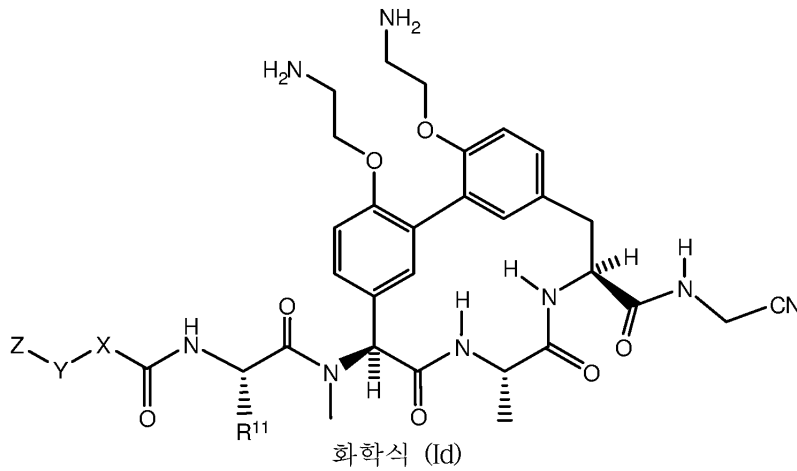
[0446]

또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 또는 2회 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 피리딘 또는 임의로 치환된 피리미딘인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 또는 2회 치환된 피리딘인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 치환된 피리딘인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 메틸로 1회 또는 2회 치환된 피리딘인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 -(C₁-C₆)알킬로 1회 또는 2회 치환된 피리미딘인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 메틸로 1회 또는 2회 치환된 피리미딘인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 메틸로 1회 치환된 피리미딘인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 메틸로 1회 치환된 피리미딘인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 메틸로 2회 치환된 피리미딘인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 -O-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 -N(H)-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 결합인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 -(C₁-C₈)알킬로 1회 또는 2회 치환된 페닐인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 n-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 n-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 이소부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 t-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 -(C₃-C₇)시클로알킬인 화학식 (Ic)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 할로겐인 화학식 (Ic)의 화합물이다.

[0447] 또 다른 실시양태에서, -X-Y-Z가



[0452] 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 (Id)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그이다:



[0454] 상기 식에서,

[0455] R¹¹은 -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂ 또는 -CH₂CH₂CH₂NH₂이며;

[0456] X는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-, -(C₂-C₆)알케닐-, -(C₂-C₆)알키닐, -(C₃-C₇)시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, -O-(C₁-C₆)알킬-, -N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, -N(R²⁴)(C₆-C₁₀)아릴- 또는 -SO₂(C₁-C₆)알킬-이며;

[0457] Y는 결합, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-, -(C₂-C₆)알케닐-, -(C₂-C₆)알키닐, -(C₁-C₆)알킬-N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, -O-(C₁-C₆)알킬-, -O(C₆-C₁₀)아릴-, -N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, -N(R²⁴)SO₂(C₁-C₆)알킬-, -N(R²⁴)C(O)(C₁-C₆)알킬-, -C(O)(C₁-C₆)알킬-, -S(C₁-C₆)알킬-, -SO₂(C₁-C₆)알킬-, -C(O)NH(C₁-C₆)알킬-, -(C₃-C₇)시클로알킬-, 임의로 치환

된 $-C(O)N(R^{24})$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})C(O)$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})SO_2$ 아릴-, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0458] Z는 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

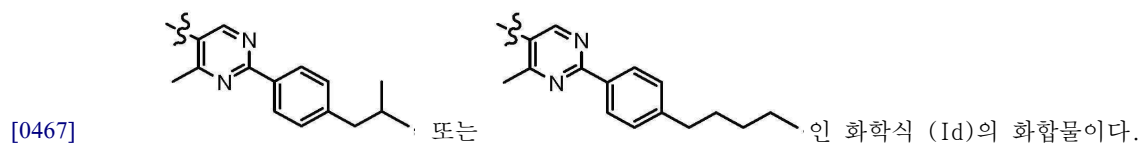
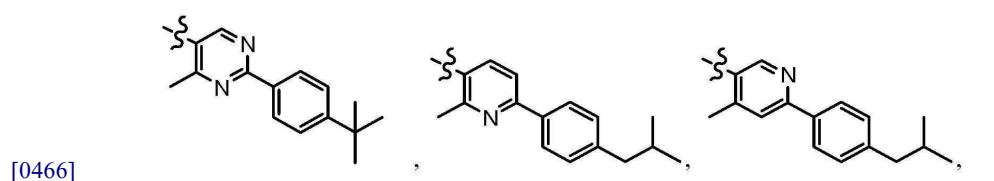
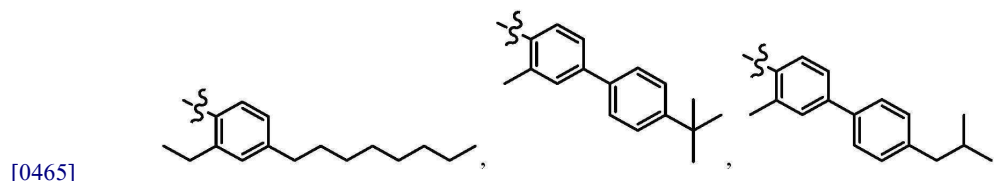
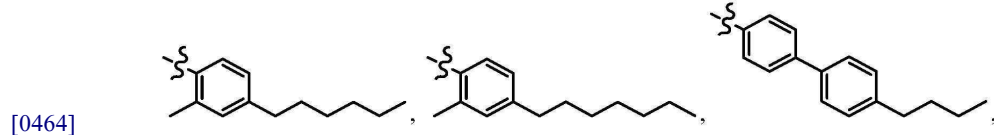
[0459] 각각의 R^{24} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0460] R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^{25} 및 R^{26} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

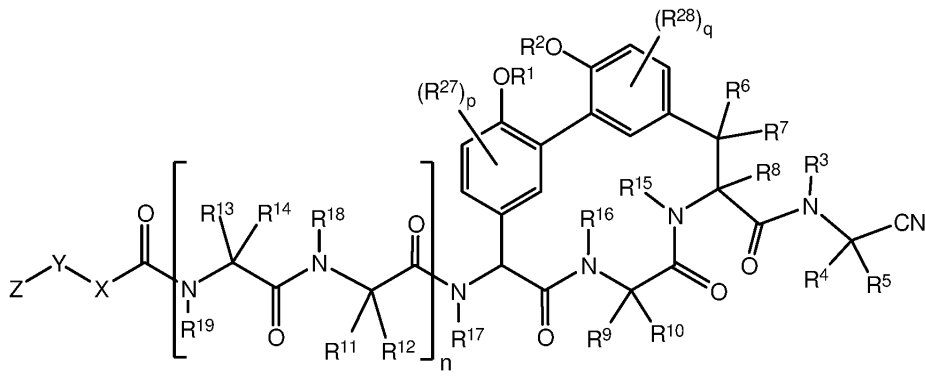
[0461] 한 실시양태에서, R^{11} 이 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (Id)의 화합물이다.

[0462] 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 1회 또는 2회 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 1회 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 피리딘 또는 임의로 치환된 피리미딘인 화학식 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 1회 또는 2회 치환된 피리딘인 화학식 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 1회 치환된 피리딘인 화학식 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 메틸로 1회 또는 2회 치환된 피리딘인 화학식 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 1회 또는 2회 치환된 피리미딘인 화학식 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 비치환되거나 또는 메틸로 1회 또는 2회 치환된 피리미딘인 화학식 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 메틸로 1회 치환된 피리미딘인 화학식 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, X가 메틸로 2회 치환된 피리미딘인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 $-N(H)-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 결합인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 $-(C_1-C_8)$ 알킬로 1회 또는 2회 치환된 페닐인 화학식 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 n-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 n-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 이소부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (Id)의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, Z가 t-부틸로 1회 치환된 페닐인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬인 화학식 (Id)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 할로겐인 화학식 (Id)의 화합물이다.

[0463] 또 다른 실시양태에서, -X-Y-Z가



[0468] 또 다른 구체예에서, 본원에는 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 기재되어 있다:



화학식 (II)

- [0469] .
- [0470] 상기 식에서,
- [0471] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)알킬-OR²³, -CH₂CH(OH)CH₂NH₂, -CH₂CH(헤테로시클로알킬)CH₂NH₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)N(H)CH₂CN, -(C₁-C₆)알킬-C(O)OR²³, -(C₁-C₆)알킬-NR^{21,22}, -(C₁-C₆)알킬-C(O)NR^{25,26}, -(C₁-C₆)알킬-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)알킬NR^{21,22} 또는 -(C₁-C₆)알킬-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;
- [0472] R³은 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이며;
- [0473] R⁴는 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)알킬-OH, -(C₃-C₆)시클로알킬 또는 -C(O)NH₂이거나; 또는 R³ 및 R⁴는 합하여 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0474] R⁵는 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이거나; 또는 R⁴ 및 R⁵ 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성

하며;

- [0475] R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0476] R^9 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬 또는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬이며;
- [0477] R^{10} 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0478] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬-CO₂H, $-(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)-(C₁-C₆)알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)CH=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이거나; 또는 R^{11} 및 R^{18} 은 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{12} 는 H이며;
- [0479] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이거나; 또는 R^{13} 및 R^{19} 는 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{14} 는 H이며;
- [0480] R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²²이며;
- [0481] X는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 아릴- 또는 $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-이며;
- [0482] Y는 결합, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O(C_6-C_{10})$ 아릴-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-S(C_1-C_6)$ 알킬-, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 $-C(O)N(R^{24})$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})C(O)$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})SO_2$ 아릴-, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0483] Z는 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0484] 각각의 R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CO₂H, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(R^{31})_2$ 또는 $-SO_2N(R^{31})_2$ 이거나; 또는 R^{21} 및 R^{22} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0485] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 2개의 R^{31} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

- [0486] 각각의 R^{23} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0487] 각각의 R^{24} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0488] 각각의 R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^{25} 및 R^{26} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0489] 각각의 R^{27} 은 독립적으로 할로젠, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬이며;
- [0490] 각각의 R^{28} 은 독립적으로 할로젠, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬이며;
- [0491] n은 0 또는 1이며;
- [0492] p는 0, 1 또는 2이며;
- [0493] q는 0, 1 또는 2이다.
- [0494] 한 실시양태에서, n이 0인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, n이 1인 화학식 (II)의 화합물이다.
- [0495] 또 다른 실시양태에서, R^6 , R^7 및 R^8 이 H인 화학식 (II)의 화합물이다.
- [0496] 또 다른 실시양태에서, R^{15} 및 R^{16} 이 H인 화학식 (II)의 화합물이다.
- [0497] 한 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_3$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_3$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 시클로프로필인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)OR^{23}$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_2OH$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 H인 화학식 (II)의 화합물이다.
- [0498] 또 다른 실시양태에서, R^{18} 이 H인 화학식 (II)의 화합물이다.
- [0499] 또 다른 실시양태에서, R^{19} 가 H인 화학식 (II)의 화합물이다.
- [0500] 또 다른 실시양태에서, R^3 이 H인 화학식 (II)의 화합물이다.
- [0501] 또 다른 실시양태에서, R^5 가 H인 화학식 (II)의 화합물이다.
- [0502] 또 다른 실시양태에서, R^4 가 H인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-CH_3$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-CH_2CH_3$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬-OH인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-CH_2OH$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 시클로프로필인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-C(O)NH_2$ 인 화학식 (II)의 화합물이다.

- [0503] 또 다른 실시양태에서, R^3 , R^4 및 R^5 가 H인 화학식 (II)의 화합물이다.
- [0504] 또 다른 실시양태에서, R^4 및 R^5 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자가 시클로프로필 고리를 형성하는 것인 화학식 (II)의 화합물이다.
- [0505] 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H인 화학식 (II)의 화합물이다.
- [0506] 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-CH_3$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-CH_2CH_3$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-(C_1-C_6)$ 할로알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-CH_2F$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-CHF_2$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 시클로프로필인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 이 H이며, R^9 가 H인 화학식 (II)의 화합물이다.
- [0507] 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H인 화학식 (II)의 화합물이다.
- [0508] 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_3$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2OH$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2CH_2OH$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²²인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NH₂인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2CN$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2C(O)NH_2$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 가 H이며, R^{11} 이 H인 화학식 (II)의 화합물이다.
- [0509] 또 다른 실시양태에서, R^{11} 및 R^{18} 이 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{12} 가 H인 화학식 (II)의 화합물이다.
- [0510] 또 다른 실시양태에서, R^{14} 가 H인 화학식 (II)의 화합물이다.
- [0511] 또 다른 실시양태에서, R^{14} 가 H이며, R^{13} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{14}

가 H이며, R¹³이 -CH₃인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-OR²³인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂OH인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂CH₂OH인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-NH₂인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂NH₂인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-CN인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂CN인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-C(O)NR²⁵R²⁶인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂C(O)NH₂인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂CH₂C(O)NH₂인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-헥테로아릴인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 H인 화학식 (II)의 화합물이다.

[0512] 또 다른 실시양태에서, R¹³ 및 R¹⁹가 합하여 임의로 치환된 헥테로시클로알킬 고리를 형성하며, R¹⁴가 H인 화학식 (II)의 화합물이다.

[0513] 또 다른 실시양태에서, p가 1이며, R²⁷은 할로젠인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, p가 1이며, R²⁷은 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 0이며, p가 1이며, R²⁷은 할로젠인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 0이며, p가 1이며, R²⁷은 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 1이며, R²⁸은 할로젠인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 1이며, R²⁸은 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, p가 0이며, q가 1이며, R²⁸은 할로젠인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, p가 0이며, q가 1이며, R²⁸은 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II)의 화합물이다.

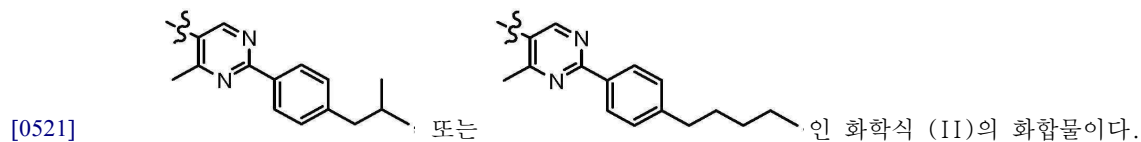
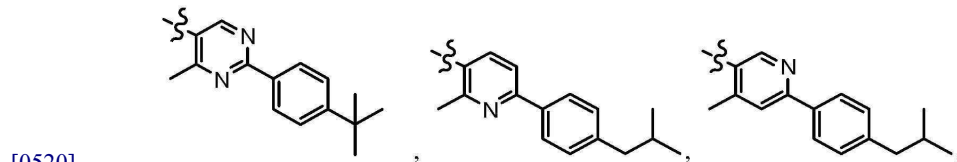
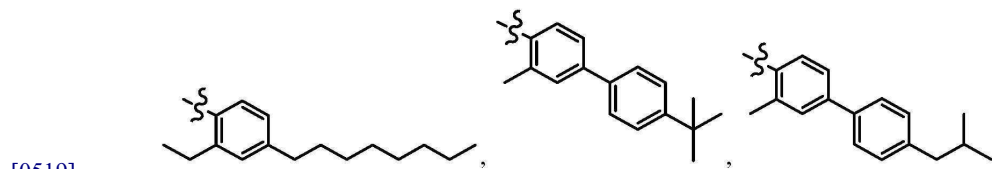
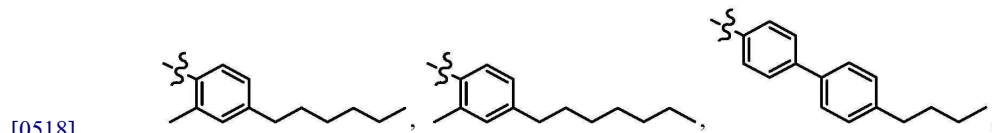
[0514] 또 다른 실시양태에서, p가 0이며, q가 0인 화학식 (II)의 화합물이다.

[0515] 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 H인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²이며, R²가 H인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 -CH₂CH₂NH₂이며, R²가 H인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (II)의 화합물이다.

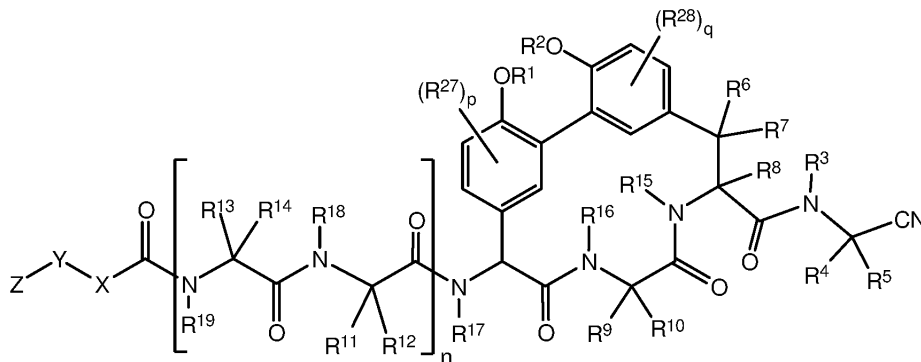
[0516] 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의

로 치환된 페닐인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 피리딘 또는 임의로 치환된 피리미딘인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 $-N(H)-(C_1-C_6)$ 알킬-인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 결합인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬인 화학식 (II)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 할로겐인 화학식 (II)의 화합물이다.

[0517] 또 다른 실시양태에서, $-X-Y-Z$ 가



[0522] 또 다른 구체예에서, 본원에는 하기 화학식 (II')의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 기재되어 있다:



화학식 (II')

[0523]

- [0524] 상기 식에서,
- [0525] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, $-CH_2CH$ (헤테로시클로알킬)CH₂NH₂, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)알킬NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₆)헤테로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;
- [0526] R^3 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0527] R^4 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OH, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 합하여 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0528] R^5 는 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^4 및 R^5 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성하며;
- [0529] R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0530] R^9 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬 또는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬이며;
- [0531] R^{10} 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0532] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬-CO₂H, $-(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)-(C₁-C₆)알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)CH=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(NH₂)=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)SO₂NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 은 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{12} 는 H이며;
- [0533] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이거나; 또는 R^{13} 및 R^{14} 는 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{14} 는 H이며;
- [0534] R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²²이며;
- [0535] X는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 아릴- 또는 $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-이며;
- [0536] Y는 결합, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-,

-O-(C₁-C₆)알킬-, -O(C₆-C₁₀)아릴-, -N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, -N(R²⁴)SO₂(C₁-C₆)알킬-, -N(R²⁴)C(O)(C₁-C₆)알킬-, -C(O)(C₁-C₆)알킬-, -S(C₁-C₆)알킬-, -SO₂(C₁-C₆)알킬-, -C(O)NH(C₁-C₆)알킬-, -(C₃-C₇)시클로알킬-, 임의로 치환된 -C(O)N(R²⁴)아릴-, 임의로 치환된 -N(R²⁴)C(O)아릴-, 임의로 치환된 -N(R²⁴)SO₂아릴-, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0537] Z는 H, 할로젠, -NH₂, -CN, -CF₃, -(C₁-C₁₂)알킬, -(C₂-C₁₂)알케닐, -(C₂-C₁₂)알키닐, -C(O)NR²⁵R²⁶, -O-(C₁-C₁₂)알킬, -N(R²⁴)(C₁-C₁₂)알킬, -N(R²⁴)C(O)(C₁-C₁₂)알킬, 임의로 치환된 -(C₃-C₇)시클로알킬, -(C₁-C₆)알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0538] 각각의 R²¹ 및 R²²는 독립적으로 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)헤테로알킬, -(C₁-C₆)알킬-CO₂H, -C(O)(C₁-C₆)알킬, -C(O)N(R³¹)₂ 또는 -SO₂N(R³¹)₂이거나; 또는 R²¹ 및 R²² 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0539] 각각의 R³¹은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이거나; 또는 2개의 R³¹ 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0540] 각각의 R²³은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이며;

[0541] 각각의 R²⁴는 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이며;

[0542] 각각의 R²⁵ 및 R²⁶은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬이거나; 또는 R²⁵ 및 R²⁶ 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0543] 각각의 R²⁷은 독립적으로 할로젠, -NR²³R²⁴, -NC(O)R²³, -NC(O)NR²³R²⁴, 니트로, 히드록실, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)헤테로알킬, -(C₁-C₆)알콕시, -C(O)(C₁-C₆)알킬 또는 -S(O)₂(C₁-C₆)알킬이며;

[0544] 각각의 R²⁸은 독립적으로 할로젠, -NR²³R²⁴, -NC(O)R²³, -NC(O)NR²³R²⁴, 니트로, 히드록실, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)헤테로알킬, -(C₁-C₆)알콕시, -C(O)(C₁-C₆)알킬 또는 -S(O)₂(C₁-C₆)알킬이며;

[0545] n은 0 또는 1이며;

[0546] p는 0, 1 또는 2이며;

[0547] q는 0, 1 또는 2이다.

[0548] 한 실시양태에서, n이 0인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, n이 1인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0549] 또 다른 실시양태에서, R⁶, R⁷ 및 R⁸이 H인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0550] 또 다른 실시양태에서, R¹⁵ 및 R¹⁶이 H인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0551] 한 실시양태에서, R¹⁷이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 -CH₃인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 -CH₂CH₃인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 -(C₃-C₆)시클로알킬인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 시클로프로필인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 -(C₁-C₆)알킬-C(O)OR²³인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 -CH₂CH₂OH인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 -(C₁-

C₆알킬-NR²¹R²²인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 H인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0552] 또 다른 실시양태에서, R¹⁸이 H인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0553] 또 다른 실시양태에서, R¹⁹가 H인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0554] 또 다른 실시양태에서, R³이 H인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0555] 또 다른 실시양태에서, R⁵가 H인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0556] 또 다른 실시양태에서, R⁴가 H인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -CH₃인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -CH₂CH₃인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -(C₁-C₆)알킬-OH인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -CH₂OH인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -(C₃-C₆)시클로알킬인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 시클로프로필인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -C(O)NH₂인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0557] 또 다른 실시양태에서, R³, R⁴ 및 R⁵가 H인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0558] 또 다른 실시양태에서, R⁴ 및 R⁵ 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자가 시클로프로필 고리를 형성하는 것인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0559] 또 다른 실시양태에서, R¹⁰이 H인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0560] 또 다른 실시양태에서, R¹⁰이 H이며, R⁹가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰이 H이며, R⁹가 -CH₃인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰이 H이며, R⁹가 -CH₂CH₃인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰이 H이며, R⁹가 -(C₁-C₆)할로알킬인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰이 H이며, R⁹가 -CH₂F인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰이 H이며, R⁹가 -CHF₂인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰이 H이며, R⁹가 -(C₃-C₆)시클로알킬인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰이 H이며, R⁹가 시클로프로필인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰이 H이며, R⁹가 H인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0561] 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0562] 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -CH₃인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-OR²³인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂OH인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -CH₂CH₂OH인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-NH₂인 화학식 (II')의

화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -CH₂NH₂인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-CN인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -CH₂CN인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-C(O)NR²⁵R²⁶인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -CH₂C(O)NH₂인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -CH₂CH₂C(O)NH₂인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-헤테로아릴인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 H인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0563] 또 다른 실시양태에서, R¹¹ 및 R¹⁸이 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R¹²가 H인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0564] 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0565] 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₃인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-OR²³인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂OH인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂CH₂OH인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-NH₂인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂NH₂인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-CN인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂CN인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-C(O)NR²⁵R²⁶인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂C(O)NH₂인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂CH₂C(O)NH₂인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-헤테로아릴인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 H인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0566] 또 다른 실시양태에서, R¹³ 및 R¹⁹가 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R¹⁴가 H인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0567] 또 다른 실시양태에서, p가 1이며, R²⁷은 할로젠인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, p가 1이며, R²⁷은 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 0이며, p가 1

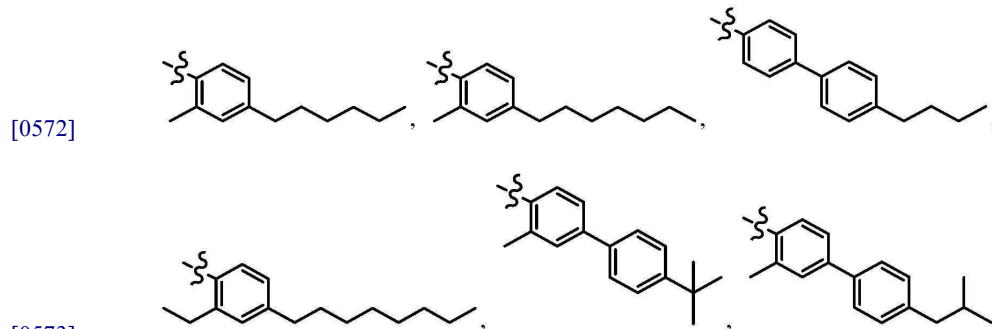
이며, R²⁷은 할로젠인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 0이며, p가 1이며, R²⁷은 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 1이며, R²⁸은 할로젠인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 1이며, R²⁸은 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, p가 0이며, q가 1이며, R²⁸은 할로젠인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, p가 0이며, q가 1이며, R²⁸은 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II')의 화합물이다.

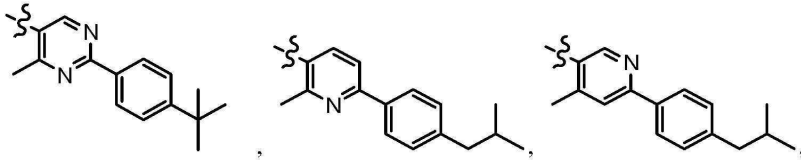
[0568] 또 다른 실시양태에서, p가 0이며, q가 0인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0569] 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 H인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²이며, R²가 H인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 -CH₂CH₂NH₂이며, R²가 H인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (II')의 화합물이다.

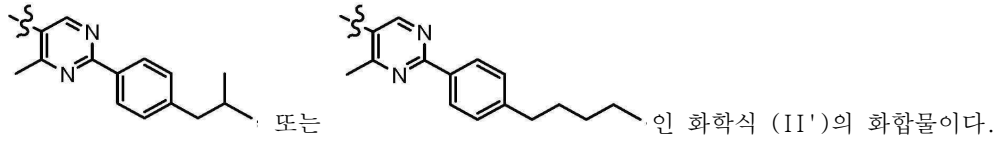
[0570] 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 피리딘 또는 임의로 치환된 피리미딘인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 -O-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 -N(H)-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 결합인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 -(C₃-C₇)시클로알킬인 화학식 (II')의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 할로젠인 화학식 (II')의 화합물이다.

[0571] 또 다른 실시양태에서, -X-Y-Z가



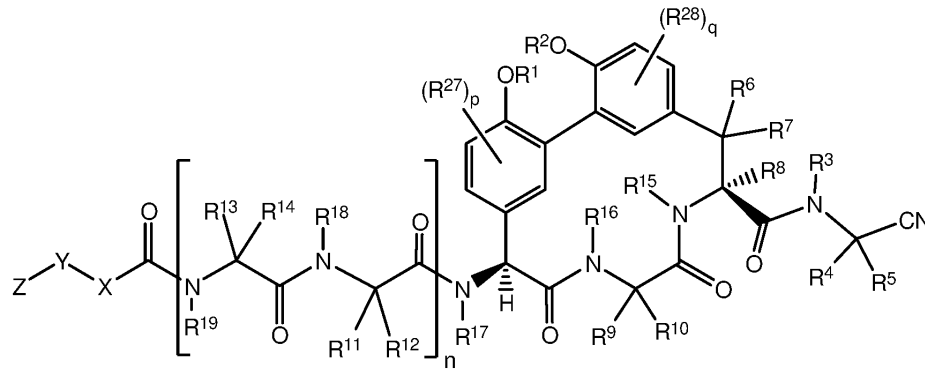


[0574]



[0575]

[0576] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 (IIa)의 구조를 갖는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 기재되어 있다:



화학식 (IIa)

[0577]

[0578] 상기 식에서,

[0579] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, $-CH_2CH$ (헤테로시클로알킬) CH_2NH_2 , $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)알킬NR²¹R²² 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0580] R^3 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0581] R^4 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OH, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 함하여 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0582] R^5 는 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^4 및 R^5 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성하며;

[0583] R^6 , R^7 및 R^8 는 각각 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0584] R^9 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬 또는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬이며;

[0585] R^{10} 은 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0586] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR²¹R²², $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬-CO₂H, $-(C_1-C_6)$ 알킬-S(O)-(C₁-C₆)알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)CH=NH, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임

의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이거나; 또는 R^{11} 및 R^{18} 은 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{12} 는 H이며;

[0587] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-SR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR^{21,22}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR^{25,26}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(H)C(NH)NH₂, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이거나; 또는 R^{13} 및 R^{19} 는 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R^{14} 는 H이며;

[0588] R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR^{21,22}이며;

[0589] X는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 아릴- 또는 $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-이며;

[0590] Y는 결합, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O(C_6-C_{10})$ 아릴-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-S(C_1-C_6)$ 알킬-, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 $-C(O)N(R^{24})$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})C(O)$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})SO_2$ 아릴-, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0591] Z는 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-C(O)NR^{25,26}$, $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0592] 각각의 R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CO₂H, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(R^{31})_2$ 또는 $-SO_2N(R^{31})_2$ 이거나; 또는 R^{21} 및 R^{22} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0593] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 2개의 R^{31} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0594] 각각의 R^{23} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0595] 각각의 R^{24} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;

[0596] 각각의 R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^{25} 및 R^{26} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0597] 각각의 R^{27} 은 독립적으로 할로젠, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬이며;

[0598] 각각의 R^{28} 은 독립적으로 할로젠, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬이며;

- [0599] n은 0 또는 1이며;
- [0600] p는 0, 1 또는 2이며;
- [0601] q는 0, 1 또는 2이다.
- [0602] 한 실시양태에서, n이 0인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, n이 1인 화학식 (IIa)의 화합물이다.
- [0603] 또 다른 실시양태에서, R⁶, R⁷ 및 R⁸이 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다.
- [0604] 또 다른 실시양태에서, R¹⁵ 및 R¹⁶이 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다.
- [0605] 한 실시양태에서, R¹⁷이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 -CH₃인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 -CH₂CH₃인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 -(C₃-C₆)시클로알킬인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 시클로프로필인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 -(C₁-C₆)알킬-C(O)OR²³인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 -CH₂CH₂OH인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁷이 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다.
- [0606] 또 다른 실시양태에서, R¹⁸이 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다.
- [0607] 또 다른 실시양태에서, R¹⁹가 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다.
- [0608] 또 다른 실시양태에서, R³이 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다.
- [0609] 또 다른 실시양태에서, R⁵가 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다.
- [0610] 또 다른 실시양태에서, R⁴가 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -CH₃인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -CH₂CH₃인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -(C₁-C₆)알킬-OH인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -CH₂OH인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -(C₃-C₆)시클로알킬인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 시클로프로필인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴가 -C(O)NH₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다.
- [0611] 또 다른 실시양태에서, R³, R⁴ 및 R⁵가 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다.
- [0612] 또 다른 실시양태에서, R⁴ 및 R⁵ 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자가 시클로프로필 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIa)의 화합물이다.
- [0613] 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다.
- [0614] 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 H이며, R⁹가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 H이며, R⁹가 -CH₃인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 H이며, R⁹가 -CH₂CH₃인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 H이며, R⁹가 -(C₁-C₆)할로알킬인 화학식 (IIa)의 화합물이다.

다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 H이며, R⁹가 -CH₂F인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 H이며, R⁹가 -CHF₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 H이며, R⁹가 -(C₃-C₆)시클로알킬인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 H이며, R⁹가 시클로프로필인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 H이며, R⁹가 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다.

[0615] 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다.

[0616] 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -CH₃인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-OR²³인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂OH인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -CH₂CH₂OH인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-NH₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -CH₂NH₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-CN인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -CH₂CN인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-C(O)NR²⁵R²⁶인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -CH₂C(O)NH₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -CH₂CH₂C(O)NH₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-헤테로아릴인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹²가 H이며, R¹¹이 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다.

[0617] 또 다른 실시양태에서, R¹¹ 및 R¹⁸이 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R¹²가 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다.

[0618] 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다.

[0619] 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₃인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-OR²³인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂OH인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂CH₂OH인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-NH₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂NH₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시

양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-CN인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂CN인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-C(O)NR²⁵R²⁶인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂C(O)NH₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -CH₂CH₂C(O)NH₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-헤테로아릴인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴가 H이며, R¹³이 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다.

[0620] 또 다른 실시양태에서, R¹³ 및 R¹⁹가 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R¹⁴가 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다.

[0621] 또 다른 실시양태에서, p가 1이며, R²⁷은 할로젠인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, p가 1이며, R²⁷은 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 0이며, p가 1이며, R²⁷은 할로젠인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 0이며, p가 1이며, R²⁷은 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 1이며, R²⁸은 할로젠인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, q가 1이며, R²⁸은 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, p가 0이며, q가 1이며, R²⁸은 할로젠인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, p가 0이며, q가 1이며, R²⁸은 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIa)의 화합물이다.

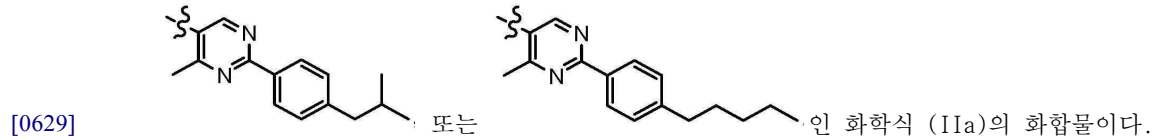
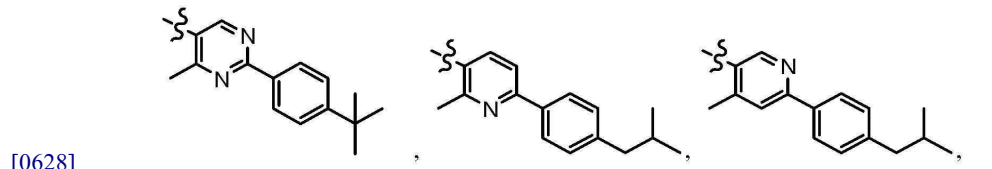
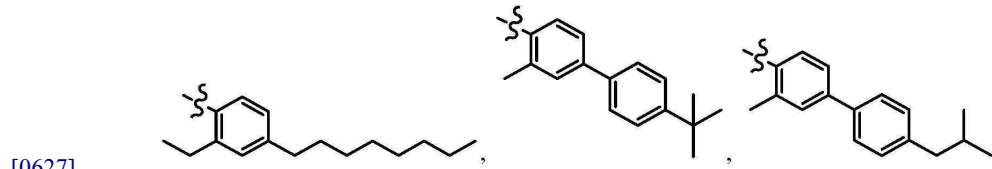
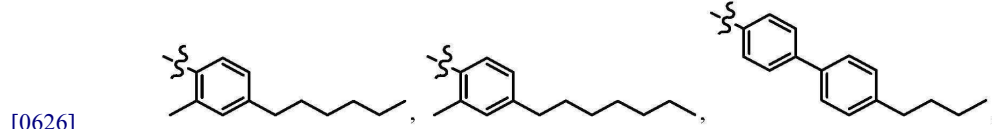
[0622] 또 다른 실시양태에서, p가 0이며, q가 0인 화학식 (IIa)의 화합물이다.

[0623] 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²이며, R²가 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 -CH₂CH₂NH₂이며, R²가 H인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIa)의 화합물이다.

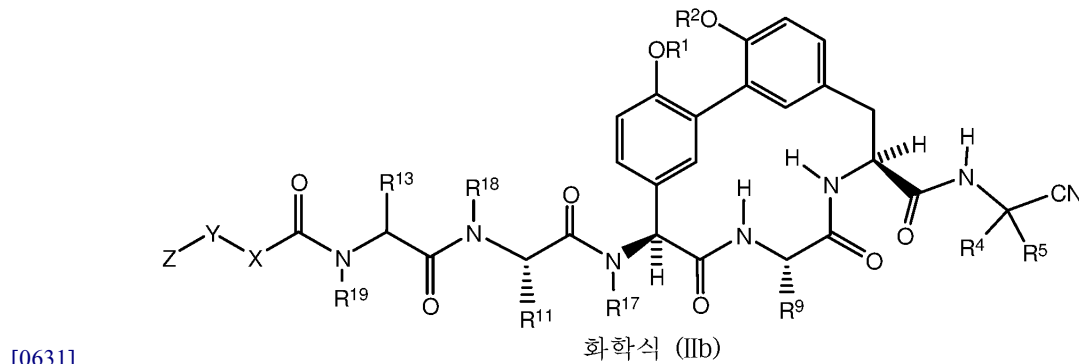
[0624] 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 피리딘 또는 임의로 치환된 피리미딘인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 -O-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 -N(H)-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 결합인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 아

릴인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 -(C₃-C₇)시클로알킬인 화학식 (IIa)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 할로젠인 화학식 (IIa)의 화합물이다.

[0625] 또 다른 실시양태에서, -X-Y-Z가



[0630] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 (IIb)의 구조를 갖는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 기재되어 있다:



[0632] 상기 식에서,

[0633] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)알킬-OR²³, -CH₂CH(OH)CH₂NH₂, -CH₂CH(헤테로시클로알킬)CH₂NH₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)N(H)CH₂CN, -(C₁-C₆)알킬-C(O)OR²³, -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²², -(C₁-C₆)알킬-C(O)NR²⁵R²⁶, -(C₁-C₆)알킬-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)알킬NR²¹R²² 또는 -(C₁-C₆)알킬-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0634] R⁴는 H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-C₆)알킬-OH, -(C₃-C₆)시클로알킬 또는 -C(O)NH₂이며;

[0635] R⁵는 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이거나; 또는 R⁴ 및 R⁵ 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성하며;

- [0636] R^9 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬 또는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬이며;
- [0637] R^{11} 은 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- OR^{23} , $-(C_1-C_6)$ 알킬- SR^{23} , $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)OR^{23}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)NR^{25}R^{26}$, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬- CO_2H , $-(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $N(H)CH=NH$, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $N(H)C(NH)NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $N(H)$ 헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이거나; 또는 R^{11} 및 R^{18} 이 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0638] R^{13} 은 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- OR^{23} , $-(C_1-C_6)$ 알킬- SR^{23} , $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)OR^{23}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)NR^{25}R^{26}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $N(H)C(NH)NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이거나; 또는 R^{13} 및 R^{19} 는 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0639] R^{17} , R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- OR^{23} , $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)OR^{23}$ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 이며;
- [0640] X는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 아릴- 또는 $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-이며;
- [0641] Y는 결합, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O(C_6-C_{10})$ 아릴-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-S(C_1-C_6)$ 알킬-, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 $-C(O)N(R^{24})$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})C(O)$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})SO_2$ 아릴-, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0642] Z는 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0643] 각각의 R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- CO_2H , $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(R^{31})_2$ 또는 $-SO_2N(R^{31})_2$ 이거나; 또는 R^{21} 및 R^{22} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0644] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 2개의 R^{31} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0645] 각각의 R^{23} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0646] 각각의 R^{24} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0647] 각각의 R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^{25} 및 R^{26} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

- [0648] 한 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_3$ 인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_3$ 인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 시클로프로필인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)OR^{23}$ 인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_2OH$ 인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 H인 화학식 (IIb)의 화합물이다.
- [0649] 또 다른 실시양태에서, R^{18} 이 H인 화학식 (IIb)의 화합물이다.
- [0650] 또 다른 실시양태에서, R^{19} 가 H인 화학식 (IIb)의 화합물이다.
- [0651] 또 다른 실시양태에서, R^5 는 H인 화학식 (IIb)의 화합물이다.
- [0652] 또 다른 실시양태에서, R^4 가 H인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-CH_3$ 인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-CH_2CH_3$ 인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬-OH인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-CH_2OH$ 인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 시클로프로필인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-C(O)NH_2$ 인 화학식 (IIb)의 화합물이다.
- [0653] 또 다른 실시양태에서, R^4 및 R^5 가 H인 화학식 (IIb)의 화합물이다.
- [0654] 또 다른 실시양태에서, R^4 및 R^5 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자가 시클로프로필 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIb)의 화합물이다.
- [0655] 또 다른 실시양태에서, R^9 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 가 $-CH_3$ 인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 가 $-CH_2CH_3$ 인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 가 $-(C_1-C_6)$ 할로알킬인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 가 $-CH_2F$ 인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 가 $-CHF_2$ 인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 가 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 가 시클로프로필인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 가 H인 화학식 (IIb)의 화합물이다.
- [0656] 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-CH_3$ 인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- OR^{23} 인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-CH_2OH$ 인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-CH_2CH_2OH$ 인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬-

NH₂인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂NH₂인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-CN인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CN인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-C(O)NR²⁵R²⁶인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂C(O)NH₂인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CH₂C(O)NH₂인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-헤테로아릴인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 H인 화학식 (IIb)의 화합물이다.

[0657] 또 다른 실시양태에서, R¹¹ 및 R¹⁸이 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R¹²가 H인 화학식 (IIb)의 화합물이다.

[0658] 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₃인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-OR²³인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₂OH인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₂CH₂OH인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-NH₂인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₂NH₂인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-CN인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₂CN인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-C(O)NR²⁵R²⁶인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₂C(O)NH₂인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₂CH₂C(O)NH₂인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-헤테로아릴인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 H인 화학식 (IIb)의 화합물이다.

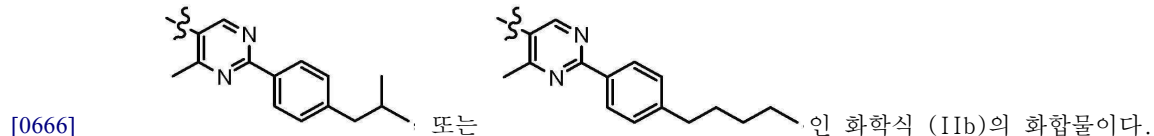
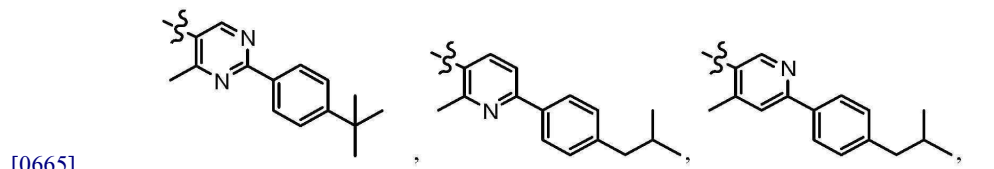
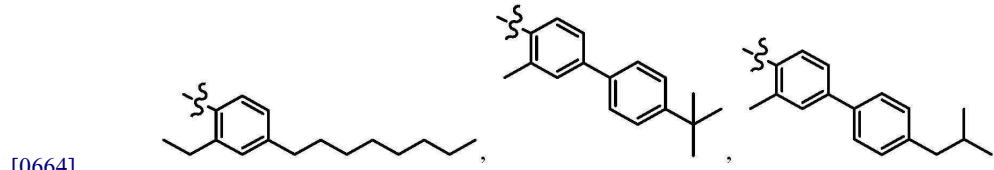
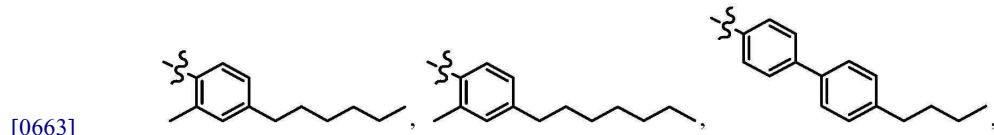
[0659] 또 다른 실시양태에서, R¹³ 및 R¹⁹가 합하여 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, R¹⁴가 H인 화학식 (IIb)의 화합물이다.

[0660] 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 H인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²이며, R²가 H인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 -CH₂CH₂NH₂이며, R²가 H인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서,

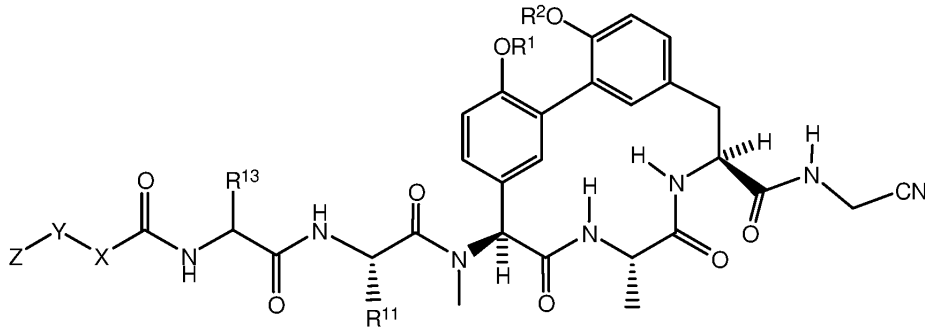
R¹ 및 R²가 각각 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIb)의 화합물이다.

[0661] 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 피리딘 또는 임의로 치환된 피리미딘인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 -O-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 -N(H)-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 결합인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 -(C₃-C₇)시클로알킬인 화학식 (IIb)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 할로젠인 화학식 (IIb)의 화합물이다.

[0662] 또 다른 실시양태에서, -X-Y-Z가



[0667] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 (IIc)의 구조를 갖는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 기재되어 있다:



화학식 (IIc)

[0668]

상기 식에서,

[0669]

[0670] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_2CH_2NH_2$ 이며;

[0671]

R^{11} 은 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- OR^{23} , $-(C_1-C_6)$ 알킬- SR^{23} , $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)OR^{23}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)NR^{25}R^{26}$, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬- CO_2H , $-(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $N(H)CH=NH$, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $N(H)C(NH)NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $N(H)$ 헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이며;

[0672]

R^{13} 은 H, $-NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- OR^{23} , $-(C_1-C_6)$ 알킬- SR^{23} , $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)OR^{23}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CN, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)NR^{25}R^{26}$, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $N(H)C(NH)NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로아릴이며;

[0673]

X는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 아릴- 또는 $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-이며;

[0674]

Y는 결합, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O(C_6-C_{10})$ 아릴-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-S(C_1-C_6)$ 알킬-, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 $-C(O)N(R^{24})$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})C(O)$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})SO_2$ 아릴-, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0675]

Z는 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0676]

각각의 R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- CO_2H , $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(R^{31})_2$ 또는 $-SO_2N(R^{31})_2$ 이거나; 또는 R^{21} 및 R^{22} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0677]

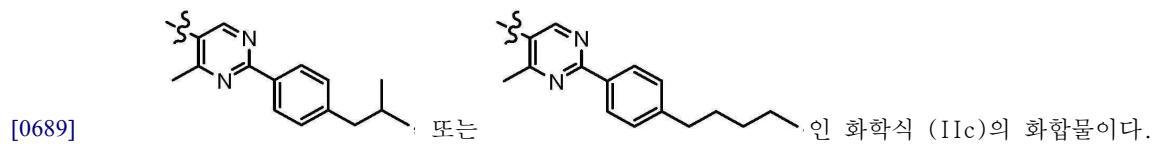
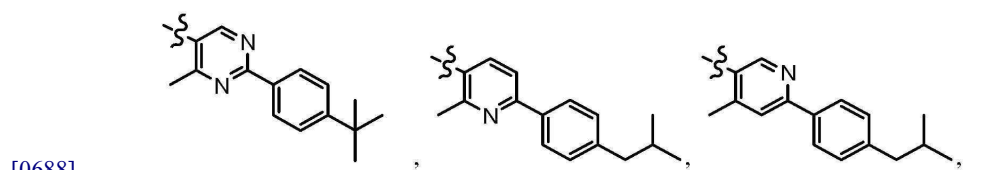
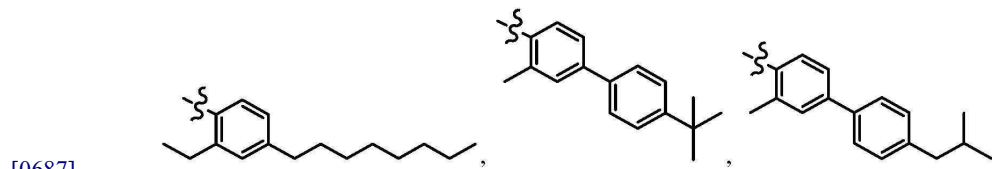
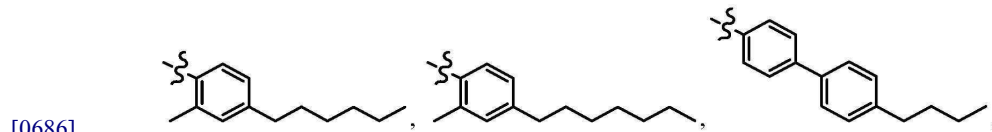
각각의 R^{31} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 2개의 R^{31} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

- [0678] 각각의 R²³은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이며;
- [0679] 각각의 R²⁴는 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₆)알킬이며;
- [0680] 각각의 R²⁵ 및 R²⁶은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬이거나; 또는 R²⁵ 및 R²⁶ 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.
- [0681] 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₃인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-OR²³인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂OH인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CH₂OH인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-NH₂인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂NH₂인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-CN인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CN인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-C(O)NR²⁵R²⁶인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂C(O)NH₂인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -CH₂CH₂C(O)NH₂인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 -(C₁-C₆)알킬-헤테로아릴인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹이 H인 화학식 (IIc)의 화합물이다.
- [0682] 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₃인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-OR²³인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₂OH인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₂CH₂OH인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-NH₂인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₂NH₂인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-CN인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₂CN인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-C(O)NR²⁵R²⁶인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₂C(O)NH₂인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -CH₂CH₂C(O)NH₂인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 -(C₁-C₆)알킬-헤테로아릴인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹³이 H인 화학식 (IIc)의 화합물이다.

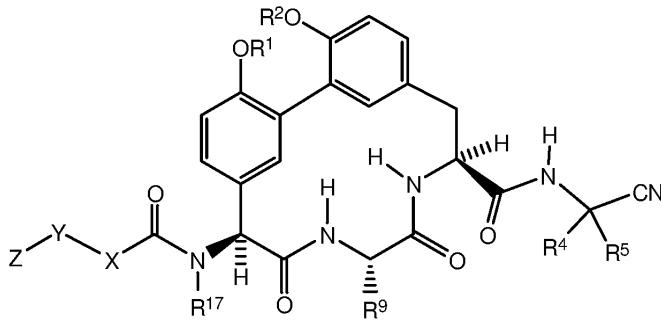
[0683] 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 H인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 -CH₂CH₂NH₂이며, R²가 H인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IIc)의 화합물이다.

[0684] 또 다른 실시양태에서, X는 임의로 치환된 아릴인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X는 임의로 치환된 페닐인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X는 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X는 임의로 치환된 피리딘 또는 임의로 치환된 피리미딘인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 -O-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 -N(H)-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 결합인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 -(C₃-C₇)시클로알킬인 화학식 (IIc)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 할로젠인 화학식 (IIc)의 화합물이다.

[0685] 또 다른 실시양태에서, X-Y-Z가



[0690] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 (IId)의 구조를 갖는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 기재되어 있다:



화학식 (II d)

[0691]

상기 식에서,

[0692]

[0693]

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, $-CH_2CH$ (헤테로시클로알킬) CH_2NH_2 , $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR^{21,22}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)NR^{25,26}, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)알킬NR^{21,22} 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0694]

R^4 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OH, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬 또는 $-C(O)NH_2$ 이며;

[0695]

R^5 는 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^4 및 R^5 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자는 시클로프로필 고리를 형성하며;

[0696]

R^9 는 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 할로알킬 또는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬이며;

[0697]

R^{17} 은 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-OR²³, $-(C_1-C_6)$ 알킬-C(O)OR²³ 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-NR^{21,22}이며;

[0698]

X는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 아릴- 또는 $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-이며;

[0699]

Y는 결합, 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_2-C_6)$ 알케닐-, $-(C_2-C_6)$ 알키닐-, $-(C_1-C_6)$ 알킬-N(R²⁴)(C₁-C₆)알킬-, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-O(C_6-C_{10})$ 아릴-, $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬-, $-S(C_1-C_6)$ 알킬-, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬-, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 $-C(O)N(R^{24})$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})C(O)$ 아릴-, 임의로 치환된 $-N(R^{24})SO_2$ 아릴-, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0700]

Z는 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-(C_2-C_{12})$ 알케닐, $-(C_2-C_{12})$ 알키닐, $-C(O)NR^{25,26}$, $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 알킬, $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 알킬, 임의로 치환된 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0701]

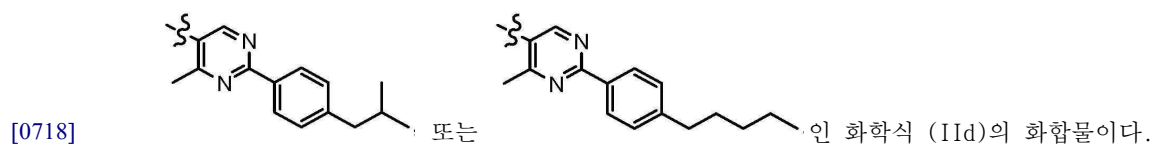
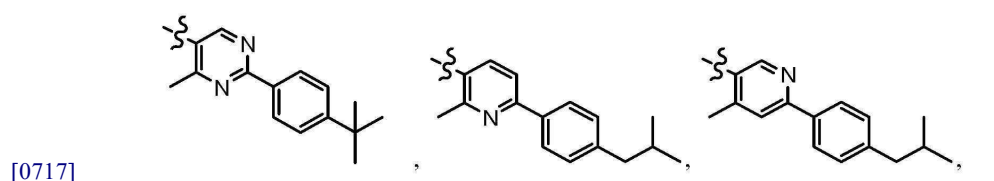
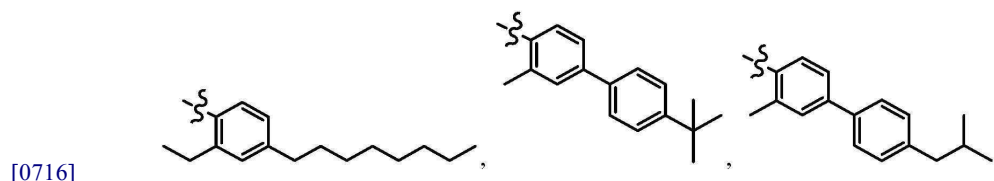
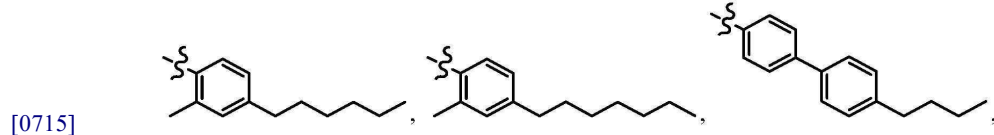
각각의 R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_6)$ 헤테로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬-CO₂H, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(R^{31})_2$ 또는 $-SO_2N(R^{31})_2$ 이거나; 또는 R^{21} 및 R^{22} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

- [0702] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 2개의 R^{31} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0703] 각각의 R^{23} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0704] 각각의 R^{24} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며;
- [0705] 각각의 R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나; 또는 R^{25} 및 R^{26} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.
- [0706] 한 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_3$ 인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_3$ 인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 시클로프로필인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $C(O)OR^{23}$ 인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_2OH$ 인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 $-CH_2CH_2NH_2$ 인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{17} 이 H인 화학식 (IIId)의 화합물이다.
- [0707] 또 다른 실시양태에서, R^5 는 H인 화학식 (IIId)의 화합물이다.
- [0708] 또 다른 실시양태에서, R^4 가 H인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-CH_3$ 인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-CH_2CH_3$ 인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬-OH인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-CH_2OH$ 인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 시클로프로필인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 가 $-C(O)NH_2$ 인 화학식 (IIId)의 화합물이다.
- [0709] 또 다른 실시양태에서, R^4 및 R^5 가 H인 화학식 (IIId)의 화합물이다.
- [0710] 또 다른 실시양태에서, R^4 및 R^5 및 이들이 연결되어 있는 탄소 원자가 시클로프로필 고리를 형성하는 것인 화학식 (IIId)의 화합물이다.
- [0711] 또 다른 실시양태에서, R^9 가 $-(C_1-C_6)$ 알킬인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 가 $-CH_3$ 인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 가 $-CH_2CH_3$ 인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 가 $-(C_1-C_6)$ 할로알킬인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 가 $-CHF_2$ 인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 가 $-CHF_2$ 인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 가 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 가 시클로프로필인 화학식 (IIId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^9 가 H인 화학식 (IIId)의 화합물이다.
- [0712] 또 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 가 각각 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 (IIId)의 화합물이다.

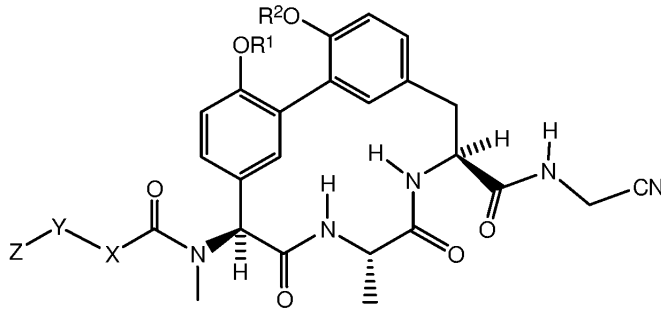
또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 H인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 -(C₁-C₆)알킬-NR²¹R²²이며, R²가 H인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 H이며, R²가 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹이 -CH₂CH₂NH₂이며, R²가 H인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²가 각각 -CH₂CH₂NH₂인 화학식 (IId)의 화합물이다.

[0713] 또 다른 실시양태에서, X는 임의로 치환된 아릴인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X는 임의로 치환된 페닐인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X는 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X는 임의로 치환된 피리딘 또는 임의로 치환된 피리미딘인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 -O-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 -N(H)-(C₁-C₆)알킬-인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 결합인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 -(C₃-C₇)시클로알킬인 화학식 (IId)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 할로겐인 화학식 (IId)의 화합물이다.

[0714] 또 다른 실시양태에서, -X-Y-Z가



[0719] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 (IIe)의 구조를 갖는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그가 기재되어 있다:

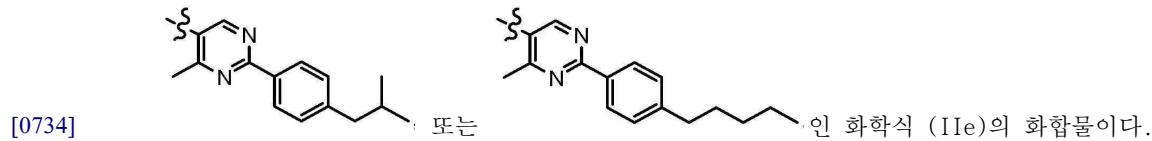
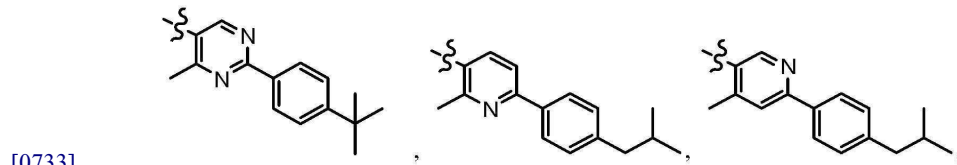
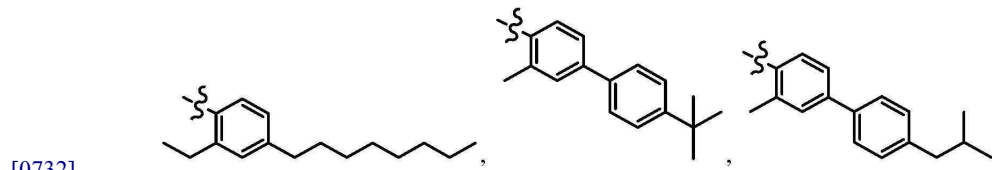
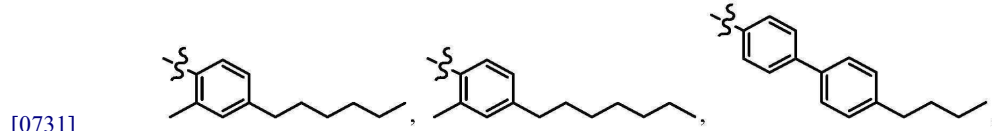


화학식 (IIe)

- [0720]
- [0721] 상기 식에서,
- [0722] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 이며;
- [0723] X는 임의로 치환된 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐-, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐-, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-, $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-, $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴- 또는 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-이며;
- [0724] Y는 결합, 임의로 치환된 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐-, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐-, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬- $\text{N}(\text{R}^{24})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-, $-\text{O}(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴-, $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-, $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-, $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 시클로알킬-, 임의로 치환된 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})$ 아릴-, 임의로 치환된 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})$ 아릴-, 임의로 치환된 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{SO}_2$ 아릴-, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0725] Z는 H, 할로젠, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 알킬-, $-(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ 알케닐-, $-(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ 알키닐-, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 알킬-, $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 알킬-, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 알킬-, 임의로 치환된 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 시클로알킬-, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0726] 각각의 R^{24} 는 독립적으로 H 또는 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬이며;
- [0727] R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬이거나; 또는 R^{25} 및 R^{26} 및 이들이 연결되어 있는 질소 원자는 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.
- [0728] 한 실시양태에서, R^1 및 R^2 가 각각 H인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 이 H이며, R^2 가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 이 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 이며, R^2 가 H인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 가 각각 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 인 화학식 (IIe)의 화합물이다.
- [0729] 또 다른 실시양태에서, X는 임의로 치환된 아릴인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X는 임의로 치환된 페닐인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X는 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X는 임의로 치환된 피리딘 또는 임의로 치환된 피리미딘인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, X는 임의로 치환된 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 임의로 치환된 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬-인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 $-\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-$

C₆알킬-인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Y가 결합인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 -(C₁-C₆)알킬인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 아릴인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 페닐인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 임의로 치환된 -(C₃-C₇)시클로알킬인 화학식 (IIe)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, Z가 할로젠인 화학식 (IIe)의 화합물이다.

[0730] 또 다른 실시양태에서, -X-Y-Z가



[0735] 또 다른 구체예에서, 임의의 전술한 화합물을 포함하는 수화물 또는 대사산물이다.

[0736] 또 다른 구체예에서, 임의의 전술한 화합물 및 약학적 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이다.

[0737] 또 다른 구체예에서, 환자에서 박테리아성 감염의 치료용 약제의 제조에서 본원에 기재된 화합물의 용도이다.

[0738] 또 다른 구체예에서, 상기 치료를 필요로 하는 포유동물에게 이로운 효과를 제공하기에 충분한 빈도로 그리고 기간 동안 항박테리아성 유효량의 임의의 전술한 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 상기 포유동물의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 포유동물은 아틸로마이신 A2를 사용한 치료에 대한 내성을 갖는 박테리아 관련 감염을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아성 감염의 원인이 되는 박테리아 종은 슈도모나스 아에루기노사, 슈도모나스 플루오레스센스, 슈도모나스 아시도보란스, 슈도모나스 알칼리게네스, 슈도모나스 푸티다, 스테노트로포모나스 말토필리아, 부르콜데리아 세파시아, 아에로모나스 히드로필리아, 에셰리치아 콜리, 시트로박터 프레운디이, 살모넬라 티피무리움, 살모넬라 티피, 살모넬라 파라티피, 살모넬라 엔테리티디스, 시겔라 디센테리아에, 시겔라 플렉스네리, 시겔라 손네이, 엔테로박터 클로아카에, 엔테로박터 아에로게네스, 클레브시엘라 뉴모니아에, 클레브시엘라 옥시토카, 세라티아 마르세스센스, 프란시엘라 툴라렌시스, 모르가넬라 모르가니이, 프로테우스 미라빌리스, 프로테우스 불가리스, 프로비덴시아 알칼리파시엔스, 프로비덴시아 레트게리, 프로비덴시아 스투아르티이, 아시네토박터 바우만니이, 아시네토박터 칼코아세티쿠스, 아시네토박터 하에몰리티쿠스, 예르시니아 엔테로콜리티카, 예르시니아 페스티스, 예르시니아 슈도튜베르쿨로시스, 예르시니아 인테르메디아, 보르데텔라 페르투스, 보르데텔라 파라페르투스, 보르데텔라 브론키셉티카, 하에모필루스 인플루엔자에, 하에모필루스 파라인플루엔자에, 하에모필루스 하에몰리티쿠스, 하에모필루스 파라하에몰리티쿠스, 하에모필루스 두크레이이, 파스테우렐라 물토시다, 파스테우렐라 하에몰리티카, 브란하멜라 카타랄리스, 헬리코박터 파이로리, 캄필로박터 페투스, 캄필로박터 제주니, 캄필로박터 콜리, 보렐리아 부르그도르페리, 비브리오 콜레라에, 비브리오 파라하에몰리티쿠스, 레지오넬라 뉴모필라, 리스테리아 모노시토게네스, 네이세리아 고노르호에아에, 네이세리아 메닝기티디스, 킨젤라, 모락셀라, 가르드네렐라 바기날리스, 박테로이데스 프라길리스, 박테로이데스 디

스타소니스, 박테로이데스 3452A 상동성 균, 박테로이데스 불가투스, 박테로이데스 오발루스, 박테로이데스 테타이오타오미크론, 박테로이데스 유니포르미스, 박테로이데스 에게르티이, 박테로이데스 스플란크니쿠스, 클로스트리디움 디피실레, 미코박테리움 투베르쿨로시스, 미코박테리움 아비움, 미코박테리움 인트라셀룰라레, 미코박테리움 레프라이에, 코리네박테리움 디프테리아에, 코리네박테리움 울세란스, 스트렙토코쿠스 뉴모니아에, 스트렙토코쿠스 아갈락티아에, 스트렙토코쿠스 피오게네스, 엔테로코쿠스 파에칼리스, 엔테로코쿠스 파에시움, 스타필로코쿠스 아우레우스, 스타필로코쿠스 에피테르미디스, 스타필로코쿠스 사프로피티쿠스, 스타필로코쿠스 인테르메디우스, 스타필로코쿠스 히이쿠스 아종 히이쿠스, 스타필로코쿠스 하에몰리티쿠스, 스타필로코쿠스 호미니스 또는 스타필로코쿠스 사카롤립티쿠스와 관련된 감염이다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아성 감염은 그램 음성균과 관련된 감염이다. 추가의 실시양태에서, 박테리아성 감염은 그램 양성균과 관련된 감염이다.

[0739] 추가의 실시양태에서, 상기 치료를 필요로 하는 포유동물에게 임의의 전술한 치료 방법에 대한 제2의 치료제를 투여하는 것을 포함하는 상기 포유동물의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 제2의 치료제는 SpsB 억제제가 아니다. 또 다른 실시양태에서, 제2의 치료제는 아미노글리코시드 항생제, 플루오로퀴놀론 항생제, β-락탐 항생제, 마크롤리드 항생제, 글리코펩티드 항생제, 리팜피신, 클로람페니콜, 플루오람페니콜, 콜리스틴, 무피로신, 바시트라신, 님토마이신 또는 리네졸리드이다.

[0740] 일부 실시양태에서, 치료적 또는 약리적 유효량의 1) β-락탐 항생제; 및 2) 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염; 및 3) 약학적 허용 가능한 담체의 조합을 투여하는 것을 포함하는, 환자, 바람직하게는 인간에서 박테리아성 감염의 치료 방법이다. β-락탐 항생제가 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물과 조합하여 사용되는 실시양태에서, β-락탐 항생제는 카르바페넴, 세팔로스포린, 세파마이신, 모노박탐 또는 페니실린일 수 있다. 본 발명의 방법에 유용한 예시의 카르바페넴 항생제는 에르타페넴, 이미페넴, 비아페넴 및 메로페넴을 포함한다. 본 발명의 방법에 유용한 예시의 세팔로스포린 항생제는 세프트비프롤, 세프타롤린, 세피프롬, 세포조프란, 세페핀, 세포탁심 및 세프트리아존을 포함한다. 본 발명의 방법에 유용한 예시의 페니실린 항생제는 암피실린, 아목사실린, 피페라실린, 옥사실린, 클록사실린, 메티실린 및 나프실린을 포함한다. 본 발명의 일부 실시양태에서, β-락탐은 β-락타마제 억제제와 함께 투여될 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 카르바페넴은 DHP 억제제, 예를 들면 실라스타틴과 함께 투여될 수 있다.

[0741] 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 및 β-락탐 항생제를 조합하여 사용하는 본 발명의 각종 실시양태에서, β-락탐 항생제 및 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물은 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 바람직하게는 β-락탐 항생제 및 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물은 함께 투여된다. 동시에 투여될 경우, β-락탐 항생제 및 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물은 동일한 제제로 또는 별도의 제제로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여될 때, β-락탐 또는 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물을 우선 투여할 수 있다. 제1의 화합물의 투여 후, 기타 화합물을 예를 들면 1 내지 60 분 이내에, 예를 들면 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 30 또는 60 분 이내에 투여한다. 본 발명의 한 구체예에서, β-락타마제 억제제의 사용시, 별도로 투여될 수 있거나 또는 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 및/또는 β-락탐 항생제와의 제제로 투여될 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서, DHP 억제제를 사용하여 카르바페넴의 안정성을 개선시킬 때, 별도로 투여될 수 있거나 또는 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 및/또는 카르바페넴과의 제제로 투여될 수 있다.

[0742] 추가로, 본원에는 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물, 약학적 허용 가능한 담체 및 임의로 β-락탐 항생제를 포함하는 약학 조성물이 기재되어 있다. 조합이 사용되는 실시양태에서, β-락탐 항생제 및 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물은 그들의 조합이 치료적 유효량을 구성하도록 하는 양으로 존재한다. 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물의 약효 증강 효과로 인하여, 조합에 존재하는 β-락탐 항생제의 양은 단독으로 사용된 β-락탐 항생제보다 적을 수 있다. 특정한 실시양태에서, 조성물은 β-락타마제 항생제를 더 포함한다.

[0743] 추가의 실시양태에서, β-락탐 항생제가 카르바페넴인 경우, 카르바페넴 항생제, DHP 억제제, 화학식 (I),

(I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물 및 약학적 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, β-락탐 항생제가 카르바페넴이며, 카르바페넴 항생제는 바람직하게는 에르타페넴, 이미페넴 및 메로페넴으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0744] 일부 실시양태에서, 박테리아성 감염의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 박테리아성 감염의 치료에 사용하기 위한 β-락탐 항생제를 포함한 하나 이상의 추가의 치료제와 조합된 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 박테리아성 감염의 치료를 위한 약제로서 사용하기 위한 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 박테리아성 감염의 치료를 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 박테리아성 감염의 치료를 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 β-락탐 항생제를 포함한 하나 이상의 추가의 치료제와 조합된 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이다.

[0745] 일부 실시양태에서, 본원에는 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이 약물-내성 균주, 예컨대 MRSA에서 항균제에 대한 감수성을 유도시켜 β-락탐 항균제의 활성을 향상시킬 수 있는 것으로 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물은 약물-민감성 균주에서 치료 효과에 대한 항균제 요구의 투여량을 감소시켜 β-락탐 항균제의 활성을 향상시킬 수 있다. 예를 들면, 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이 감수성 균주에서 항균제의 최소 억제 농도(MIC)(여기서 MIC는 성장을 완전하게 억제시킬 항균제의 최소 농도임)를 감소시켜 상기 치료가 투여된 항균제의 양을 감소시킬 수 있거나 (그리하여 항생제의 부작용을 감소시킬 수 있음) 또는 투여의 빈도를 감소시키는데 이로우 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물은 내성 부분-모집단을 갖는 비균질 박테리아 모집단에서 내성 부분-모집단의 출현을 방지하기 위한 항균제, 예컨대 카르바페넴의 활성을 향상시킬 수 있다.

[0746] 내성 균주의 증가되는 유행률에 의하여 그의 임상 효능이 제한되는 항균제의 활성을 향상시키기 위하여 강화제를 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에는 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물이 강화제로서 사용되며, 여기서 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) 또는 (IIe)의 화합물은 내성 박테리아를 수반한 감염의 유효한 치료를 허용하거나 또는 감염을 치료하는데 필요한 항균제의 양을 감소시키기 위하여 (동시에 또는 순차적으로) β-락탐 항생제와 함께 투여될 수 있는 것으로 기재되어 있다.

[0747] 한 실시양태에서, 본원에는 박테리아성 감염, 예컨대(단지 예로서) 다수의 공지된 항생제에 대하여 내성이 있는 중, 예컨대 메티실린-내성 S. 아우레우스(MRSA), 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 sp.(VRE), 다중약물-내성 E. 파에시움, 마크롤리드-내성 S. 아우레우스 및 S. 에피테르미디스 및 리네졸리드-내성 S. 아우레우스 및 E. 파에시움을 비롯한 S. 아우레우스, S. 뉴모니아에, E. 파에칼리스, E. 파에시움, B. 서브틸리스(subtilis) 및 E. 콜리의 다양한 균주의 치료에 유용한 항생제 활성을 나타내는 화합물이 기재되어 있다.

[0748] **메티실린-내성 스타필로코쿠스 아우레우스**

[0749] 구형 박테리아인 스타필로코쿠스 아우레우스(*S. aureus*)는 포도상구균 감염의 가장 흔한 원인이다. S. 아우레우스는 작은 피부 감염, 예컨대 여드름, 농가진, 종기, 연조직염 모낭염, 부스럼, 큰종기, 화상 피부 증후군, 농양, 생명을 위협하는 질환, 예컨대 폐렴, 수막염, 골수염 심내막염, 독성 쇼크 증후군 및 패혈증으로부터 다양한 질병을 야기하는 것으로 알려져 있다. 추가로, S. 아우레우스는 종종 수술후 상처 감염을 야기하는 병원 감염의 가장 흔한 원인 중 하나이다.

[0750] 메티실린은 1950년대 후반에 페니실린-내성 S. 아우레우스에 의하여 유발되는 감염을 치료하기 위하여 도입되었다. S. 아우레우스 분리물은 메티실린에 대한 내성을 습득하는 것으로 이전에 보고되었다(메티실린-내성 S. 아우레우스, MRSA). 메티실린 내성 유전자(mecA)는 민감성 균주에 존재하지 않는 메티실린-내성 페니실린-결합 단

백질을 인코딩한다. *mecA*는 이동성 유전 물질 위에서 스타필로코쿠스 카세트 염색체 *mec(SCCmec)*를 담지하며, 크기 및 유전자 조성이 상이한 4개의 형태가 기재되어 있다. 메티실린-내성 페니실린-결합 단백질은 β-락탐 항생제에 대한 내성을 허용하며, MRSA 감염 중에 그의 임상적 사용을 배제한다.

[0751] 한 구체예에서, 내성 박테리아를 갖는 대상체에게 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 박테리아는 그램 양성균이다. 또 다른 실시양태에서, 그램 양성균은 *S. 아우레우스*이다. 추가의 실시양태에서, *S. 아우레우스*는 β-락탐 항생제에 대하여 내성 또는 무반응성이다. 추가의 실시양태에서, β-락탐 항생제는 페니실린의 유형에 속한다. 추가의 실시양태에서, β-락탐 항생제는 메티실린이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 메티실린-내성 *S. 아우레우스* 박테리아를 갖는다. 한 실시양태에서, β-락탐 항생제는 플루클록사실린이다. 또 다른 실시양태에서, 디클록사실린-내성 박테리아를 갖는 대상체에게 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 디클록사실린에 대하여 무반응인, 디클록사실린-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이 기재된다. 또한, 본원에서는 메티실린-내성 박테리아를 갖는 대상체에게 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 메티실린-내성 박테리아를 갖는 것으로 결정되는 것인, 메티실린-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이 개시된다. 한 실시양태에서, 대상체는 메티실린-내성 박테리아에 대하여 스크리닝된다. 또 다른 실시양태에서, 대상체 스크리닝은 코 배양물을 통하여 실시된다. 추가의 실시양태에서, 메티실린-내성 박테리아는 대상체의 외비공(들)을 면봉으로 닦고, 박테리아를 분리시켜 검출된다. 또 다른 실시양태에서, 실시간 PCR 및/또는 정량적 PCR을 사용하여 대상체가 메티실린-내성 박테리아를 갖는지의 여부를 결정한다.

[0752] 한 실시양태에서, 1세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체에게 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 1세대 세팔로스포린에 대하여 무반응인, 1세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 박테리아는 1세대 세팔로스포린에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세파세트릴에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세파드록실에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세팔렉신에 대하여 내성을 갖는다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세팔로글리신에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세팔로늄에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세팔로리딘에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세팔로틴에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세파피린에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세파트리진에 대하여 내성을 갖는다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세파자플루르에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세파제돈에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세파졸린에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세프라딘에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세프록사딘에 대하여 내성을 갖는다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세프테졸에 대하여 내성을 갖는다.

[0753] 한 실시양태에서, 2세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체에게 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 2세대 세팔로스포린에 대하여 무반응인, 2세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 2세대 세팔로스포린에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세파클로르에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세포니시드에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프프로질에 대하여 내성을 갖는다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세푸록심에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세푸조남에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프메타졸에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세포테탄에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세폭시틴에 대하여 내성을 갖는다.

[0754] 한 실시양태에서, 3세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체에게 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic),

(Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 3세대 세팔로스포린에 대하여 무반응인, 3세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 3세대 세팔로스포린에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세프다칸에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프달록심에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프디니르에 대하여 내성을 갖는다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세프티도렌에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세픽심에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프메녹심에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세포디짐에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세포탁심에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세프피미졸에 대하여 내성을 갖는다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세프포독심에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프테람에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프티부텐에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세프티오푸르에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세프티올렌에 대하여 내성을 갖는다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세프티족심에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프트리악손에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세포페라존에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세프타지딤에 대하여 내성을 갖는다.

[0755] 한 실시양태에서, 4세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체에게 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 4세대 세팔로스포린에 대하여 무반응인, 4세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 4세대 세팔로스포린에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세프클리딘에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세페뎀에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세플루프레남에 대하여 내성을 갖는다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세포셀리스에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세포조프란에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프피롬에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프퀴놈에 대하여 무반응이다.

[0756] 한 실시양태에서, 카르바페넴-내성 박테리아를 갖는 대상체에게 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 카르바페넴에 대하여 무반응인, 카르바페넴-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 카르바페넴에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 이미페넴에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 메로페넴에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 에르타페넴에 대하여 내성을 갖는다. 한 실시양태에서, 박테리아는 파로페넴에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 도리페넴에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 파니페넴에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 비아페넴에 대하여 내성을 갖는다.

[0757] **반코마이신-중간체 및 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스**

[0758] 반코마이신-중간체 스타필로코쿠스 아우레우스 및 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스는 반코마이신 치료에 대하여 무반응인 항균제-내성 포도상구균의 특이성 유형이다. 반코마이신 MIC가 4-8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 인 S. 아우레우스 분리물은 반코마이신-중간체로서 분류되며, 반코마이신 MIC가 $\geq 16 \mu\text{g}/\text{ml}$ 인 분리물은 반코마이신-내성으로서 분류된다(미국 임상 검사 표준 협회/NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Sixteenth informational supplement. M100-S16. Wayne, PA:CLSI, 2006).

[0759] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "최소 억제 농도"(MIC)는 박테리아 분리물의 성장을 시험관내에서 억제하는데 필요한 항생제의 최저 농도를 지칭한다. 항생제의 MIC를 측정하기 위한 통상의 방법은 항생제의 계열 희석을 함유하는 수개의 시험관을 준비한 후, 관심의 박테리아 분리물과 함께 접종시킨다. 항생제의 MIC는 혼탁도를 나타내지 않는 최저 농도를 갖는 시험관으로부터 측정한다(성장 없음).

[0760] 한 구체예에서, 박테리아성 감염을 갖는 대상체에게 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하며, 박테리아성 감염

이 반코마이신-중간체 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아를 포함하는 것인, 박테리아성 감염을 갖는 상기 대상체의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 반코마이신-중간체 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 4 내지 약 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 반코마이신-중간체 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 반코마이신-중간체 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다. 추가의 실시양태에서, 반코마이신-중간체 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다. 추가의 실시양태에서, 반코마이신-중간체 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다. 한 실시양태에서, 반코마이신-중간체 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다.

[0761] 또 다른 구체예에서, 박테리아성 감염을 갖는 대상체에게 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하며, 박테리아성 감염은 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아를 포함하는 것인, 박테리아성 감염을 갖는 대상체의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 ≥ 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다. 추가의 실시양태에서, 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다.

[0762] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물에 의하여 치료되는 병태로는 심내막염, 골수염, 수막염, 피부 및 피부 구조 감염, 비뇨생식관 감염, 농양 및 괴사성 감염을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 병태, 예컨대(이에 한정되지 않음) 당뇨병성 족부 감염, 욕창 궤양, 화상 감염, 동물 또는 사람 교상 감염, 상승-괴사 괴저, 괴사 근막염, 장 장애물의 브리칭(breeching)과 관련된 복강내 감염, 장 장애물의 브리칭과 관련된 골반 감염, 흡인 폐렴 및 수술후 상처 감염을 치료하는데 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제시된 병태는 VISA 및/또는 VRSA의 존재에 의하여 야기되고, 이를 함유하거나 또는 초래한다.

[0763] **반코마이신-내성 엔테로코쿠스**

[0764] 엔테로코쿠스는 사람의 장 및 여성의 생식관에서 흔히 존재하는 박테리아이며, 흔히 환경에도 존재한다. 이들 박테리아는 종종 감염을 일으킨다. 일부 경우에서, 엔테로코쿠스는 반코마이신에 대하여 내성을 갖게 된다 (또한 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 또는 VRE로서 알려져 있다). 반코마이신에 대한 내성의 흔한 형태는 펩티도글리칸 전구체를 지시하여 D-Ala-D-Ala 대신에 D-Ala-D-Lac를 혼입하는 단백질을 인코딩하는 유전자 세트의 획득을 수반하는 엔테로코쿠스 균주에서 발생한다. 엔테로코쿠스에 의하여 나타난 반코마이신 내성의 상이한 유형 6종은 Van-A, Van-B, Van-C, Van-D, Van-E 및 Van-F이다. 일부 경우에서, Van-A VRE는 반코마이신 및 테이코플라닌 모두에 대하여 내성을 갖는 한편, 기타의 경우에서 Van-B VRE는 반코마이신에 대하여서는 내성을 갖지만, 테이코플라닌에 대하여서는 민감하며; 추가의 경우에서 Van-C는 반코마이신에 대하여 부분적으로 내성이 있으며, 테이코플라닌에 대하여서는 민감하다.

[0765] 한 구체예에서, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 갖는 대상체에게 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하며, 엔테로코쿠스는 반코마이신에 대한 내성이 발생한, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 갖는 대상체의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 대상체는 지속된 시간 동안 반코마이신으로 미리 처치하였다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 입원하였다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 약화된 면역계를 가지며, 예컨대 환자는 중환자실 또는 암 또는 이식 병동에 있다. 추가의 실시양태에서, 대상체는 외과적 처치, 예를 들면 복부 또는 흉부 수술을 겪었다. 추가의 실시양태에서, 대상체는 VRE로 콜로니를 형성하였다. 한 실시양태에서, 대상체는 감염이 발생한 의료 장비를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 의료 장비는 요도관 또는 중심 정맥(IV) 카테터이다.

[0766] 또 다른 실시양태에서, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 갖는 대상체에게 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하며, 엔테로코쿠스는 Van-A 내성을 갖는 것인, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 갖는 대상체의 치료 방법이 기재되어 있다.

[0767] 또 다른 실시양태에서, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 갖는 대상체에게 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하며, 엔테로코쿠스는 Van-B 내성을 갖는 것인, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 갖는 대상체의 치료 방법이 기재되어 있다.

[0768] 또 다른 실시양태에서, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 갖는 대상체에게 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하며, 엔테로코쿠스가 Van-C 내성을 갖는 것인, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 갖는 대상체의 치료 방법이 기재되어 있다.

[0769] **투여 및 약학적 조성물**

[0770] 본원에 기재된 약학적 조성물은 1종 이상의 약학적 허용 가능한 담체와 함께 배합된 본원에 기재된 화합물(예, 임의의 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물)의 치료적 유효량을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학적 허용 가능한 담체"는 비독성, 불활성 고체, 반-고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질 또는 임의의 유형의 제제 보조제를 의미한다. 약학적 허용 가능한 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유; 홍화유; 참기름; 올리브유; 옥수수유 및 대두유; 글리콜; 프로필렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 무-발열원 물; 등장 염수; 링거액; 에틸 알콜 및 포스페이트 완충액뿐 아니라, 기타 비독성 혼화성 윤활제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트 및 스테아르산마그네슘뿐 아니라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 풍미제 및 향료제, 방부제, 산화방지제도 또한 배합자의 판단에 따라 조성물 중에 존재할 수 있다. 본원에 기재된 약학적 조성물은 사람 및 기타 동물에게 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고 또는 점적으로서), 흡착 또는, 경구 또는 비강 스프레이 또는, 흡입용 액체 에어로졸 또는 건조 분말 제제에 의하여 투여될 수 있다.

[0771] 경구 투여용 액체 투여 형태로는 약학적 허용 가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 액체, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 들 수 있다. 활성 화합물 이외에, 액체 투여 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 그의 혼합물을 임의로 함유한다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 아주버트, 예컨대 습윤화제, 유화제, 현탁제, 감미제, 풍미제 및 향료제를 포함할 수 있다.

[0772] 주사용 제제, 예를 들면 무균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 당업계에 공지된 것에 의하여 적절한 분산제 또는 습윤화제 및 현탁제를 사용하여 임의로 제제화된다. 살균 주사용 제제는 임의로 비독성 비경구 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 무균 주사용 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예를 들면 1,3-부탄디올 중의 용액이다. 임의로 사용되는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에서, 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 게다가, 무균 고정유는 용매 또는 현탁 매체로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위하여, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 무자극성 고정유를 사용할 수 있다. 게다가, 지방산, 예컨대 올레산은 주사제의 제조에 사용된다.

[0773] 주사용 제제는 예를 들면 박테리아 보유 필터를 통한 여과에 의하여 또는 사용 전 무균수 또는 기타 무균 주사용 매체 중에서 용해 또는 분산될 수 있는 무균 고체 조성물의 형태로 살균제를 혼입하여 살균될 수 있다.

[0774] 약물의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 지연시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의하여 임의로 달성된다. 그 후, 약물의 흡수 속도는 결정 크기 및 결정질 형태에 의존할 수 있는 그의 용해 속도에 의존한다. 대안으로, 비경구 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 약물을 오일 비히클 중에서 용해 또는 현탁시켜 임의로 달성된다. 주사용 저장 형태는 생분해성 중합체, 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드 중에서 약물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성하여 생성된다. 약물 대 중합체의 비 및 사용된 특정 중합체의 성질에 의존하여, 약물 방출 속도를 조절할

수 있다. 기타 생분해성 중합체의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 들 수 있다. 저장 주사용 제제는 신체 조직과 혼화성을 갖는 리포솜 또는 마이크로에멀전 중에 약물을 포획시켜 임의로 생성된다.

[0775] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 본원에 기재된 화합물(예, 임의의 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물)을 상온에서 고체이지만 체온에서 액체 이어서 직장 또는 질강 내에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 적절한 비-자극 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합하여 생성될 수 있는 좌제인 것이 바람직하다.

[0776] 경구 투여용 고체 투여 형태로는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 들 수 있다. 상기 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 1종 이상의 불활성 약학적 허용 가능한 부형제 또는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스 및 아카시아, c) 보습제, 예컨대 글리세롤, d) 붕해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정한 규산염 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예컨대 아세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토 및 i) 윤활제, 예컨대 탈크, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 완충제를 임의로 포함한다.

[0777] 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당뿐 아니라, 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연결 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐 중의 충전제로서 임의로 사용된다.

[0778] 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 외피, 예컨대 장용피 및 제약 배합 분야에서 공지된 기타 코팅으로 생성될 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 함유하며, 또한 이들이 활성 성분(들)을 단독으로 또는 선택적으로 장관의 특정 부위에서, 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예로는 중합체 물질 및 왁스를 들 수 있다.

[0779] 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당뿐 아니라, 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연결 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐 중에서 충전제로서 임의로 사용된다.

[0780] 활성 화합물은 또한 상기 언급된 바와 같이 1종 이상의 부형제를 사용하여 마이크로-캡슐화된 형태로 존재할 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 외피, 예컨대 장용피, 방출 조절 코팅 및 제약 배합 분야에서 공지된 기타 코팅으로 생성될 수 있다. 상기 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 1종 이상의 불활성 희석제, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 임의로 혼합된다. 상기 투여 형태는 통상의 프랙티스에서와 같이 불활성 희석제를 제외한 추가의 물질, 예를 들면 정제화 윤활제 및 기타 정제 보조제, 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미정질 셀룰로스를 임의로 포함한다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에서, 투여 형태는 완충제를 임의로 포함한다. 이들은 불투명화제를 임의로 함유하며, 또한 이들이 활성 성분(들)을 단독으로 또는 선택적으로 장관의 특정 부위에서, 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예로는 중합체 물질 및 왁스를 들 수 있다.

[0781] 본원에 기재된 화합물의 국소 또는 경피 투여의 투여 형태로는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 폐취를 들 수 있다. 활성 성분은 무균 조건 하에서 약학적 허용 가능한 담체 및 임의로 요구시 임의의 필요한 방부제 또는 완충제와 혼합된다. 안과용 제제, 점이제 등도 또한 고려된다.

[0782] 연고, 페이스트, 크림 및 겔은 본원에 기재된 활성 화합물 이외에 부형제, 예컨대 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 산화아연 또는 그의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0783] 본원에 기재된 조성물은 액체 에어로졸 또는 흡입성 건조 분말로서 전달을 위하여 임의로 체제화된다. 액체 에어로졸 제제는 박테리아가 기관지 감염, 예컨대 만성 기관지염 및 폐렴을 가진 환자에 있는 종말 및 호흡 세기관지로 전달될 수 있는 입자 크기로 대부분이 임의로 분무된다. 병원성 박테리아는 기도를 통하여 기관지, 세기관지 및 폐 실질(parenchyma), 특히 종말 및 호흡 세기관지에서 흔하게 존재한다. 감염의 악화 중에, 박테리아는 또한 폐포에 존재할 수 있다. 액체 에어로졸 및 흡입 가능한 건조 분말 제제는 기관지내지를 통하여 종말 세기관지에 및 궁극적으로 실질 조직에 전달되는 것이 바람직하다.

[0784] 본원에 기재된 에어로졸화된 제제는 바람직하게는 주로 1 내지 5 μ 의 질량 중간 평균 직경을 갖는 에어로졸 입자를 형성하도록 선택되는 에어로졸 형성 디바이스, 예컨대 제트, 진동 다공판 또는 초음파 분무기를 사용하여 임의로 전달된다. 추가로, 제제는 바람직하게는 유효 투여량의 본원에 기재된 화합물(예, 임의의 화학식 (I),

(I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물)을 감염 부위에 전달할 수 있는 최소 에어로졸화 부피 및 삼투압농도 이온 강도 및 염화물 농도의 균형을 이루었다. 추가로, 에어로졸화된 제제는 바람직하게는 기도의 기능에 불리하게 영향을 미치지 않으며, 바람직하지 않은 부작용을 유발하지 않는다.

[0785] 본원에 기재된 에어로졸 제제의 투여에 적절한 에어로졸화 디바이스로는 예를 들면 제제를 대부분 1-5 μ 의 크기 범위내에 있는 에어로졸 입자 크기로 분무시킬 수 있는 제트, 진동 다공판, 초음파 분무기 및 가압 건조 분말 흡입기를 들 수 있다. 본원에서 대부분이라는 것은 모든 생성된 에어로졸 입자의 70% 이상, 바람직하게는 90% 초과가 1-5 μ 범위내에 있다는 것을 의미한다. 제트 분무기는 공기압에 의하여 작용하여 액체 용액을 에어로졸 액적으로 분해한다. 진동 다공판 분무기는 신속 진동 다공판에 의하여 생성된 음파 진동의 사용에 의하여 작동하여 용매 액적을 다공판을 통하여 압출시킨다. 초음파 분무기는 액체를 작은 에어로졸 액적으로 전단시키는 압전 결정체에 의하여 작용한다. 예를 들면 에어로넵(AeroNeb)TM 및 에어로도즈(AeroDose)TM 진동 다공판 분무기(에어로젠, 인코포레이티드(AeroGen, Inc.), 미국 캘리포니아주 써니베일 소재), 사이드스트림(Sidestream)[®] 분무기(메딕-에이드 리미티드(Medic-Aid Ltd.), 영국 웨스트 서섹스 소재), 패리(Pari) LC[®] 및 패리 LC 스타(Star)[®] 제트 분무기(패리 레스피러토리 이큅먼트, 인코포레이티드(Pari Respiratory Equipment, Inc.), 미국 버지니아주 리치몬드 소재) 및 에어로소닉(Aerosonic)(드빌비스 메디지니세 프로덕케(도이칠란드), 독일 하이텐 소재) 및 울트라에어(UltraAire)[®](오론 헬스케어, 인코포레이티드(Omron Healthcare, Inc.), 미국 일리노이주 버논 힐즈 소재) 초음파 분무기를 비롯한 각종 적절한 디바이스를 사용할 수 있다.

[0786] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물(예, 임의의 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물)은 본원에 기재된 화합물 이외에, 부형제, 예컨대 락토스, 탈크, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말 및 이들 물질의 혼합물을 함유하는 국소 분말 및 스프레이로서 사용하기 위하여 제제화된다. 스프레이는 통상의 추진제, 예컨대 클로로플루오로탄화수소를 임의로 함유한다.

[0787] 경피 패치는 신체로의 화합물의 조절된 전달을 제공하는 추가된 잇점을 갖는다. 그러한 투여 형태는 적절한 매체 중에 화합물을 용해 또는 분배시켜 생성될 수 있다. 흡수 증량제는 또한 피부를 통한 화합물의 유동을 증가시키는데 사용될 수 있다. 그러한 속도는 속도 조절된 멤브레인을 제공하거나 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔에 분산시켜 조절될 수 있다.

[0788] 본원에 기재된 치료 방법에 의하면, 박테리아성 감염은 환자, 예컨대 사람 또는 하등 포유동물에서 원하는 결과를 달성하는데 요구되는 바와 같이 상기 양으로 및 상기 시간 동안 환자에게 본원에 기재된 화합물의 치료적 유효량을 투여하여 치료 또는 예방된다. 본원에 기재된 화합물의 "치료적 유효량"은 임의의 의학적 치료에 이용가능한 타당한 이익/유해 비율에서 박테리아성 감염을 치료하기 위한 화합물의 충분량을 의미한다. 그러나, 본원에 기재된 화합물 및 조성물의 1일 총 사용량은 건전한 의학적 판단의 범주내에서 주치의에 의하여 결정되는 것으로 이해한다. 임의의 특정 환자에 대한 특정한 치료적으로 유효한 투여량 레벨은 치료되는 질병 및 질병의 경중도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로 및 사용된 특정 화합물의 배설율; 치료 기간; 사용된 특정 화합물과의 조합 또는 동시에 사용된 약물; 및 의학 분야에서 공지된 유사 인자를 비롯한 각종 요인에 의존할 것이다.

[0789] 사람 또는 기타 포유동물에게 단일 투여로 또는 분할 투여로 투여된 본원에 기재된 화합물(예, 임의의 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물)의 1일 총 투여량은 예를 들면 0.01 내지 50 mg/kg 체중 또는 보다 일반적으로 0.1 내지 25 mg/kg 체중의 양이 될 수 있다. 단일 투여 조성물은 1일 투여량을 만들도록 상기 양 또는 그의 하위복수의 양을 함유할 수 있다. 일반적으로, 본원에 기재된 치료 요법은 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 단일 또는 복수 투여로 1일당 본원에 기재된 화합물(들) 약 10 mg 내지 약 2,000 mg을 투여하는 것을 포함한다.

[0790] **실시예**

[0791] 본원에 개시된 화합물은 하기 제시된 반응식에 도시된 방법에 의하여 생성된다. 당업계의 합성 유기 화학자의 지식과 조합하여 일부 실시양태에서 본원에 개시 및 청구된 바와 같은 전 범위 화합물을 생성하는데 사용되는 절차가 본원에 제공된다.

[0792] 이들 화합물을 생성하는데 사용된 출발 물질 및 시약은 알드리치 케미칼 컴퍼니(Aldrich Chemical Co.)(미국 위

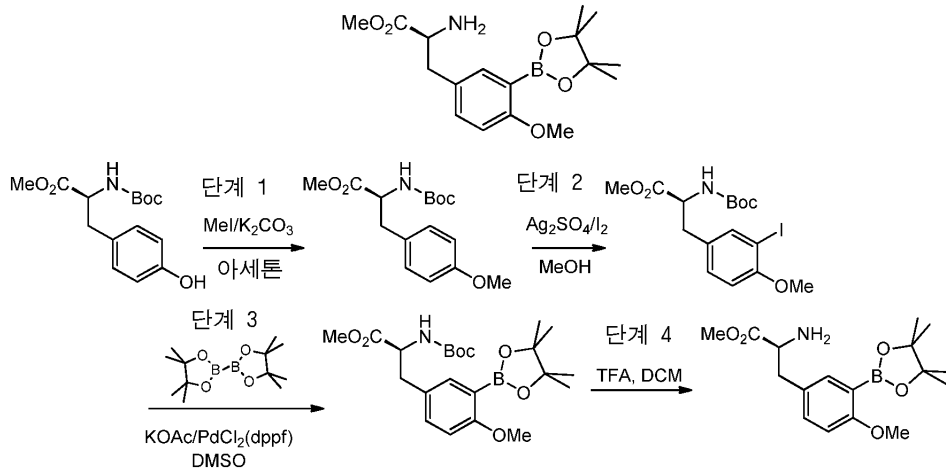
스컨신주 밀워키 소재), 바켄(Bachem)(미국 캘리포니아주 토렌스 소재) 또는 시그마(Sigma)(미국 미주리주 세인트 루이스 소재)와 같은 통상의 공급업체로부터 입수 가능하거나 또는 [*Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); *Organic Reactions*, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 4th Edition) 및 *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989)]와 같은 문헌에 명시된 절차를 수행하여 당업자에게 공지된 방법에 의하여 생성된다. 이러한 반응식은 본원에 개시된 화합물이 일부 실시양태에서 합성되는 일부 방법의 예시일 뿐이며, 이들 반응식에 대한 다양한 변형예가 이루어질 수 있으며, 본 개시 내용을 참조하여 당업자에게 시사될 것이다. 반응의 출발 물질 및 중간체, 최종 생성물은 필요할 경우 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 비롯한(이에 제한되지 않음) 통상의 기법을 사용하여 분리 및 정제될 수 있다. 상기 물질은 물리적 상수 및 스펙트럼 데이터를 비롯한 통상의 수단을 사용하여 특징화될 수 있다. 화합물은 통상적으로 첨가제로서 포름산과 함께 AcCN/H₂O를 사용하는 역상 HPLC에 의하여 포름산 염으로서 분리된다. 일부 사례에서, 정제는 포름산을 사용하지 않고 실시하며, 화합물은 유리 염기로서 분리된다.

- [0793] LCMS 분석의 방법은 하기와 같다:
- [0794] LCMS (방법 5-95 AB, ESI): ESI, 5% AcCN/H₂O, 0.7 min; 95% AcCN/H₂O, 0.4 min; 1.5 ml/min, Merck RP-18e, 2 × 25 mm.
- [0795] LCMS (방법 10-80AB, 2 min, ESI): ESI, 10% AcCN/H₂O(0.04% TFA), 80% AcCN/H₂O(0.04% TFA)까지 0.9 분, 그 후 0.6 분 동안 유지함; 1.2 ml/min, 엑스티메이트(Xtimate) C18, 3 μm, 2.1×30 mm).
- [0796] LCMS (방법 10-80AB, 7 min, ESI): ESI, 10% AcCN/H₂O(0.04% TFA), 80% AcCN/H₂O(0.04% TFA)까지 6 분, 그 후 0.9 분 동안 유지함; 0.8 ml/min, 엑스티메이트 C18, 3 μm, 2.1×30 mm).
- [0797] 본원에 사용된 일부 약어는 하기와 같다:
- [0798] DIPEA: 디이소프로필에틸아민
- [0799] DMAP: 4-디메틸아미노피리딘
- [0800] DMF: 디메틸포름아미드
- [0801] DCM: 디클로로메탄
- [0802] TFA: 트리플루오로아세트산
- [0803] EDC: 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드
- [0804] HATU: 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0805] HCTU: 0-(6-클로로벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0806] HOBt: 히드록시벤조트리아졸
- [0807] pyBOP: (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
- [0808] DMDO: 3,3-디메틸디옥시란
- [0809] DMP: 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난
- [0810] THF: 테트라히드로푸란
- [0811] MeOH: 메탄올
- [0812] EtOAc: 에틸 아세테이트
- [0813] Trt 수지: 2-클로로트리틸 클로라이드 수지
- [0814] 링크(Rink) 아미드 수지: 링크 아미드(아미노메틸)폴리스티렌
- [0815] Boc: t-부톡시카르보닐

- [0816] CBz: 벤질옥시카르보닐
- [0817] Fmoc: [(9H-플루오렌-9-일)메톡시]카르보닐
- [0818] Teoc: 트리메틸실릴에톡시카르보닐
- [0819] CDI: 1,1'-카르보닐디이미다졸
- [0820] HFIP: 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올

[0821] TLC: 박층 크로마토그래피

[0822] 실시예 1: (S)-메틸 2-아미노-3-(4-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노에이트의 합성



[0823]

[0824] 단계 1: 아세톤(2.0 l) 중의 (S)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(4-히드록시페닐)프로파노에이트(100 g, 0.323 mol)의 용액에 K₂CO₃(37 g, 0.34 mol)을 첨가하였다. 첨가 후, MeI(32 ml, 0.97 mol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 교반하고, TLC에 의하여 모니터링하였다. 반응은 아직 완료되지 않았으므로, NaOH(0.1 eq)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 2 시간 후, 반응이 완료되었다. 고체를 여과하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에서 취하고, H₂O로 세정하고, 에틸 아세테이트(300 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 (S)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(4-메톡시페닐)프로파노에이트(100 g, 95.4%)를 얻었다.

[0825]

단계 2: 메탄올(2개의 플라스크 각각 중에서 1.5 l) 중의 (S)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(4-메톡시페닐)프로파노에이트(80 g, 40 g 각각×2, 2개의 별도의 배취 내에서 실시함, 총 259 mmol)의 용액에 Ag₂SO₄(85 g, 272 mmol, 각각의 플라스크에 ½-첨가함) 및 I₂(72 g, 283 mmol, 각각의 플라스크에 ½-첨가함)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS에 의하여 모니터링하였다. 모든 (S)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(4-메톡시페닐)프로파노에이트가 소비되었을 때, 반응이 담황색이 될 때까지 10% (w/w) 티오황산나트륨의 용액을 첨가하였다. 고체를 여과하고, 대부분의 메탄올이 회전 증발에 의하여 증발되었다. 물 및 에틸 아세테이트를 각각의 배취에 첨가하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(3×200 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 2개의 배취에 대하여 합하고, 이들을 실리카 겔 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 25%에 이어서 35%에 이어서 40% 에틸 아세테이트)에 의하여 함께 정제하여 (S)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-요오도-4-메톡시페닐)프로파노에이트(97 g, 89%)를 얻었다.

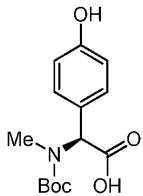
[0826]

단계 3: (S)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-요오도-4-메톡시페닐)프로파노에이트(92 g, 46 g 각각 2개의 별도의 배취로 실시함, 211 mmol)를 무수 DMSO(1.5 l, 각각의 배취에 대하여 ½-첨가함) 중에 아르곤 하에서 용해시키고, 그 용액에 비스(피나콜라토) 디보론(80.5 g, 317 mmol, 각각의 배취에 대하여 ½-첨가함) 및 KOAc(103 g, 1.05 mol, 각각의 배취에 대하여 ½-첨가함)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 아르곤으로 20 분 동안 탈기시킨 후, Pd(dppf)Cl₂(4.6 g, 6 mmol, 각각의 배취에 대하여 ½-첨가함)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로

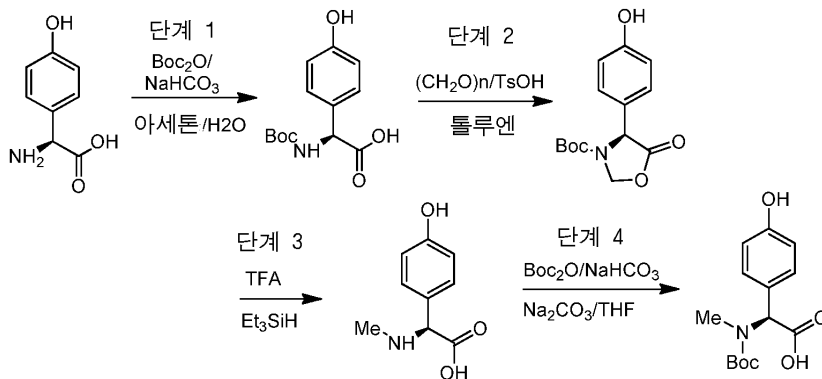
로 5회 탈기시킨 후, 아르곤 하에서 유지하고, 80℃로 3 시간 동안 가열하였다. TLC가 반응 완료를 나타냈으며, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 반응 혼합물을 EA 중에 용해시키고, H₂O로 세정하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(3×200 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 생성물을 얻었다. 그 후, 배취를 합하고, 실리카 겔 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 3% 에틸 아세테이트에 이어서 헥산 중의 20% 내지 25% 에틸 아세테이트)에 의하여 함께 정제하여 (S)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(4-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노에이트(70 g, 76%)를 얻었다.

[0827] 단계 4: (S)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(4-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노에이트(22 g, 50.6 mmol)를 디클로로메탄(150 ml) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(50 ml)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반한 후, 반응을 HPLC에 의하여 모니터링하였다. 출발 물질이 전부 소비될 때 용매를 증발시키고, DCM을 첨가하고, Na₂CO₃을 첨가하여 TFA를 중화시켰다. 혼합물을 여과하고, 용액을 농축시켰다. DCM을 농축된 오일에 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 냉각시키고, 이때 형성된 고체 침전물을 여과하였다. 여과액을 농축시켜 (S)-메틸 2-아미노-3-(4-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노에이트를 얻었다. 이 물질을 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0828] 실시예 2: (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-히드록시페닐)아세트산의 합성



[0829]



[0830]

[0831] 단계 1: 아세톤(400 ml) 및 물(400 ml)의 혼합물 중의 (S)-2-아미노-2-(4-히드록시페닐)아세트산(100 g, 0.6 mol, 1 eq)의 교반된 혼합물에 di-tert-부틸 디카르보네이트(130.5 g, 0.6 mol, 1 eq) 및 NaHCO₃(75.4 g, 0.9 mol, 1.5 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 밤새 교반되도록 하였다. HPLC가 반응 완료를 나타낸 후, 혼합물을 5% 시트르산으로 산성화하였다(pH~3). 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 물로 세정한 후, 건조시켜 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-히드록시페닐)아세트산(140 g, 87.5%)을 얻었다. 미정제 생성물을 추가로 정제하지 않고 직접 사용하였다.

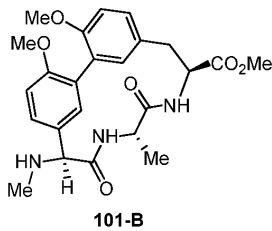
[0832] 단계 2: 무수 벤젠(500 ml) 중의 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-히드록시페닐)아세트산(45 g, 0.17 mol)의 용액에 파라포름알데히드(75.6 g, 0.84 mol, 5 eq) 및 p-톨루엔술폰산(1.6 g, 8.5 mmol, 0.05 eq)을 첨가하였다. 그 후, 응축기가 부착된 딘-스타크(Dean-Stark) 장치를 플라스크의 상부에 꽂고, 혼합물을 약 120℃에서 LC-MS가 반응 완료를 나타낼 때까지 가열하였다. 그 후, 반응을 냉각시키고, 벤젠을 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에서 취하고, 포화 NaHCO₃(2×150 ml)으로 세정한 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 제거하여 (S)-tert-부틸 4-(4-히드록시페닐)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트(36 g, 76.5%)를 얻었다.

[0833] 단계 3: (S)-tert-부틸 4-(4-히드록시페닐)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트(36 g, 0.13 mol, 1 eq)를 트리

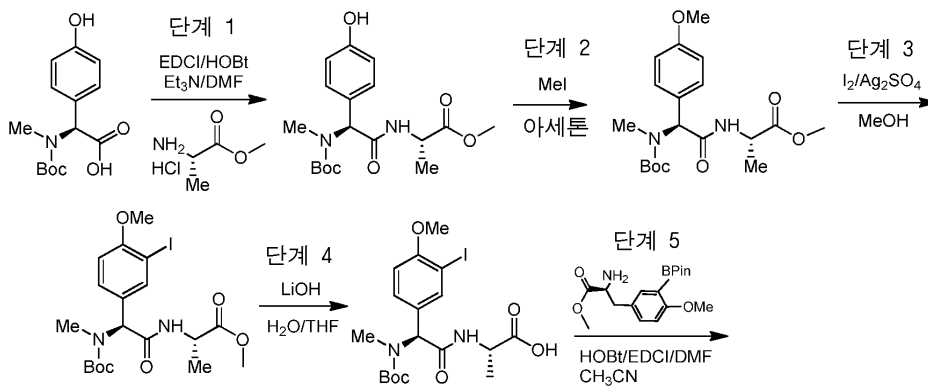
플루오로아세트산(75 ml) 중에 0°C에서 용해시킨 후, 트리에틸실란(80 ml, 4 eq)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC-MS가 반응 완료를 나타낸 후, TFA를 증발시켜 (S)-2-(4-히드록시페닐)-2-(메틸아미노)아세트산을 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0834] 단계 4: 생성된 (S)-2-(4-히드록시페닐)-2-(메틸아미노)아세트산을 물(85 ml) 중에 용해시키고, 그 용액에 고체 NaHCO₃을 pH가 7이 될 때까지 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시킨 후, Na₂CO₃을 pH가 9가 될 때까지 첨가하였다. THF(75 ml) 중의 디-tert-부틸디카르보네이트(28.3 g, 1.0 eq)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 한 후, 밤새 교반하였다. HPLC가 반응 완료를 나타낸 후, THF를 증발시켰다. 수용액을 헥산으로 2회 추출한 후, 시트르산으로 pH ~3-4로 산성화하였다. 그 후, 산성화된 용액을 에틸 아세테이트(200 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-2-(4-히드록시페닐)아세트산(35 g, 2 단계에 걸쳐 97%)을 얻었다.

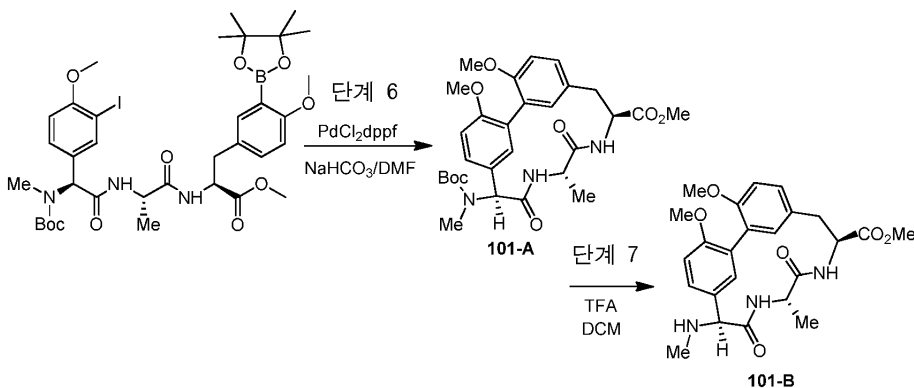
[0835] 실시예 3: 화합물 101-B의 합성



[0836]



[0837]



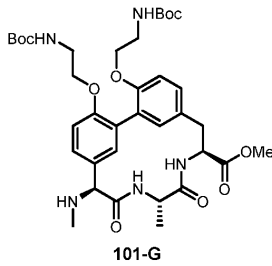
[0838]

[0839] 단계 1: DMF(300 ml) 중의 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-2-(4-히드록시페닐)아세트산(35 g, 0.12 mol)의 용액에 트리에틸아민(18.4 ml, 0.14 mol, 1.1 eq), HOBt(16.2 g, 0.12 mol, 1 eq), Ala-OMe HCl(19.5 g, 0.14 mol, 1.1 eq) 및 EDC(26.7 g, 0.14 mol, 1.1 eq)를 첨가하고, 반응을 밤새 교반하였다. LC-MS가 반응 완료를 나타낸 후, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 수성층을 EtOAc(3×150 ml)로 추출하고, 합한 유기층을 5% 시트르산(pH-3), 포화 NaHCO₃(aq), 물 및 염수로 세정하였다. 그 후, 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (S)-메틸 2-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-2-(4-히드록시페닐)아세트아미도)프로판오에이트(30 g, 65.8%)를 백색 발포물로서 얻었다. 미정제 생성물을 추가로 정제하지 않고

그 다음 단계로 직접 사용하였다.

- [0840] 단계 2: 아세톤(400 ml) 중의 (S)-메틸 2-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-2-(4-히드록시페닐)아세트아미도)프로파노에이트(30 g, 82 mmol)의 용액에 K₂CO₃(56.6 g, 0.41 mol, 5 eq) 및 요오도메탄(20.8 ml, 0.41 mol, 5 eq)을 첨가하고, 반응을 밤새 환류 교반하였다. LC-MS가 반응 완료를 나타낸 후, 반응을 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 물 및 에틸 아세테이트 중에서 취하였다. 수성상을 EtOAc(3×150 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (S)-메틸 2-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)아세트아미도)프로파노에이트(28 g, 90%)를 백색 발포물로서 얻었다.
- [0841] 단계 3: 메탄올(1,000 ml) 중의 (S)-메틸 2-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-2-(4-메톡시페닐)아세트아미도)프로파노에이트(85 g, 0.22 mol, 1 eq)의 용액에 순차적으로 Ag₂SO₄(72.6 g, 0.23 mol, 1.05 eq) 및 I₂(59.6 g, 1.05 eq)를 첨가하였다. LC-MS가 반응 완료를 나타낸 후, 10% (w/w) 티오황산나트륨의 용액을 반응이 담황색이 될 때까지 첨가하였다. 대부분의 메탄올은 회전 증발에 의하여 증발시킨 후, 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(3×300 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 (S)-메틸 2-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-2-(3-요오도-4-메톡시페닐)아세트아미도)프로파노에이트(100 g, 88.5%)를 첨가하였다.
- [0842] 단계 4: THF(300 ml) 중의 (S)-메틸 2-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-2-(3-요오도-4-메톡시페닐)아세트아미도)프로파노에이트(25 g, 49.4 mmol, 1 eq)에 0.2 M LiOH(500 ml, 98.8 mmol, 2 eq)을 첨가하였다. TLC가 모든 출발 물질이 소비된 것을 나타낼 때까지 용액을 교반시켰다. 5% 시트르산(pH-3)을 pH-3으로 첨가한 후, THF를 회전 증발에 의하여 증발시켰다. 수성층을 EtOAc(3×100 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (S)-2-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-2-(3-요오도-4-메톡시페닐)아세트아미도)프로판산(23 g, 94.6%)을 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 직접 사용하였다.
- [0843] 단계 5: 아세트니트릴:DMF(2.2:1, 168 ml) 중의 (S)-메틸 2-아미노-3-(4-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노에이트(6.5 g, 19.4 mmol, 1 eq) 및 (S)-2-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-2-(3-요오도-4-메톡시페닐)아세트아미도)프로판산(10 g, 20.3 mmol, 1.05 eq)의 용액에 HOBT(6.5 g, 48.5 mmol, 2.5 eq) 및 EDC(8.1 g, 42.7 mmol, 2.2 eq)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. LC-MS가 반응 완료를 나타낸 후, 묽은 시트르산(pH-3)을 첨가하고, 수성층을 EtOAc(3×150 ml)로 추출하였다. 그 후, 합한 유기층을 포화 NaHCO₃ 용액, 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켜 미정제 생성물 (6S,9S,12S)-메틸 6-(3-요오도-4-메톡시페닐)-12-(4-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)-2,2,5,9-테트라메틸-4,7,10-트리옥소-3-옥사-5,8,11-트리아자트리데칸-13-오에이트를 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 직접 사용하였다.
- [0844] 단계 6: (6S,9S,12S)-메틸 6-(3-요오도-4-메톡시페닐)-12-(4-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)-2,2,5,9-테트라메틸-4,7,10-트리옥소-3-옥사-5,8,11-트리아자트리데칸-13-오에이트(16 g, 19.4 mmol, 1 eq) 및 NaHCO₃(16.3 g, 0.19 mol)을 응축기가 있는 플라스크 내에서 밀봉시키고, 아르곤 대기 하에 두었다. 둥근 병 플라스크 내의 DMF(600 ml)를 진공 및 Ar로 순환시켜 수회 퍼징시켰다. 그 후, PdCl₂(dppf)(3.3 g, 4.5 mmol)을 DMF에 첨가하였다. 그 후, DMF 용액을 Ar로 15 분 동안 탈기시켰다. 그 후, DMF 중에 용해된 PdCl₂(dppf)의 용액을 주사기로 기질 및 NaHCO₃을 함유하는 플라스크에 옮겼다. 생성된 혼합물을 진공 및 Ar의 수회 순환으로 처리한 후, 120℃로 밤새 가열하였다. LCMS가 반응 완료를 나타낸 후, DMF를 진공 하에 증발시켰다. 미정제 물질을 단축된 컬럼 크로마토그래피(PE 중의 40% EA)로 처리하여 대부분의 Pd 종을 제거한 후, 정제용 HPLC에 의하여 정제하여 화합물 101-A(2.1 g, 2단계에 걸쳐 19.5%)를 얻었다.
- [0845] 단계 7: DCM(25 ml) 중의 화합물 101-A(2.1 g, 3.78 mmol)의 교반된 용액에 TFA(2 ml)를 첨가하였다. 반응을 TLC에 의하여 모니터링한 후, 출발 물질이 소비될 때 용매를 진공 하에서 증발시켰다. 그 후, 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 유기층을 포화 NaHCO₃(10 ml)으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 101-B(1.7 g, 98.8%)를 얻었다. MS (ESI) m/z 456.2 (M + H)⁺.

[0846] 실시예 4: 화합물 101-G의 합성



[0847]

[0848]

단계 1: 메톡시 보호기의 제거를 기재하며, 일반적인 방법 1로 지칭한다. EtSH(116 ml, 1.61 mol) 중의 화합물 101-B(5.0 g, 11.0 mmol)의 용액에 AlBr₃(165 ml, 165 mmol)을 0°C에서 N₂ 하에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 18 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 물(50 ml)에 의하여 켄칭시키고, DCM(20 ml×3)에 의하여 추가로 세정하였다. 수성층을 정제용 HPLC(아세토니트릴 1-20%/물 중의 0.1% TFA)에 의하여 정제하여 화합물 101-C(4.5 g, 99.2% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[0849]

단계 2: 1,4-디옥산/H₂O(9:1, 165 ml) 중의 화합물 101-C(4.7 g, 8.9 mmol)의 용액에 1 N NaOH를 pH~11이 될 때까지 적가하였다. 그 후, 1,4-디옥산(50 ml) 중에 용해된 Cbz-OSu(6.66 g, 26.7 mmol)의 용액을 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, NaOH(1.07 g, 26.7 mmol)에 이어서 MeOH(60 ml)을 반응에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20 분 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 반응에 묽은 시트르산(10% v/v, 50 ml)을 첨가하고, 수성층을 EtOAc(3×150 ml)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(3×100 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 얻었다. 잔류물을 DCM(50 ml)으로 희석하고, 현탁액을 여과하여 원하는 화합물(3.2 g)을 얻었다. DCM 상을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼(EtOAc 중의 10~20% 메탄올을 용출시킴)에 의하여 정제하여 원하는 화합물(1.0 g)을 얻었다. 합한 배치는 화합물 101-D(4.2 g, 86.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[0850]

단계 3: 화합물 101-D(4.3 g, 7.85 mmol)에 MeOH(128 ml) 중의 1.25M HCl의 용액을 첨가하고, 반응을 0°C에서 교반하였다. 휘발물을 제거하여 화합물 101E(4.15 g, 94.1% 수율)를 백색 고체로서 얻고, 이를 그 다음 단계에서 직접 사용하였다.

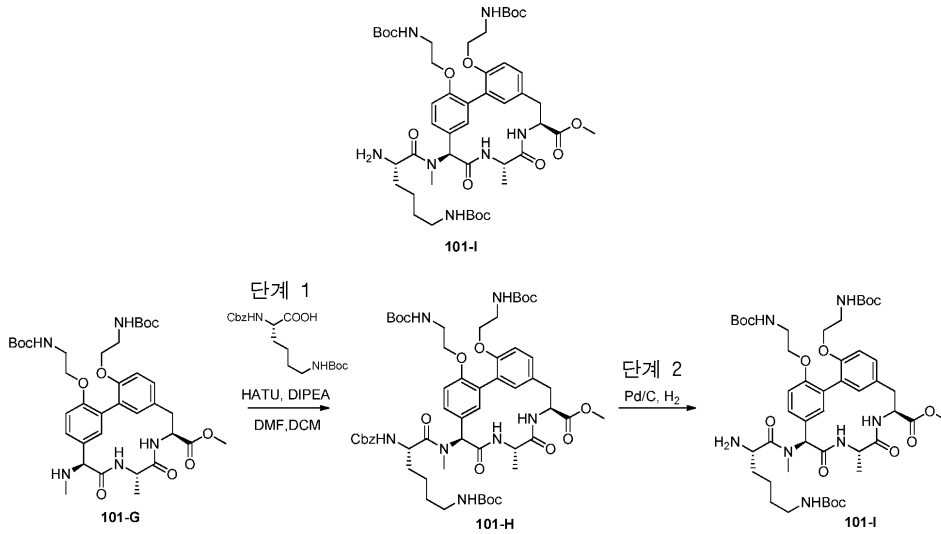
[0851]

단계 4: 페놀 기의 비스-알킬화를 기재하며, 이를 일반적인 방법 2로 지칭한다. DMF(50 ml) 중의 화합물 101-E(3.9 g, 6.94 mmol) 및 K₂CO₃(14.4 g, 104 mmol)의 용액에 tert-부틸 2-브로모에틸카르바메이트(15.6 g, 69.5 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 EtOAc(500 ml)로 희석하였다. EtOAc 층을 염수(2×400 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 상의 크로마토그래피(용매 구배: 석유 에테르 중의 0~60% EtOAc)에 의하여 정제하여 화합물 101-F(4.8 g, 81.5% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[0852]

단계 5: Cbz 보호기의 수소화를 기재하며, 이를 일반적인 방법 3으로 지칭한다. MeOH(100 ml) 중의 화합물 101-F(4.8 g, 5.7 mmol)의 용액에 탄소상 10% Pd/C(1.26 g, 1.18 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 동일한 온도에서 수소 대기(15 psi) 하에서 교반하였다. 그 후, 여과액을 농축시켜 화합물 101-G(4.0 g, 99% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[0853] 실시예 5: 화합물 101-I, 101-J, 101-K 및 101-L의 합성

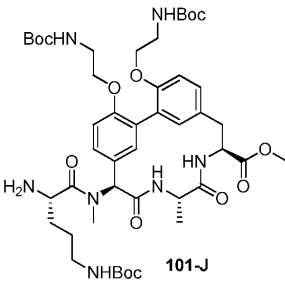


[0854]

[0855] 단계 1: Cbz-보호된 아미노산의 아민으로의 커플링을 기재하며, 일반적인 방법 4로서 지칭한다. DCM(30 ml) 중의 화합물 101-G(3.5 g, 4.9 mmol) 및 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-6-((tert-부톡시카르보닐)아미노)헥산산(2.4 g, 6.4 mmol)의 용액에 0°C에서, HATU(3.7 g, 9.8 mmol) 및 DIPEA(1.9 g, 14.7 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 서서히 실온으로 가온되도록 하고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(100 ml)으로 희석하고, 이를 염수(100 ml×3)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 화합물 101-H(5.3 g, 99% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

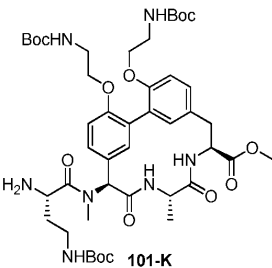
[0856]

단계 2: 수소화 단계는 일반적인 방법 3(실시예 4)을 사용하며, 화합물 101-H(1.5 g, 1.4 mmol)를 사용하여 수행하여 화합물 101-I(1.2 g, 93% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.711, [M + H]⁺ = 942.6.



[0857]

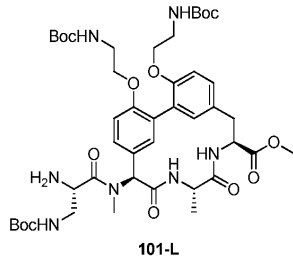
[0858] 화합물 101-J는 화합물 101-G 및 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜탄산으로부터 실시예 5에서의 조건을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.841, [M + H]⁺ = 928.4.



[0859]

[0860] 화합물 101-K는 화합물 101G 및 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄산으

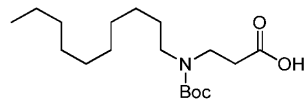
로부터 실시예 5에서의 조건을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.838$, $[M + H]^+ = 914.5$.



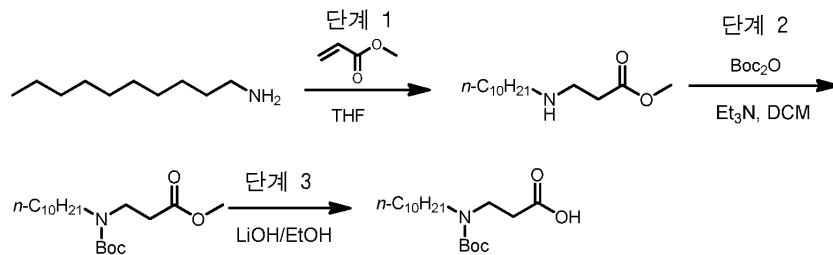
[0861]

[0862] 화합물 101-L은 화합물 101G 및 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산 으로부터 실시예 5에서의 조건을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.833$, $[M + H]^+ = 900.5$.

[0863] 실시예 6: 3-((tert-부톡시카르보닐)(데실아미노)프로판산의 합성



[0864]



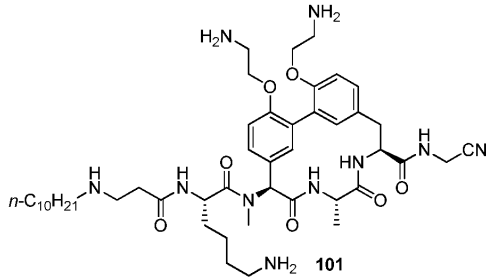
[0865]

[0866] 단계 1: THF(20 ml) 중의 메틸 아크릴레이트(2.2 g, 26 mmol)의 용액에 THF(20 ml) 중의 데칸-1-아민(6 g, 38 mmol)의 용액을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30°C에서 48 시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 농축시켜 메틸 3-(데실아미노)프로파노에이트(6.4 g)를 얻었다.

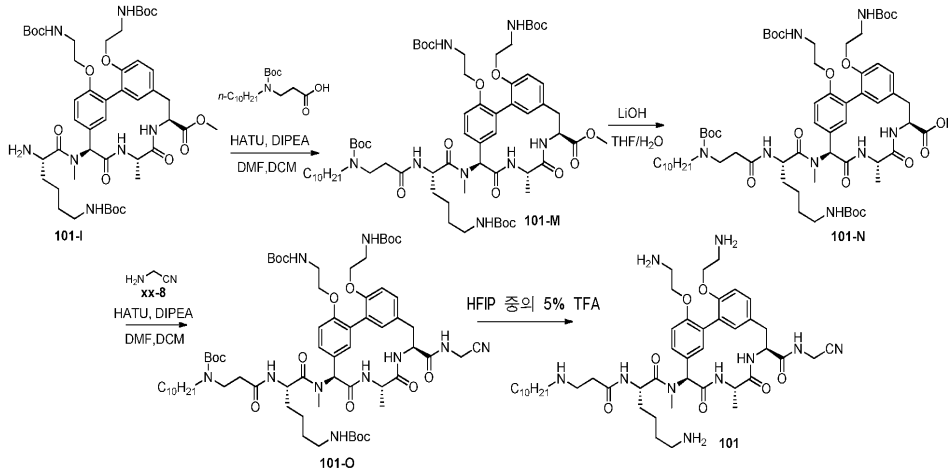
[0867] 단계 2: DCM(30 ml) 중의 미정제 메틸 3-(데실아미노)프로파노에이트(6.4 g, 15 mmol) 및 Et₃N(4 g, 40 mmol)의 용액에 DCM(20 ml) 중의 Boc₂O(5.7 g, 26 mmol)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 30°C로 서서히 가온되도록 하고, 18 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, H₂O(50 ml)를 첨가하고, 생성된 수성층을 DCM(50 ml*2)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE/EtOAc=50/1~20/1)에 의하여 정제하여 메틸 3-((tert-부톡시카르보닐)(데실아미노)프로파노에이트(6.5 g, 73%)를 무색 오일로서 얻었다.

[0868] 단계 3: EtOH(40 ml) 중의 메틸 3-((tert-부톡시카르보닐)(데실아미노)프로파노에이트(8.2 g, 23.9 mmol, 미정제)의 용액에 H₂O(20 ml) 중의 LiOH(1.15 g, 48 mmol)의 용액을 0°C에서 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 30°C로 서서히 가온되도록 하고, 18 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, EtOH를 감압 하에서 제거하였다. 그 후, 나머지 수용액을 6 N HCl로 pH=2~3으로 조절한 후, EtOAc(50 ml*3)로 추출하였다. 합한 EtOAc 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 3-((tert-부톡시카르보닐)(데실아미노)프로판산(7 g, 88.6%)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.47-3.43 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.19-3.15 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.61 (brs, 2H), 1.51-1.39 (m, 11H), 1.24-1.22 (m, 14H), 0.88-0.84 (t, J=6.8Hz, 3H).

[0869] 실시예 7: 화합물 101의 합성



[0870]



[0871]

[0872]

단계 1: 일반적인 방법 4(실시예 5)를 화합물 101-I(1.0 g, 1.27 mmol) 및 3-((tert-부톡시카르보닐)(테실아미노)프로판산(504 mg, 1.53 mmol)에 적용하여 화합물 101-M(1.3 g, 82% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[0873]

단계 2: 에스테르의 산으로의 가수분해를 기재하며, 일반적인 방법 5로서 지칭한다. THF/H₂O(40 ml, 1:1) 중의 화합물 101-M(1.3 g, 1.04 mmol)의 용액에 LiOH 일수화물(87 mg, 2.07 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 서서히 실온으로 가온되도록 하고, 1 시간 동안 교반하였다. 대부분의 THF를 감압 하에서 제거하고, 생성된 혼합물을 포화 시트르산으로 pH=5로 조절하고, 이를 EtOAc(30 ml×3)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 101-N(1.1 g, 86% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

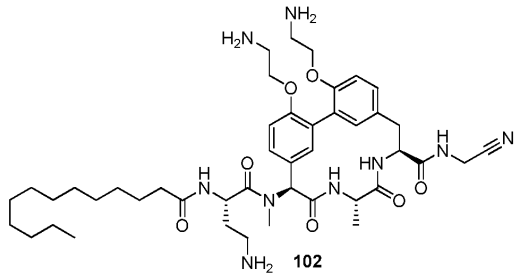
[0874]

단계 3 및 4: 아미노니트릴의 카르복실산으로의 커플링 및 후속 Boc-탈보호를 기재하며, 일반적인 방법 6으로 지칭한다. DCM/DMF(3 ml, 2:1) 중의 화합물 101-N(180 mg, 0.15 mmol), 아미노아세토니트릴 히드로클로라이드(31 mg, 0.33 mmol) 및 DIPEA(38 mg, 0.29 mmol)의 용액에 0°C에서 HATU(56 mg, 0.15 mmol)를 교반하면서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 대부분의 DCM을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 물(10 ml)에 붓고, 이를 EtOAc(20 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 얻고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 컬럼에 의하여 정제하여 화합물 101-O(140 mg, 76%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0875]

화합물 101-O(130 mg, 0.10 mmol)를 HFIP 중의 5% TFA(6.5 ml)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에서 제거하고, 생성된 미정제물을 DMF(5 ml)로 재용해시키고, 이를 고체 NaHCO₃로 중화시켰다. 그 후, 여과액을 HPLC에 의하여 정제하여 화합물 101(54 mg, 60% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.710$, $M+H^+ = 877.6$; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.51 (brs, 2H, HCOOH), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.20 (d, J=8Hz, 1H), 7.18 (d, J=8Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.82-4.79 (m, 3H), 4.28-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 3.26-3.16 (m, 5H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 6H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.50-1.16 (m, 18H), 0.92 (t, J=6.8Hz, 3H).

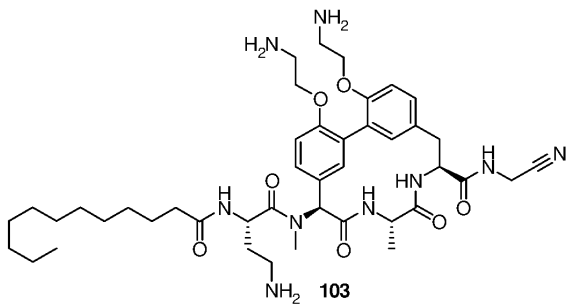
[0876] 실시예 8: 화합물 102의 합성



[0877]

[0878] 화합물 102(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.766$ min, $[M + H]^+ = 834.4$.

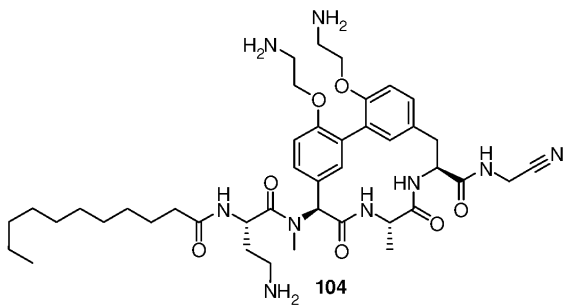
[0879] 실시예 9: 화합물 103의 합성



[0880]

[0881] 화합물 103(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.747$ min, $[M + H]^+ = 820.4$.

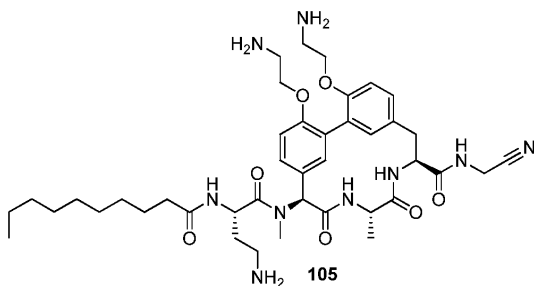
[0882] 실시예 10: 화합물 104의 합성



[0883]

[0884] 화합물 104(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.725$ min, $[M + H]^+ = 806.5$.

[0885] 실시예 11: 화합물 105의 합성

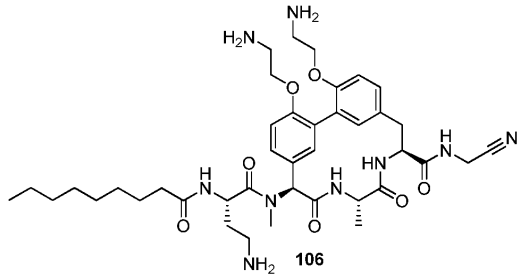


[0886]

[0887] 화합물 105(포름산 염)는 50% 수율로 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다.

LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.709 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 792.3$.

[0888] 실시예 12: 화합물 106의 합성

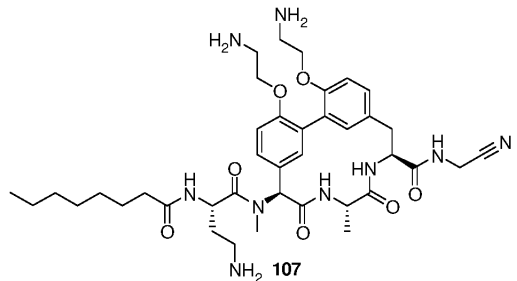


[0889]

[0890] 화합물 106(포름산 염)은 43% 수율로 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다.

LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.681 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 778.3$.

[0891] 실시예 13: 화합물 107의 합성

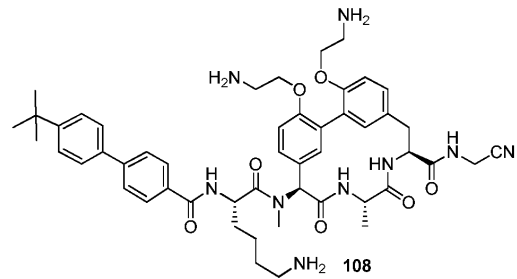


[0892]

[0893] 화합물 107(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법

5-95 AB, ESI): $t_R = 0.652 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 764.4$.

[0894] 실시예 14: 화합물 108의 합성

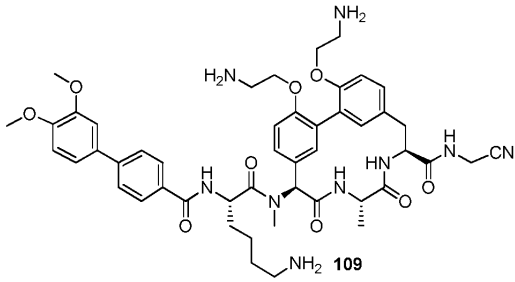


[0895]

[0896] 화합물 108(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 902$ $[M +$

$H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 9.00 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.80 (dd, $J=23.6$, 7.8Hz, 1H), 8.39 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.01 (dd, $J=15.0$, 8.4Hz, 2H), 7.78 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.68 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.52 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.04 (dd, $J=21.3$, 7.0Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.84 (dd, $J=13.5$, 7.8Hz, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4.69 (dd, $J=15.3$, 8.2Hz, 1H), 4.48 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.17 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.11-4.02 (m, 4H), 3.19 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 3.01 (d, $J=17.3\text{Hz}$, 1H), 2.98-2.87 (m, 5H), 2.80 (s, 3H), 2.74 (dd, $J=18.2$, 7.5Hz, 2H), 1.94-1.72 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.53-1.37 (m, 2H), 1.33 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 9H), 1.20 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H).

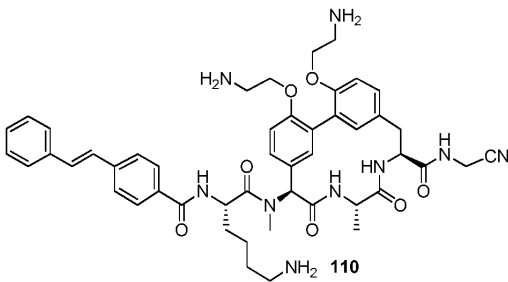
[0897] 실시예 15: 화합물 109의 합성



[0898]

[0899] 화합물 109(포름산 염)는 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 906 [M + H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.76-8.68 (m, 2H), 8.37 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J=2.1$ Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.86 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.80-4.67 (m, 2H), 4.18 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.10 (dq, $J=12.3, 5.9, 5.1$ Hz, 4H), 3.84 (d, $J=23.8$ Hz, 6H), 3.17 (s, 1H), 3.01 (dt, $J=10.6, 5.6$ Hz, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.77 (d, $J=1.4$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.21 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

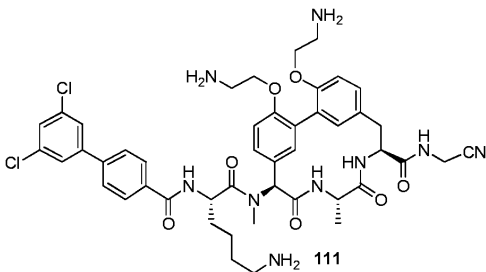
[0900] 실시예 16: 화합물 110의 합성



[0901]

[0902] 화합물 110(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 872 [M + H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.70 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 8.35 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.16 (d, $J=1.3$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.84 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J=17.1, 9.2$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.17-4.06 (m, 4H), 3.18 (s, 1H), 3.05 (dt, $J=10.9, 5.9$ Hz, 5H), 2.80 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 1.77 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.59 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.21 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

[0903] 실시예 17: 화합물 111의 합성

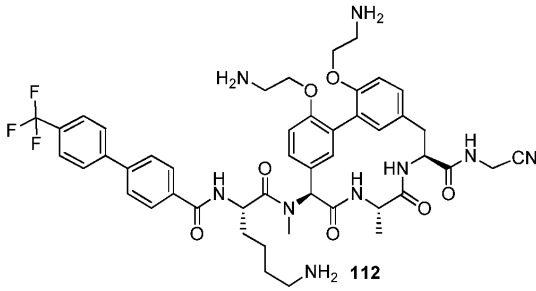


[0904]

[0905] 화합물 111(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 914 [M + H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.70 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.83 (dd, $J=5.6, 1.9$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=1.3$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=1.9$ Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.86 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J=16.4, 9.0$ Hz, 2H), 4.18 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.15-

4.06 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 3.01 (q, J=5.3Hz, 5H), 2.80 (s, 3H), 2.79 (d, J=2.2Hz, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.20 (d, J=6.7Hz, 3H).

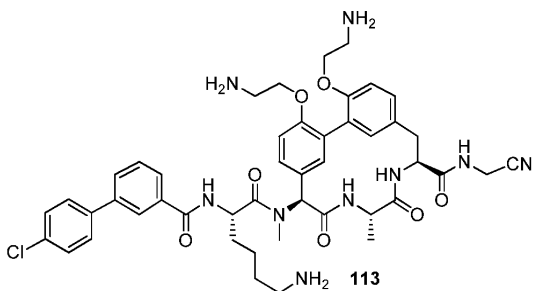
[0906] 실시예 18: 화합물 112의 합성



[0907]

[0908] 화합물 112(포름산 염)는 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: m/z = 914 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.82 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.70 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.38 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.98 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.88 (dd, J=8.4, 5.5Hz, 4H), 7.22 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.4Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.80-4.66 (m, 2H), 4.18 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.12-4.05 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 2.99 (dt, J=9.7, 5.3Hz, 5H), 2.81 (s, 3H), 2.81-2.77 (m, 2H), 1.79 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.7Hz, 3H).

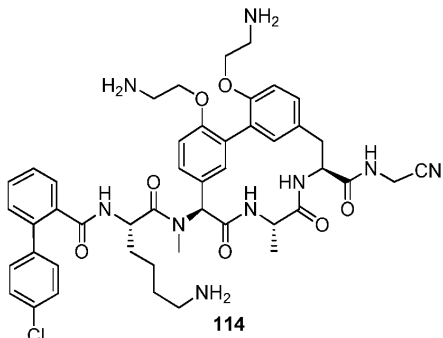
[0909] 실시예 19: 화합물 113의 합성



[0910]

[0911] 화합물 113(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: m/z = 880 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.92 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.73 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.39 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.21 (t, J=1.9Hz, 1H), 7.93-7.80 (m, 4H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.19 (ddd, J=15.7, 8.7, 2.5Hz, 2H), 7.04 (dd, J=12.0, 8.5Hz, 2H), 6.72 (t, J=2.3Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.79-4.68 (m, 2H), 4.18 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.02 (dd, J=11.1, 5.5Hz, 4H), 3.19 (d, J=18.3Hz, 1H), 3.01-2.88 (m, 5H), 2.78 (s, 5H), 1.77 (d, J=16.9Hz, 2H), 1.59 (q, J=7.4Hz, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.20 (d, J=6.8Hz, 3H).

[0912] 실시예 20: 화합물 114의 합성

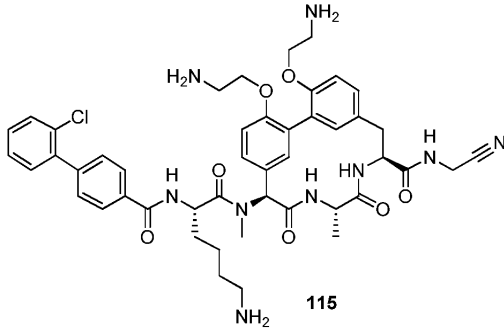


[0913]

[0914] 화합물 114(포름산 염)는 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: m/z = 880 [M +

H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.79 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.71 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.36 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.56 (ddd, J=7.6, 6.2, 2.7Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 7H), 7.23 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.99 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.81-4.68 (m, 2H), 4.61-4.54 (m, 1H), 4.19 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.17-4.08 (m, 4H), 3.19 (s, 1H), 3.12-3.00 (m, 5H), 2.78 (d, J=8.5Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.67-1.49 (m, 4H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.21 (d, J=6.7Hz, 3H).

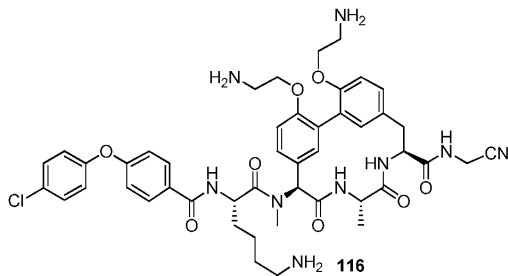
[0915] 실시예 21: 화합물 115의 합성



[0916]

[0917] 화합물 115(포름산 염)는 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: m/z = 880 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.81 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.70 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.35 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.16 (d, J=1.3Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.73 (d, J=3.3Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 2H), 4.19 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.13 (dd, J=10.5, 5.2Hz, 4H), 3.18 (s, 1H), 3.06 (dq, J=9.7, 5.4Hz, 5H), 2.82 (s, 3H), 2.80 (s, 2H), 1.78 (d, J=7.6Hz, 2H), 1.59 (d, J=7.1Hz, 2H), 1.50 (s, 2H), 1.21 (d, J=6.8Hz, 3H).

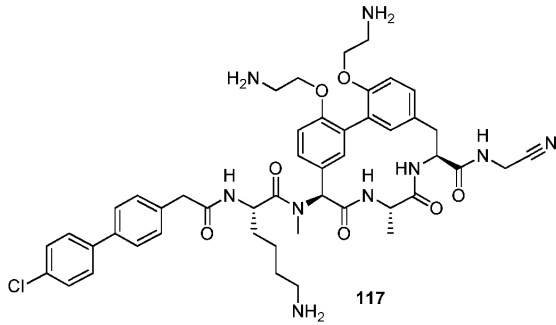
[0918] 실시예 22: 화합물 116의 합성



[0919]

[0920] 화합물 116(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: m/z = 896 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.74 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.66 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.16-7.04 (m, 7H), 6.76-6.69 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.83 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.79-4.67 (m, 2H), 4.18 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.09 (dd, J=10.9, 5.6Hz, 4H), 3.19 (d, J=16.6Hz, 1H), 2.98 (dt, J=11.0, 5.4Hz, 5H), 2.79 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 1.75 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.58 (dq, J=15.2, 7.4Hz, 2H), 1.44 (dq, J=15.0, 7.3Hz, 2H), 1.20 (d, J=6.7Hz, 3H).

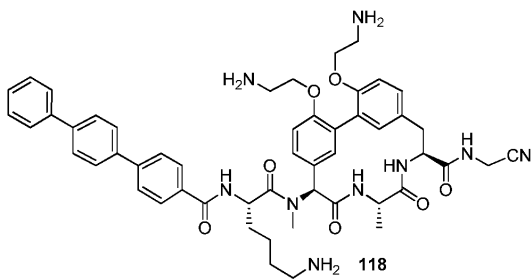
[0921] 실시예 23: 화합물 117의 합성



[0922]

[0923] 화합물 117(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 894 [M + H]^+$.

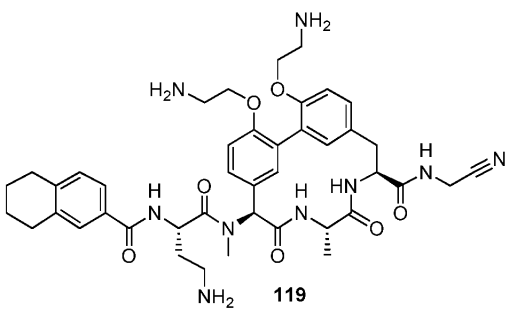
[0924] 실시예 24: 화합물 118의 합성



[0925]

[0926] 화합물 118(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 922 [M + H]^+$.

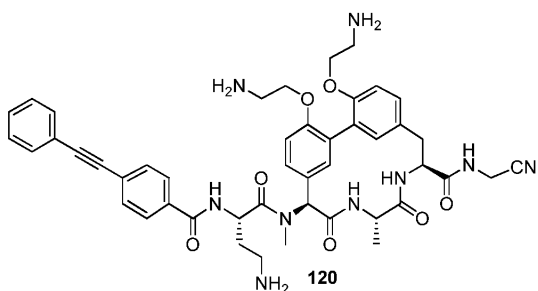
[0927] 실시예 25: 화합물 119의 합성



[0928]

[0929] 화합물 119(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 796 [M + H]^+$.

[0930] 실시예 26: 화합물 120의 합성

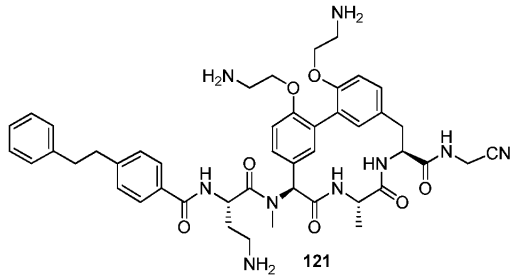


[0931]

[0932] 화합물 120(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 842 [M + H]^+$.

$H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 9.01 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.82 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.22-7.08 (m, 3H), 7.04 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=2.5$ Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.74 (dt, $J=15.5, 8.9$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.00 (dd, $J=11.9, 6.4$ Hz, 4H), 3.18 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.88 (d, $J=8.9$ Hz, 6H), 2.77 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.19 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

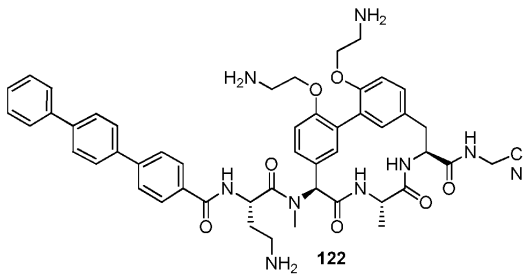
[0933] 실시예 27: 화합물 121의 합성



[0934]

[0935] 화합물 121(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 846 [M + H]^+$.

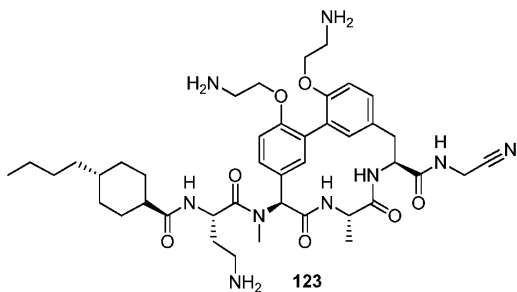
[0936] 실시예 28: 화합물 122의 합성



[0937]

[0938] 화합물 122(포름산 염)는 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 894 [M + H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (dd, $J=7.6, 4.4$ Hz, 2H), 8.70 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.91-7.79 (m, 5H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.22 (dt, $J=8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J=2.3$ Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.02 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.79-4.70 (m, 2H), 4.18 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.13-4.05 (m, 4H), 3.20 (d, $J=18.2$ Hz, 1H), 3.06-2.92 (m, 9H), 2.77 (s, 3H), 2.07 (dd, $J=20.0, 12.5$ Hz, 2H), 1.21 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

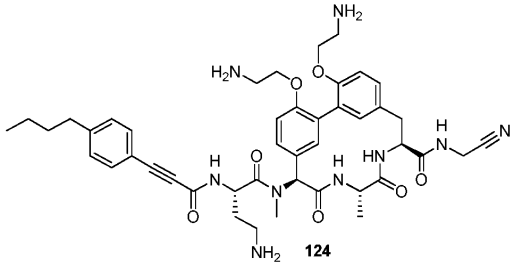
[0939] 실시예 29: 화합물 123의 합성



[0940]

[0941] 화합물 123(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 804 [M + H]^+$.

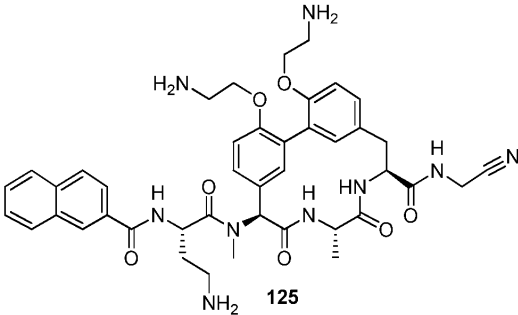
[0942] 실시예 30: 화합물 124의 합성



[0943]

[0944] 화합물 124(포름산 염)는 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 822 [M + H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.28 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.70 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.22 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.08 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.73 (td, $J=15.9, 14.1, 9.1$ Hz, 2H), 4.18 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.16-4.06 (m, 4H), 3.19 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 3.01 (dt, $J=10.3, 5.4$ Hz, 5H), 2.88 (dd, $J=10.0, 6.0$ Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 2H), 1.20 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

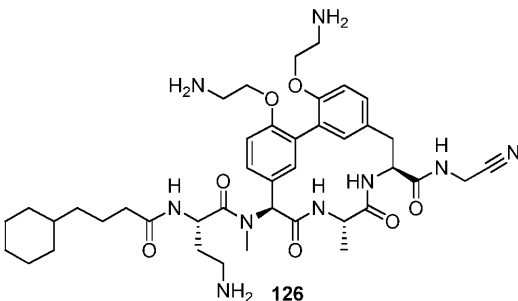
[0945] 실시예 31: 화합물 125의 합성



[0946]

[0947] 화합물 125(포름산 염)는 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 792 [M + H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.71 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.08-7.95 (m, 4H), 7.64 (ddt, $J=10.3, 5.2, 3.7$ Hz, 3H), 7.23 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 5.04 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.18 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.08 (s, 4H), 3.19 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J=16.3$ Hz, 5H), 2.78 (s, 3H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.21 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

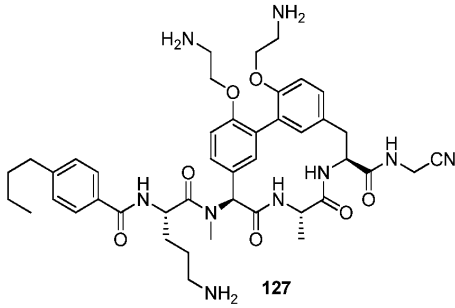
[0948] 실시예 32: 화합물 126의 합성



[0949]

[0950] 화합물 126(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 790 [M + H]^+$.

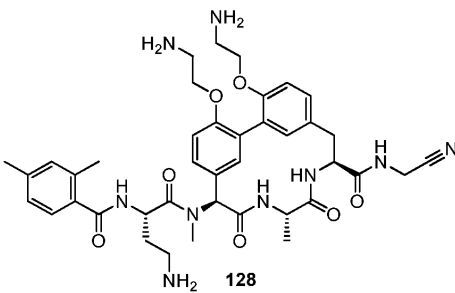
[0951] 실시예 33: 화합물 127의 합성



[0952]

[0953] 화합물 127(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 화합물 101-J 및 4-부틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.545$, $[M + H]^+ = 812.2$.

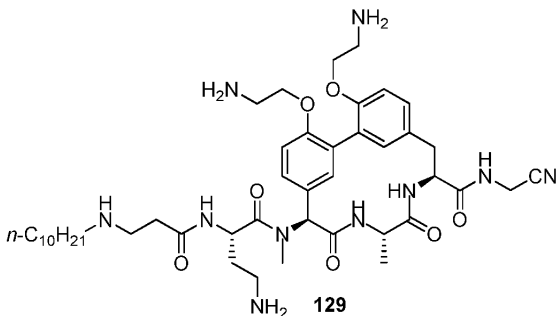
[0954] 실시예 34: 화합물 128의 합성



[0955]

[0956] 화합물 128(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 0-60AB): $t_R = 0.850$ min/2 min, $[M+H]^+H^+ = 770.5$.

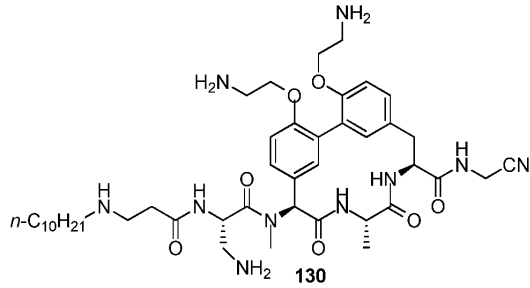
[0957] 실시예 35: 화합물 129의 합성



[0958]

[0959] 화합물 129(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 3-((tert-부톡시카르보닐)(테실아미노)프로판산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.557$, $[M + H]^+ = 849.5$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.49 (brs, 2H, HCOOH), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J=8Hz, 1H), 7.10 (d, J=8Hz, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.91-4.76 (m, 3H), 4.27-4.15 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.36-3.23 (m, 6H), 3.17-3.01 (m, 6H), 2.86 (s, 3H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.71 (brs, 2H), 1.38-1.31 (m, 17H), 0.90 (t, J=6.4Hz, 3H).

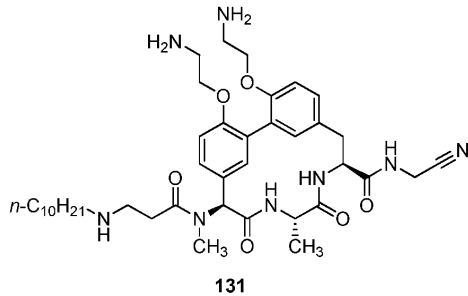
[0960] 실시예 36: 화합물 130의 합성



[0961]

[0962] 화합물 130(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.699$, $[M + H]^+ = 835.6$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.45 (brs, 1H), 7.34-7.20 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.21-5.13 (m, 1H), 4.86-4.79 (m, 2H), 4.30-4.17 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.41-3.32 (m, 3H), 3.29-3.22 (m, 5H), 3.22-3.09 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.46-1.23 (m, 19H), 0.90 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

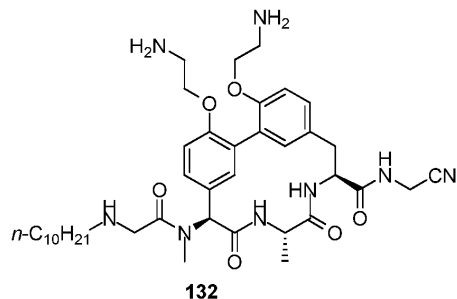
[0963] 실시예 37: 화합물 131의 합성



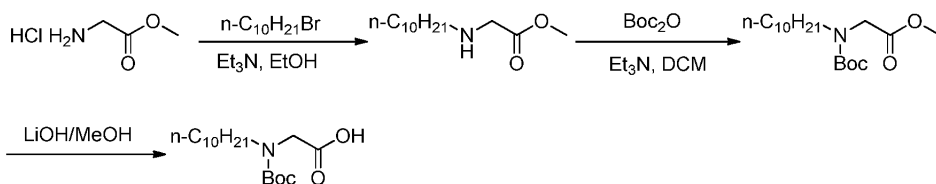
[0964]

[0965] 화합물 131(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 3-((tert-부톡시카르보닐)(테실아미노)프로판산 및 화합물 101-G로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.585$, $[M + H]^+ = 749.3$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.47 (brs, 2H, HCOOH), 7.29-7.23(m, 2H), 7.17 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.87 (brs, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.81-4.76 (m, 2H), 4.26-4.18 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 4H), 3.15-3.10 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.39-1.32 (m, 17H), 0.90 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 3H).

[0966] 실시예 38: 화합물 132의 합성



[0967]



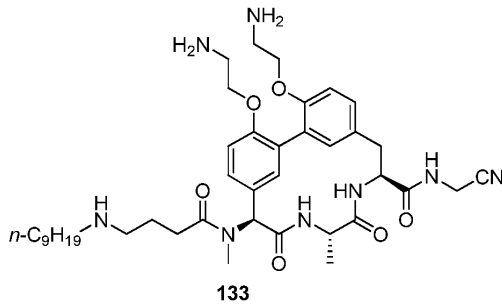
[0968]

[0969] 무수 디클로로메탄(250 ml) 중의 데칸-1-아민(10.5 g, 66.8 mmol)의 용액에 트리에틸아민(13.5 g, 133.5 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, 메틸 브로모아세테이트(10.2 g, 66.8 mmol)를 0°C에서 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 메틸 2-(데실아미노)아세테이트를 함유하는 용액을 그 다음 단계에 직접 사용하였다.

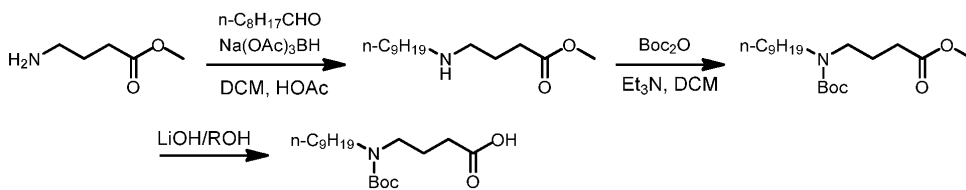
[0970] N-Boc 형성 및 LiOH 에스테르 가수분해는 실시예 6과 유사한 방식으로 수행하여 1.1 g의 2-((tert-부톡시카르보닐)(데실아미노)아세트산을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.96 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.25-3.23 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 11H), 1.25 (m, 14H), 0.88-0.85 (t, J=6.8Hz, 3H).

[0971] 화합물 132(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 37(화합물 131)에서의 방법을 사용하여 2-((tert-부톡시카르보닐)(데실아미노)아세트산 및 화합물 101-G로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.627, [M + H]⁺ = 735.2.

[0972] 실시예 39: 화합물 133의 합성



[0973]



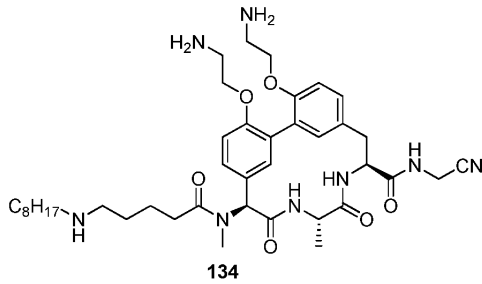
[0974]

[0975] DCM(25 ml) 중의 노난알(600 mg, 4.22 mmol)의 용액에 0°C에서 메틸 4-아미노부타노에이트(988 mg, 8.44 mmol) 및 HOAc(1 ml)를 첨가한 후, NaBH₃CN(398 mg, 2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, H₂O(20 ml)를 첨가하고, 수성층을 DCM(30 ml*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시켜 메틸 4-(노닐아미노) 부타노에이트를 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.770, [M + H]⁺ = 244.0.

[0976] N-Boc 형성 및 LiOH 에스테르 가수분해는 실시예 6과 유사한 방식으로 수행하여 0.46 g의 4-((tert-부톡시카르보닐)(노닐)아미노)부탄산을 얻었다. ELS-D/LC/MS 352.3 [M+Na⁺].

[0977] 화합물 133(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 37(화합물 131)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.717, [M + H]⁺ = 749.5; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.48 (brs, 3H, HCOOH), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.91(brs, 1H), 6.77 (brs, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.82-4.74 (m, 2H), 4.29-4.12 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.24-3.05 (m, 7H), 3.04-2.95 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.73-2.57 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.50-1.23 (m, 15H), 0.90 (t, J=6.6Hz, 3H).

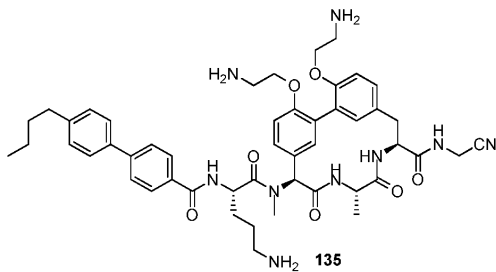
[0978] 실시예 40: 화합물 134의 합성



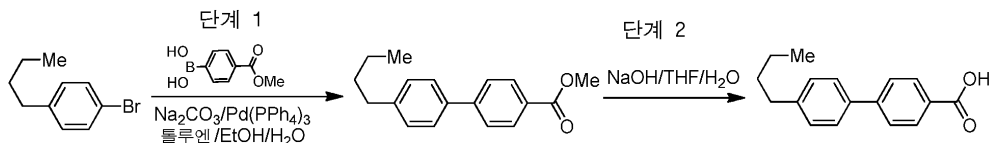
[0979]

[0980] 화합물 134(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 39(화합물 133)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.562$, $M+H^+ = 749.3$.

[0981] 실시예 41: 화합물 135의 합성



[0982]



[0983]

[0984] 단계 1: 톨루엔/EtOH(900 ml/300 ml) 중의 1-브로모-4-n-부틸벤젠(100 g, 0.472 mol), 4-(메톡시카르보닐)벤젠 보론산(82.0 g, 0.456 mol), 2 M Na_2CO_3 (150 g, 1.42 mol)의 용액을 N_2 로 3회 탈기시킨 후, $Pd(PPh_3)_4$ (27.2 g, 23.6 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 로 3회 탈기시킨 후, 5 시간 동안 환류 가열하였다. TLC가 반응 완료를 나타낸 후, 톨루엔 및 EtOH를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 EA로 추출하였다(3×). 합한 유기층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 제거하여 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 PE:EA(150:1)로 용출시키는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 용매를 제거하여 메틸 4'-부틸-[1,1'-비페닐]-4-카르복실레이트(105 g, 86.0%)를 백색 고체로서 얻었다.

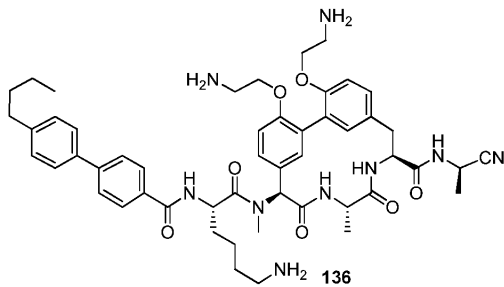
[0985]

단계 2: THF/ H_2O (500 ml/100 ml) 중의 메틸 4'-부틸-[1,1'-비페닐]-4-카르복실레이트(89.0 g, 0.332 mol), NaOH(26.6 g, 0.664 mol)의 혼합물을 밤새 환류 가열하였다. TLC가 반응 완료를 나타낸 후, THF를 제거하였다. 잔류물을 2 N HCl 용액으로 pH=3~4로 조절하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 케이크를 물로 세정하고, 건조시켜 4'-부틸-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산(60.0 g, 71.1%)을 백색 고체로서 얻었다.

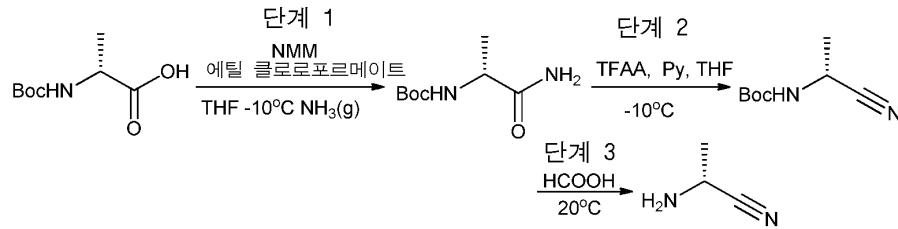
[0986]

화합물 135(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 화합물 101-J 및 4'-부틸-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.757$, $[M + H]^+ = 888.4$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.47 (brs, 1H, HCOOH), 7.91 (d, J=8Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.53 (d, J=8Hz, 2H), 7.36-7.20 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.90 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.85-4.72 (m, 2H), 4.32-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.35-3.10 (m, 6H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.05-1.75 (m, 4H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.37 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.95 (t, J=6.8Hz, 3H).

[0987] 실시예 42: 화합물 136의 합성



[0988]



[0989]

[0990]

단계 1: THF(50 ml) 중의 (R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산(10.0 g, 52.8 mmol), NMM(5.88 g, 58.1 mmol)의 교반된 용액에 에틸 클로로포르메이트(8.86 g, 81.6 mmol)를 -10°C에서 적가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 20 분 동안 교반한 후, THF(50 ml, 500 mmol) 중의 10N 암모니아를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -10°C에서 또 다른 2 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 EtOAc(100 ml)로 취하고, 이를 1N KHSO₄ 용액 및 염수(50 ml 각각)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 (R)-tert-부틸 (1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트(6.5 g, 65.3% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[0991]

단계 2: 무수 THF(50 ml) 중의 (R)-tert-부틸 (1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트(3.5 g, 18.6 mmol) 및 피리딘(4.4 g, 55.8 mmol)의 용액에 TFAA(5.9 g, 27.9 mmol)를 -10°C에서 적가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 EtOAc(100 ml)로 취하고, 이를 1N KHSO₄ 용액 및 염수(50 ml 각각)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 미정제 생성물로 농축시키고, 이를 100 ml (석유 에테르 중의 20% EtOAc)를 사용하여 추가로 재결정화시켜 (R)-tert-부틸 (1-시아노에틸)카르바메이트(1.5 g, 47.4% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.82 (brs, 1H), 4.61 (brs, 1H), 1.53 (d, J=7.6Hz, 3H), 1.45 (s, 9H).

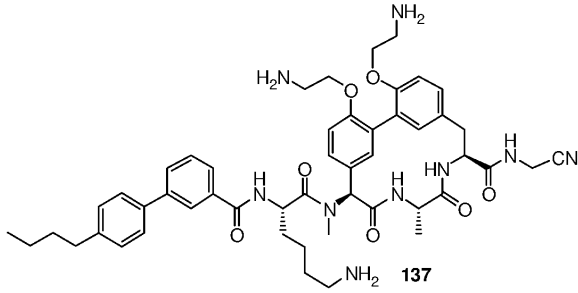
[0992]

단계 3: (R)-tert-부틸 (1-시아노에틸)카르바메이트(100 mg, 0.59 mmol)를 여러 부분으로 나누어 HCOOH(1.0 ml)에 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 20°C로 교반하면서 가온되도록 하고, 동일한 온도에서 3 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하여 (R)-2-아미노프로판니트릴(65 mg, 95.3% 수율)을 백색 고체로서 얻었다, 이를 그 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0993]

화합물 136(포름산 염)은 (R)-2-아미노프로판니트릴 히드록로라이드를 커플링 단계에서 사용한 것을 제외하고, 실시예 41(화합물 135)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: m/z = 880 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.82 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.74 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.37 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.33 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.84 (dd, J=16.0, 7.4Hz, 2H), 4.72 (d, J=12.6Hz, 2H), 4.05 (s, 4H), 2.94 (s, 5H), 2.80 (s, 3H), 2.78 (d, J=7.9Hz, 2H), 2.65-2.62 (m, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.60 (t, J=7.6Hz, 4H), 1.44 (d, J=7.2Hz, 5H), 1.38-1.31 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.96-0.88 (m, 3H).

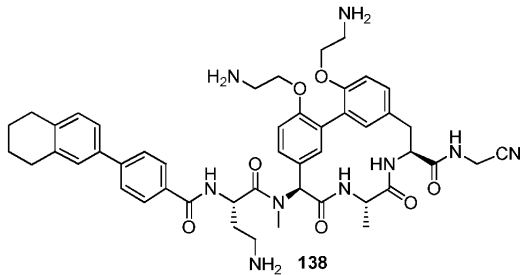
[0994] 실시예 43: 화합물 137의 합성



[0995]

[0996] 화합물 137(포름산 염)은 실시예 41(화합물 135)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 903 [M + H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.74 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.20 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.90-7.81 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.57 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.18 (ddd, $J=16.6, 8.6, 2.5$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J=2.6$ Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.88 (q, $J=7.5, 7.0$ Hz, 1H), 4.79-4.68 (m, 2H), 4.18 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.99 (dt, $J=10.6, 5.5$ Hz, 4H), 3.18 (d, $J=17.8$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 2.89 (q, $J=5.6, 4.3$ Hz, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 1.77 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 1.65-1.55 (m, 4H), 1.45 (s, 4H), 1.40-1.29 (m, 2H), 1.20 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

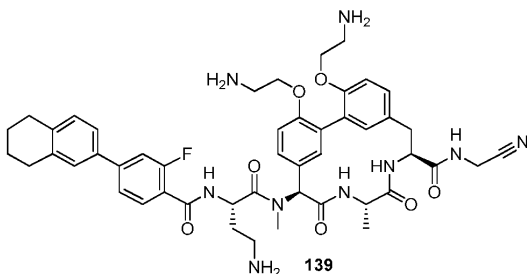
[0997] 실시예 44: 화합물 138의 합성



[0998]

[0999] 화합물 138(포름산 염)은 실시예 41(화합물 135)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 872 [M + H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.89-8.79 (m, 1H), 8.44 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 5H), 7.07 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.75-6.71 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 4.79-4.68 (m, 2H), 4.18 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.08 (dq, $J=26.7, 10.5, 7.8$ Hz, 4H), 3.19 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 3.08-2.88 (m, 7H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.76 (s, 5H), 2.14-1.98 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 4H), 1.21 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

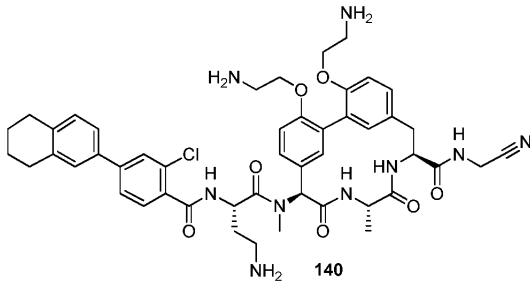
[1000] 실시예 45: 화합물 139의 합성



[1001]

[1002] 화합물 139(포름산 염)는 실시예 41(화합물 135)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 890 [M + H]^+$.

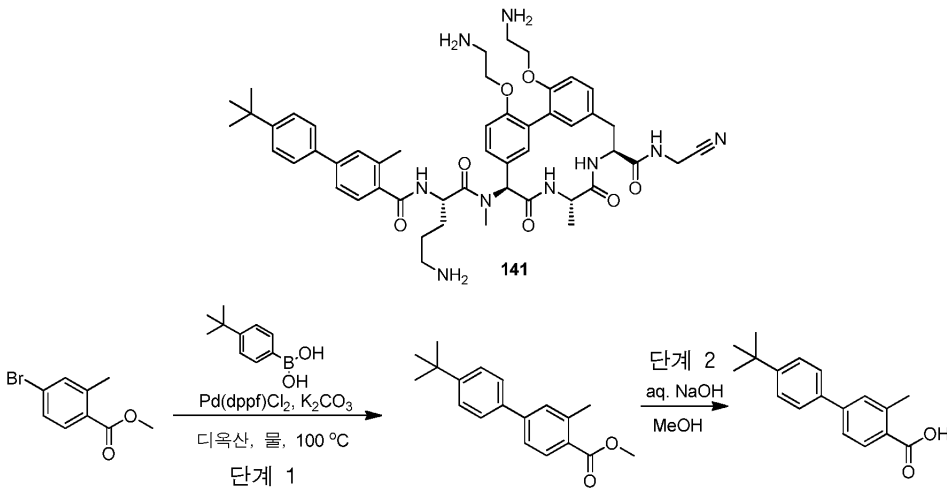
[1003] 실시예 46: 화합물 140의 합성



[1004]

[1005] 화합물 140(포름산 염)은 실시예 41(화합물 135)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 906 [M + H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.74 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.0, 1.8$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.24-7.11 (m, 2H), 7.06 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.77-6.71 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.99 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.80-4.68 (m, 2H), 4.18 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.05 (dt, $J=11.2, 5.5$ Hz, 4H), 3.19 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.92 (t, $J=7.7$ Hz, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 2.76 (s, 4H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.77 (p, $J=3.4$ Hz, 4H), 1.20 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

[1006] 실시예 47: 화합물 141의 합성



[1007]

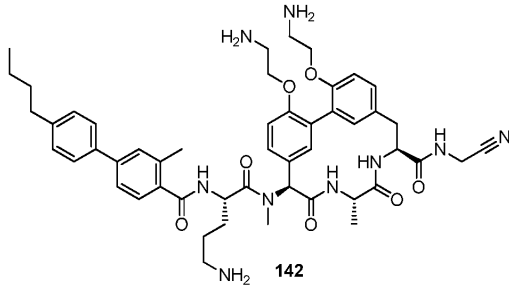
[1008] 아릴 보론산 및 아릴 할라이드의 Pd-촉매화된 스즈키(Suzuki) 커플링에 이어서 에스테르의 염기 가수분해에 의한 비아릴 테일의 합성을 기재하며, 일반적인 방법 7로 지칭한다.

[1009] 단계 1: 1,4-디옥산(5 ml) 및 물(1 ml) 중의 4-*t*-부틸벤젠보론산(151.6 mg, 0.85 mmol)의 용액에 탄산칼슘(181.0 mg, 1.31 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드(47.9 mg, 0.07 mmol) 및 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트(150.0 mg, 0.65 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 2 시간 동안 N_2 하에서 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(20 ml) 중에서 취하고, 물(20 ml \times 2) 및 염수(20 ml)로 세정하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 5% EtOAc, $R_f=0.7$)에 의하여 정제하여 메틸 4-(4-*tert*-부틸페닐)-2-메틸-벤조에이트(120 mg, 64.9% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. LCMS (5-95AB_1.5min): $t_R = 0.972$ min, $[M + H]^+ = 281.9$.

[1010] 단계 2: 메틸 4-(4-*tert*-부틸페닐)-2-메틸-벤조에이트(120.0 mg, 0.430 mmol)를 일반적인 방법 NaOH를 사용하여 가수분해시켜 4-(4-*tert*-부틸페닐)-2-메틸-벤조산(100 mg, 0.3726 mmol, 87.7% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1011] 화합물 141(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.633$ min, $[M + H]^+ = 902.4$.

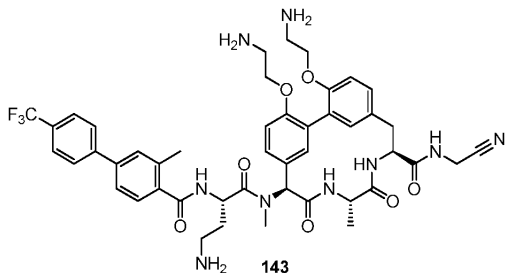
[1012] 실시예 48: 화합물 142의 합성



[1013]

[1014] 화합물 142(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 4-(4-부틸페닐)-2-메틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.643$ min, $[M + H]^+ = 902.4$.

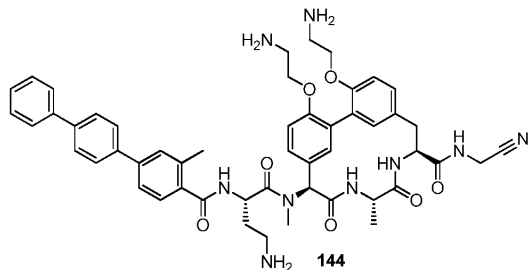
[1015] 실시예 49: 화합물 143의 합성



[1016]

[1017] 화합물 143(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 4-(4-트리플루오로메틸페닐)-2-메틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.588$ min, $[M + H]^+ = 900.3$.

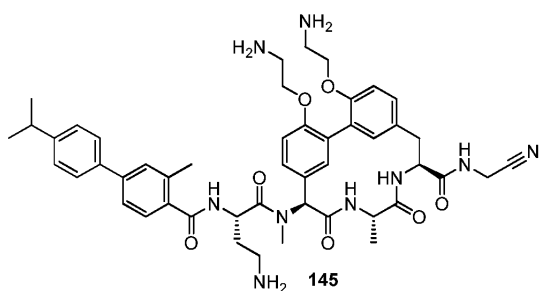
[1018] 실시예 50: 화합물 144의 합성



[1019]

[1020] 화합물 144(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 3-메틸-[1,1':4',1''-터페닐]-4-카르복실산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.615$ min, $[M + H]^+ = 908.4$.

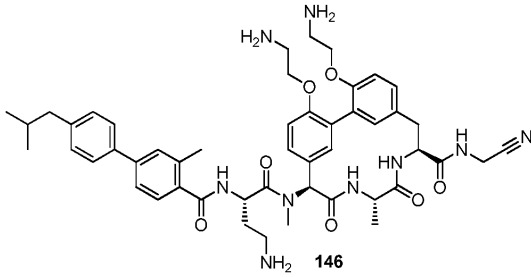
[1021] 실시예 51: 화합물 145의 합성



[1022]

[1023] 화합물 145(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.632$ min, $[M + H]^+ = 874.6$.

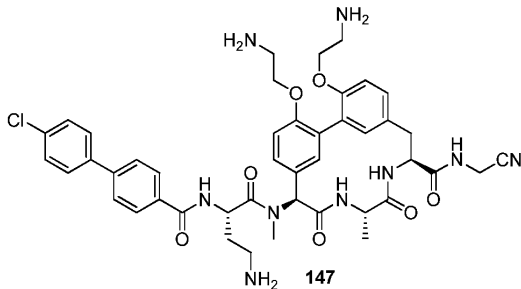
[1024] 실시예 52: 화합물 146의 합성



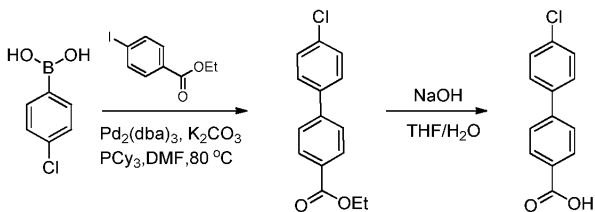
[1025]

[1026] 화합물 146(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 4-(4-이소부틸페닐)-2-메틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.653$ min, $[M + H]^+ = 888.5$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.56-7.50 (m, 4H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 4H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 4.81-4.79 (m, 3H), 4.30-4.15 (m, 5H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.25-3.05 (m, 7H), 2.95 (s, 3H), 2.53 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.36 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J=6.4$ Hz, 6H).

[1027] 실시예 53: 화합물 147의 합성



[1028]



[1029]

[1030] 오븐 건조시킨 3목 플라스크(500 ml)에 (4-클로로페닐)보론산(12 g, 74.7 mmol), 에틸 4-요오도벤조에이트(14.1 g 51.2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4.68 g, 5.12 mmol), PCy_3 (1.43 g, 5.12 mmol) 및 K_2CO_3 (21.21 g, 153.5 mmol)을 넣었다. DMF(100 ml)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 로 퍼징하였다. 혼합물을 $80^\circ C$ 에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 K_2CO_3 을 제거하였다. 용매를 제거하고, 갈색 잔류물을 컬럼(석유 에테르 중의 1% 내지 5% EtOAc)에 의하여 정제하여 에틸 4'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-카르복실레이트(9.52 g, 71.4%)를 얻었다.

[1031]

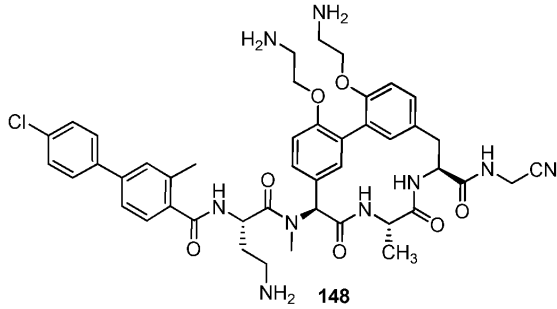
THF(150 ml) 및 H_2O (20 ml)의 혼합물 중의 에틸 4'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-카르복실레이트(9.52 g, 36.6 mmol)의 용액에 NaOH(4N, 5.86 g, 146 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 $70^\circ C$ 에서 10 시간 동안 교반한 후, 유기 용매를 감압 하에서 제거하고, 4M HCl를 사용하여 pH를 3으로 조절하였다. 생성물을 여과에 의하여 수집하고, 물로 세정하고, 건조시켜 4'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산(8.5 g, 100%)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H), 7.70 (d, $J=8$ Hz, 2 H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.47 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H).

[1032]

화합물 147(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 4'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.710$, $[M + H]^+$

= 852.4; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.48 (brs, 2H, HCOOH), 7.97 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.77 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.68 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.50 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.89 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.22-5.14 (m, 1H), 4.83-4.79 (m, 2H), 4.32-4.14 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.27-2.95 (m, 7H), 2.89 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.36 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H).

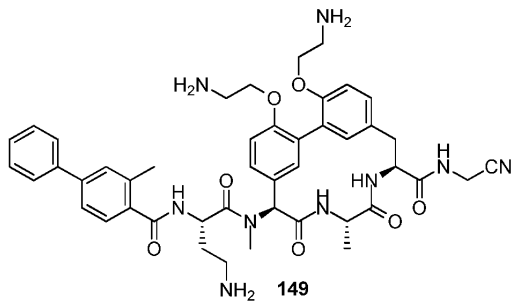
[1033] 실시예 54: 화합물 148의 합성



[1034]

[1035] 화합물 148(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 4'-클로로-3-메틸-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.560$, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 866.2$.

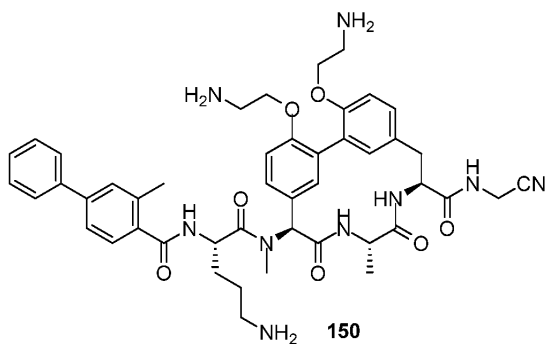
[1036] 실시예 55: 화합물 149의 합성



[1037]

[1038] 화합물 149(유리 염기)는 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.661$, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 832.5$.

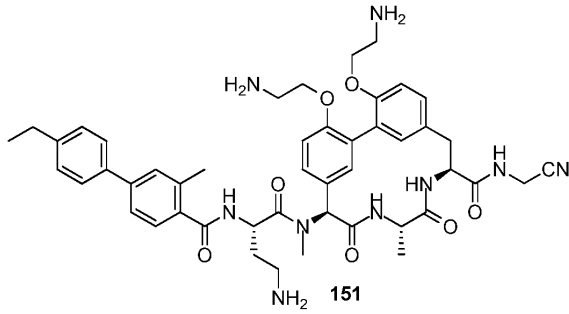
[1039] 실시예 56: 화합물 150의 합성



[1040]

[1041] 화합물 150(유리 염기)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 3-메틸-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.649$, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 846.4$.

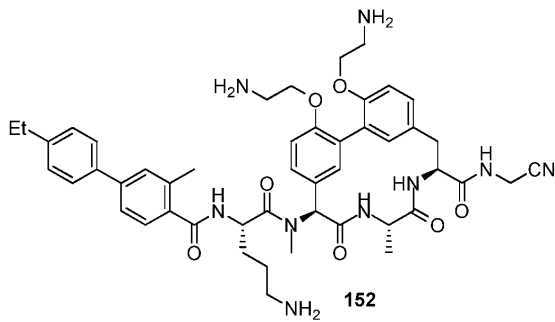
[1042] 실시예 57: 화합물 151의 합성



[1043]

[1044] 화합물 151(유리 염기)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.735$, $[M + H]^+ = 860.5$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.45-7.38 (m, 2H), 7.36-7.16 (m, 7H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.84 (brs, 1H), 6.71 (brs, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.20-5.13 (m, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 4.23-3.97 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.10-2.80 (m, 5H), 3.00 (s, 3H), 2.67 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

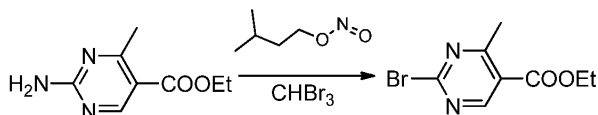
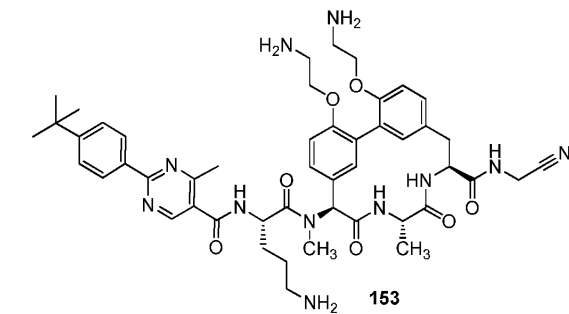
[1045] 실시예 58: 화합물 152의 합성



[1046]

[1047] 화합물 152(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 4'-에틸-3-메틸-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.698$, $[M + H]^+ = 874.2$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.50 (brs, 1H, HCOOH), 7.50-7.44 (m, 5H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 6.74-6.58 (m, 2H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.85-4.81 (m, 2H), 4.31-4.21 (m, 6H), 3.28-3.24 (m, 5H), 3.15-3.01 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.71 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08-1.70 (m, 4H), 1.39 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[1048] 실시예 59: 화합물 153의 합성

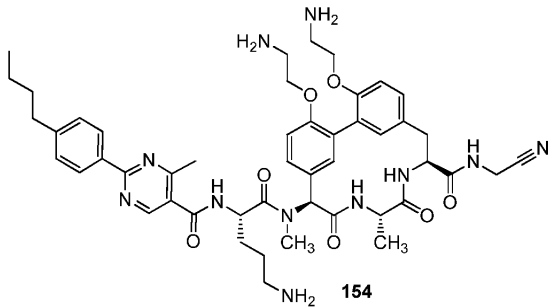


[1049]

[1050] CHBr_3 (66 ml) 중의 에틸 2-아미노-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(4.0 g, 22 mmol)의 용액에 이소펜틸 니트라이드(44 ml)를 첨가하고, 혼합물을 85°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 EtOAc(100 ml)에 의하여 취하고, 이를 염수(100 ml×2)에 의하여 세정하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 에틸 2-브로모-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(3.0 g, 55.5% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.93 (s, 1H), 4.41 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.41 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

[1051] 화합물 153(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 에틸 2-브로모-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.736$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 904.7$.

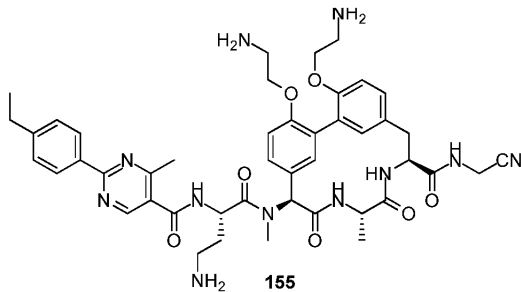
[1052] **실시예 60: 화합물 154의 합성**



[1053]

[1054] 화합물 154(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.661$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 905.6$.

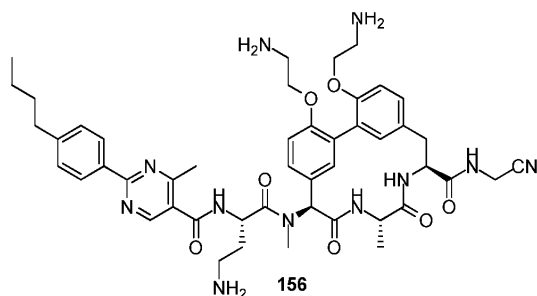
[1055] **실시예 61: 화합물 155의 합성**



[1056]

[1057] 화합물 155(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.681$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 862.4$.

[1058] **실시예 62: 화합물 156의 합성**

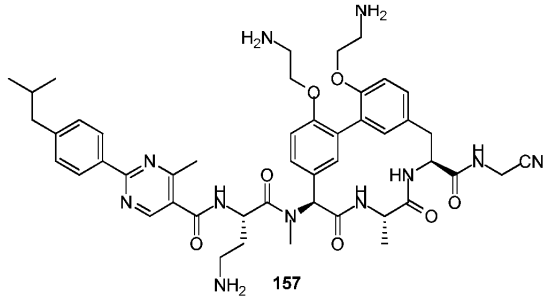


[1059]

[1060] 화합물 156(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.617$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 890.4$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.77 (s, 1H), 8.53 (s, 1H),

8.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.30-4.10 (m, 6H), 3.35 (s, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 2.80-2.60 (m, 5H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.20-2.0 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 5H), 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H).

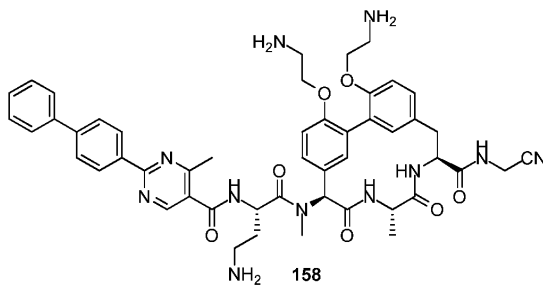
[1061] 실시예 63: 화합물 157의 합성



[1062]

[1063] 화합물 157(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.607$ min, $[M+H]^+ = 890.5$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.10 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.30-7.05 (m, 4H), 7.00-6.80 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.25-5.10 (m, 1H), 4.80-4.65 (m, 2H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.30-4.05 (m, 4H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.10-2.75 (m, 11H), 2.60-2.40 (m, 5H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 2H), 1.34 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.0Hz, 6H).

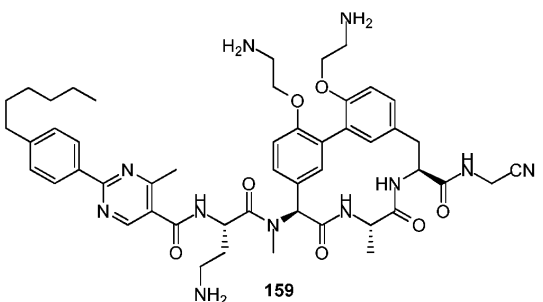
[1064] 실시예 64: 화합물 158의 합성



[1065]

[1066] 화합물 158(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.722$ min, $[M+H]^+ = 910.4$.

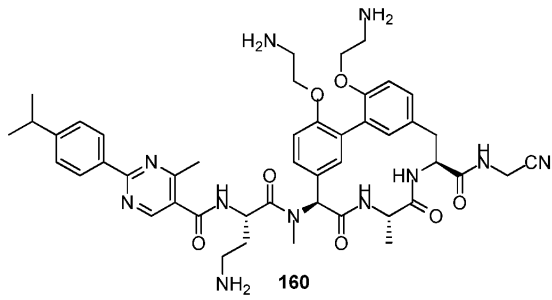
[1067] 실시예 65: 화합물 159의 합성



[1068]

[1069] 화합물 159(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.770$ min, $[M+Na]^+ = 940.0$.

[1070] 실시예 66: 화합물 160의 합성



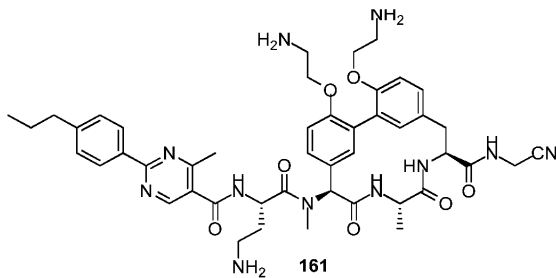
[1071]

[1072]

화합물 160(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.710$ min, $[M+H]^+ = 876.8$.

[1073]

실시예 67: 화합물 161의 합성



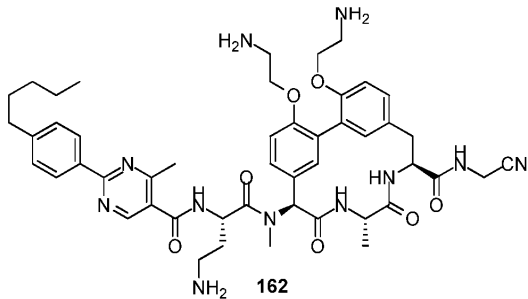
[1074]

[1075]

화합물 161(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.587$ min, $[M+H]^+ = 876.6$.

[1076]

실시예 68: 화합물 162의 합성

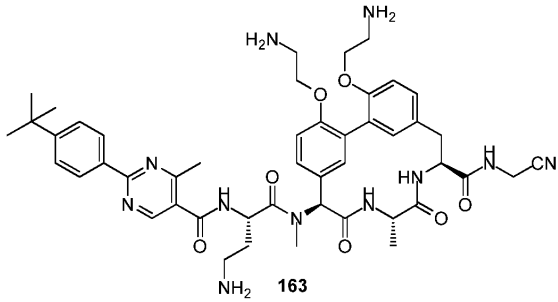


[1077]

[1078]

화합물 162(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.757$ min, $[M+H]^+ = 904.6$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.78 (s, 1H), 8.50 (br s, 2H), 8.35 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.21-4.18 (m, 6H), 3.15-3.13 (m, 7H), 2.95 (s, 3H), 2.72-2.68 (m, 6H), 2.32-2.14 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.38-1.35 (m, 7H), 0.92 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

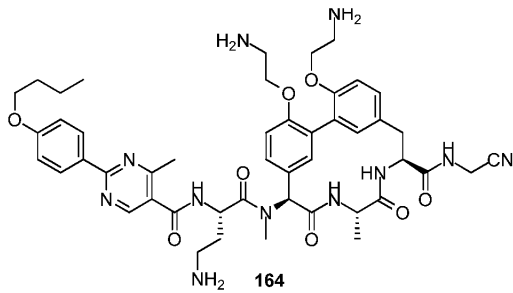
[1079] 실시예 69: 화합물 163의 합성



[1080]

[1081] 화합물 163(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.711$ min, $[M+H]^+ = 890.5$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.78 (s, 1H), 8.48 (br s, 2H), 8.36 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.25-4.10 (m, 6H), 3.20-3.10 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 2.75-2.65 (m, 4H), 2.32-2.14 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 12H).

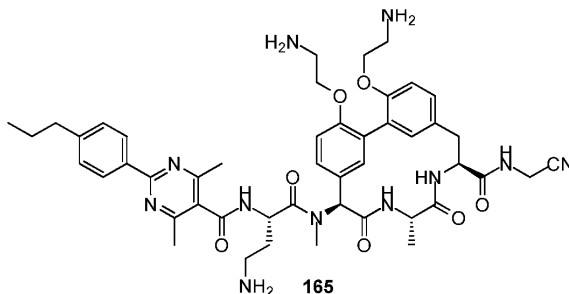
[1082] 실시예 70: 화합물 164의 합성



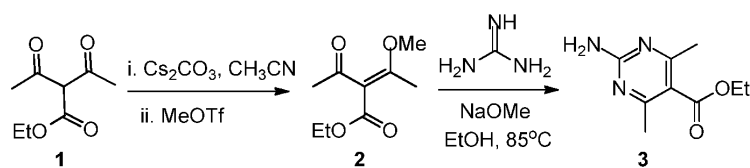
[1083]

[1084] 화합물 164(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.727$ min, $[M+H]^+ = 906.5$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.74 (s, 1H), 8.50 (br s, 2H), 8.36 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.30-4.15 (m, 6H), 4.08 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.25-3.10 (m, 8H), 2.96 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

[1085] 실시예 71: 화합물 165의 합성



[1086]



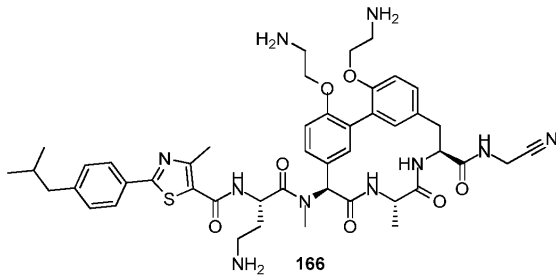
[1087] 아세트니트릴(50 ml) 중의 에틸 디아세토아세테이트(4.0 g, 23.23 mmol) 및 Cs_2CO_3 (15.2 g, 46.46 mmol)의 혼합

물을 25℃에서 30 분 동안 교반하고, 0℃로 냉각시켰다. MeOTf(3.81 g, 23.23 mmol)를 적가하고, 혼합물을 25℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 에테르로 희석하고, 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 에테르(100 ml) 중에서 취하고, 2N NaOH(10 ml×2)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 미정제 에틸 (E)-2-아세틸-3-메톡시-부트-2-에노에이트(2.7 g, 62.4% 수율)를 황색 오일로서 얻고, 이를 그 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1088] 에탄올(20 ml) 중의 에틸 (E)-2-아세틸-3-메톡시-부트-2-에노에이트(2.7 g, 14.5 mmol), 구아니딘 히드로클로라이드(3,463.0 mg, 36.25 mmol) 및 NaOMe(1,566.6 mg, 29 mmol)의 혼합물을 80℃에서 12 시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(100 ml) 중에서 취하고, 염수(50 ml×3)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(석유 에테르 중의 10% EtOAc, Rf=0.45)에 의하여 정제하여 에틸 2-아미노-4,6-디메틸-피리미딘-5-카르복실레이트(820 mg, 29% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.96 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.29 (t, J=7.4Hz, 3H).

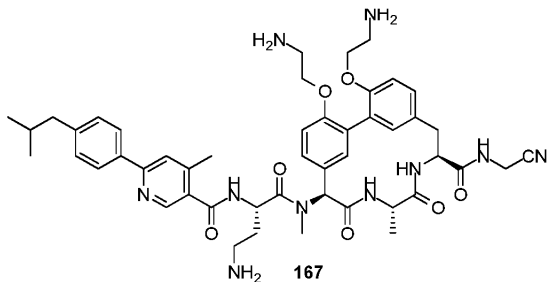
[1089] 화합물 165(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 59(화합물 153)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.707 min, [M+H]⁺ = 890.4. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.50 (br s, 2H), 8.30-8.20 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 3H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.30-4.10 (m, 6H), 3.25-3.10 (m, 8H), 3.00 (s, 3H), 2.67 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.35 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H).

[1090] 실시예 72: 화합물 166의 합성



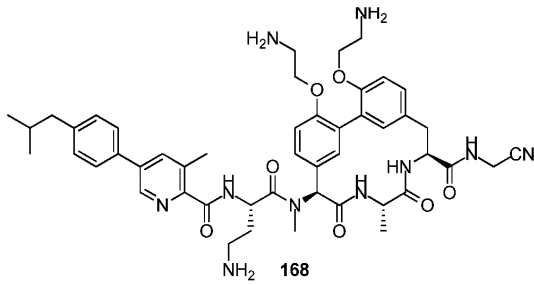
[1091] 화합물 166(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.613 min, [M+H]⁺ = 895.5.

[1093] 실시예 73: 화합물 167의 합성



[1094] 화합물 167(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.604 min, [M+H]⁺ = 889.9.

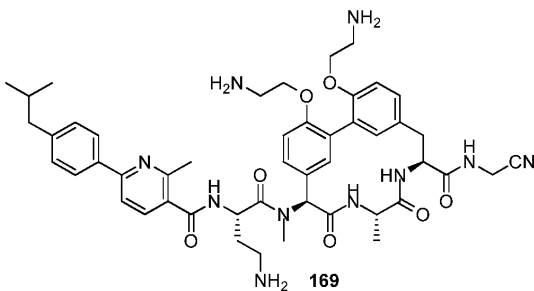
[1096] 실시예 74: 화합물 168의 합성



[1097]

[1098] 화합물 168(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.745$ min, $[M+H]^+ = 889.4$.

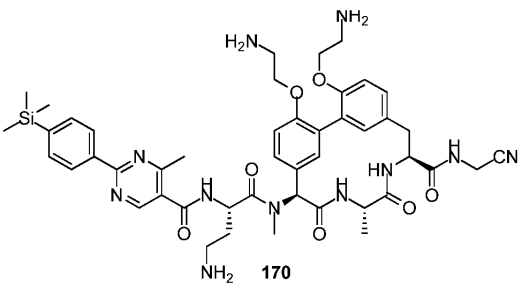
[1099] 실시예 75: 화합물 169의 합성



[1100]

[1101] 화합물 169(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.644$ min, $[M+H]^+ = 889.5$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.88 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.30-4.15 (m, 6H), 3.25-3.05 (m, 8H), 2.96 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.56 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.36 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J=6.4$ Hz, 6H).

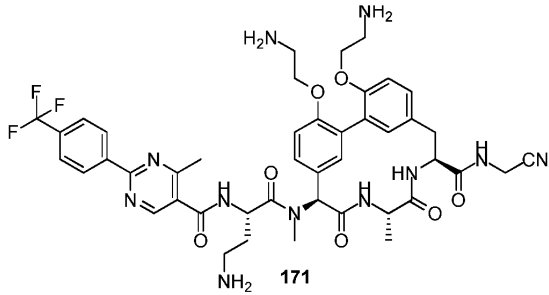
[1102] 실시예 76: 화합물 170의 합성



[1103]

[1104] 화합물 170(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.737$ min, $[M+H]^+ = 906.5$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.82 (s, 1H), 8.50 (br s, 2H, FA), 8.43 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.92 (br s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.18-5.17 (m, 1H), 4.82-4.79 (m, 2H), 4.25-4.15 (m, 6H), 3.50-3.30 (m, 3H), 3.15-3.12 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.40-2.10 (m, 2H), 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.32 (s, 9H).

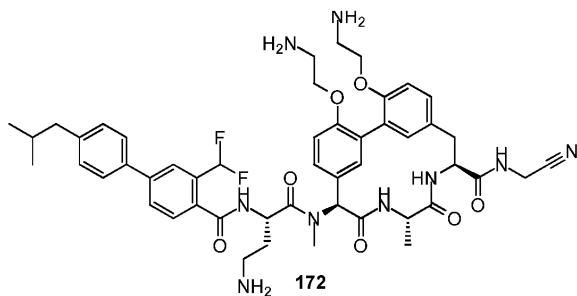
[1105] 실시예 77: 화합물 171의 합성



[1106]

[1107] 화합물 171(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.697$ min, $[M+H]^+ = 902.7$.

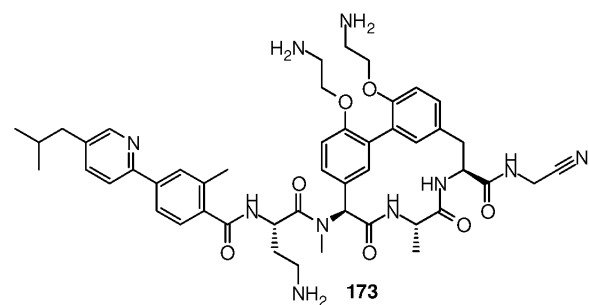
[1108] 실시예 78: 화합물 172의 합성



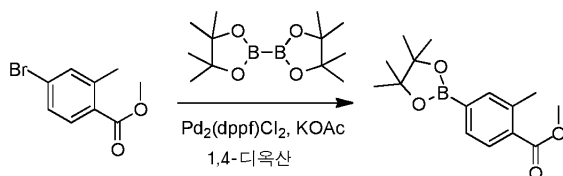
[1109]

[1110] 화합물 172(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.769$ min, $[M+H]^+ = 924.5$.

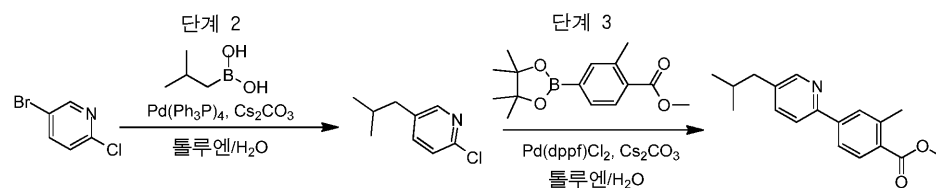
[1111] 실시예 79: 화합물 173의 합성



단계 1



[1112]



[1113]

[1114] 단계 1: 1,4-디옥산(20 ml) 중의 아세트산칼륨(649.2 mg, 6.55 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드(159.7 mg, 0.22 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(1,108.5 mg, 4.37 mmol) 및 메틸 4-브로모-2-메

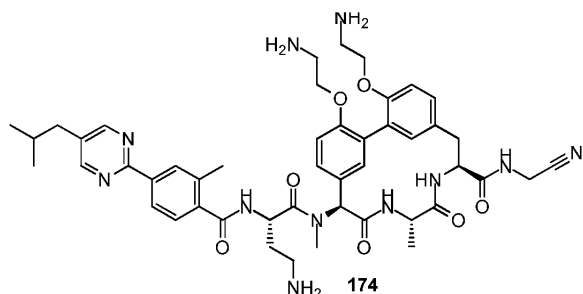
틸벤조에이트(500.0 mg, 2.18 mmol)의 혼합물을 110℃에서 4 시간 동안 N₂ 보호 하에서 교반하고, 건조 상태로 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(30 ml) 중에서 취하고, 물(20 ml×2) 및 염수(20 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 10% 에틸 아세테이트, Rf=0.6)에 의하여 정제하여 메틸 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(400 mg, 66.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1115] 단계 2: 톨루엔(10 ml) 및 물(2 ml) 중의 5-브로모-2-클로로피리딘(200.0 mg, 1.04 mmol)의 용액에 탄산세슘(1,693.1 mg, 5.2 mmol), 이소부틸보론산(158.9 mg, 1.56 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(120.1 mg, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 16 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 H₂O(20 ml)로 희석하고, EtOAc(40 ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(80 ml×3) 및 염수(80 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 7.5% EtOAc)에 의하여 정제하여 2-클로로-5-이소부틸피리딘(110 mg, 62.4% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.872 min, [M+H]⁺ = 169.8.

[1116] 단계 3: 톨루엔(5 ml) 및 물(1 ml) 중의 2-클로로-5-이소부틸피리딘(50.0 mg, 0.29 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드(21.6 mg, 0.03 mmol), 메틸 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(122.1 mg, 0.44 mmol) 및 탄산세슘(288.1 mg, 0.88 mmol)의 혼합물을 110℃에서 16 시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 혼합물을 H₂O(10 ml)로 희석하고, EtOAc(10 ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(20 ml×4) 및 염수(20 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 중의 7.5% EtOAc)에 의하여 정제하여 메틸 4-(5-이소부틸피리딘-2-일)-2-메틸벤조에이트(74 mg, 88.6% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.816 min, [M+H]⁺ = 283.9.

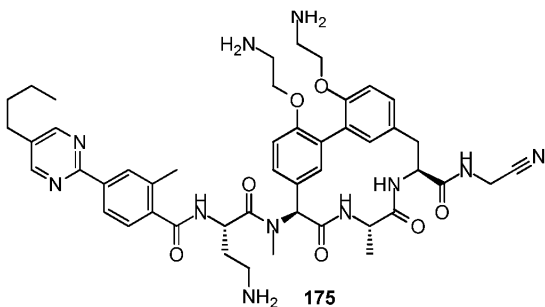
[1117] 화합물 173(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.639 min, [M+H]⁺ = 889.5.

[1118] 실시예 80: 화합물 174의 합성



[1119] 화합물 174(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 79(화합물 173)에서의 방법을 사용하여 5-브로모-2-클로로피리딘 미단으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.553 min, [M+H]⁺ = 890.9.

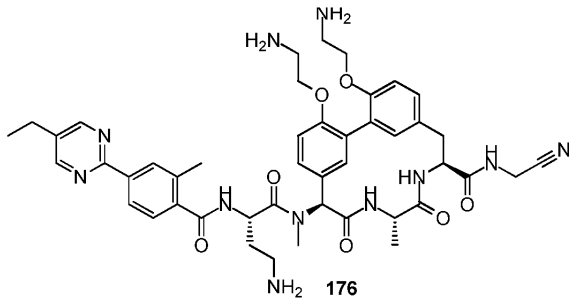
[1121] 실시예 81: 화합물 175의 합성



[1122] 화합물 175(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 79(화합물 173)에서의 방법을 사용하여 5-브로모-2-클로로피리

미단으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.699$ min, $[M+H]^+ = 890.5$.

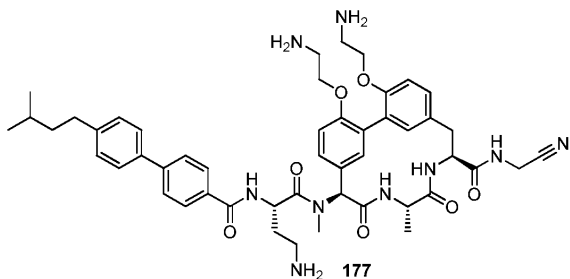
[1124] 실시예 82: 화합물 176의 합성



[1125]

[1126] 화합물 176(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 79(화합물 173)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.626$ min, $[M+H]^+ = 862.5$.

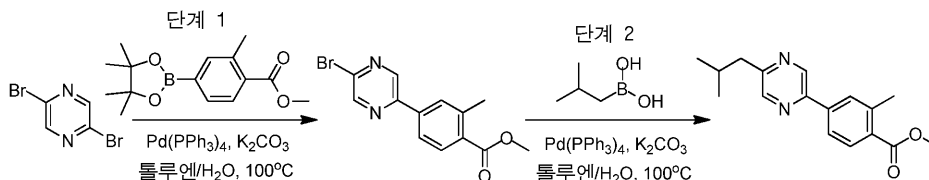
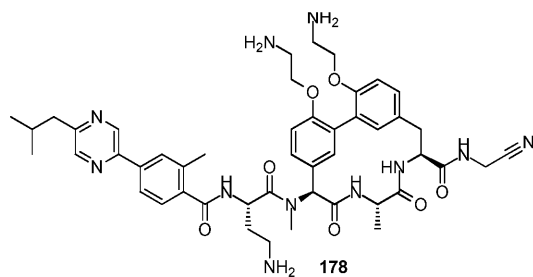
[1127] 실시예 83: 화합물 177의 합성



[1128]

[1129] 화합물 177(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 79(화합물 173)에서의 방법을 사용하여 (4-(메톡시카르보닐)페닐)보론산, 1-브로모-4-요오도벤젠 및 이소펜틸보론산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.782$ min, $[M+H]^+ = 888.5$.

[1130] 실시예 84: 화합물 178의 합성



[1131]

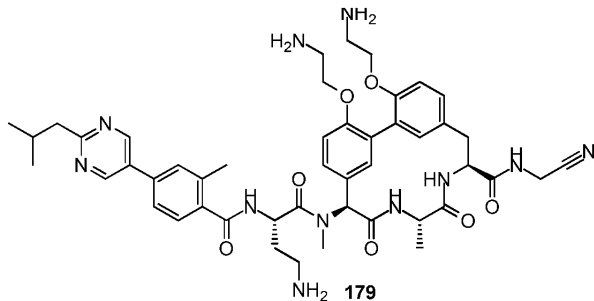
[1132] 톨루엔(5 ml) 및 물(1 ml) 중의 2,5-디브로모피라진(200.0 mg, 0.84 mmol)의 용액에 탄산칼륨(348.6 mg, 2.52 mmol), 메틸 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(232.2 mg, 0.84 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(97.2 mg, 0.08 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 $80^\circ C$ 에서 16 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 H_2O (20 ml)로 희석하고, EtOAc(40 ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(80 ml×3) 및 염수(80 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 7.5% EtOAc)에 의하여 정제하여 메틸 4-(5-브로모피라진-2-일)-2-메틸벤조에이트(150 mg, 58.1% 수율)를

백색 고체로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.81 (s, 1H), 8.75 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

[1133] 톨루엔(3 ml) 및 물(0.3 ml) 중의 이소부틸보론산(99.6 mg, 0.98 mmol)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(56.4 mg, 0.05 mmol), 탄산칼륨(202.5 mg, 1.47 mmol) 및 메틸 4-(5-브로모피라진-2-일)-2-메틸벤조에이트(150.0 mg, 0.49 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 H_2O (20 ml)로 희석하고, EtOAc(40 ml \times 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(80 ml \times 3) 및 염수(80 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 9.5% EtOAc, $R_f=0.4$)에 의하여 정제하여 메틸 4-(5-이소부틸피라진-2-일)-2-메틸-벤조에이트(52 mg, 37.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.956$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284.9$.

[1134] 화합물 178(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.679$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 890.5$.

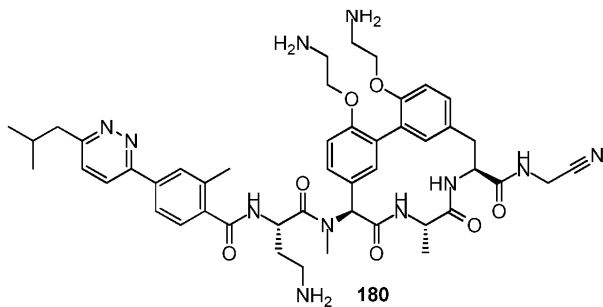
[1135] 실시예 85: 화합물 179의 합성



[1136]

[1137] 화합물 179(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 84(화합물 178)에서의 방법을 사용하여 5-브로모-2-클로로피리미딘으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.657$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 890.2$.

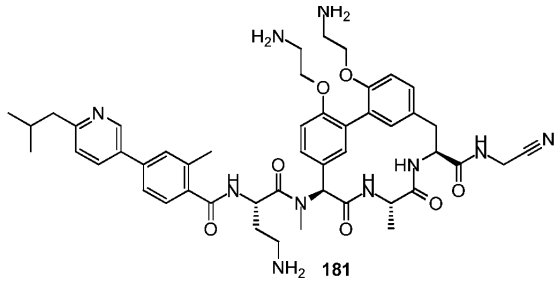
[1138] 실시예 86: 화합물 180의 합성



[1139]

[1140] 화합물 180(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 84(화합물 178)에서의 방법을 사용하여 3,6-디브로모피리다진으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.633$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 890.4$.

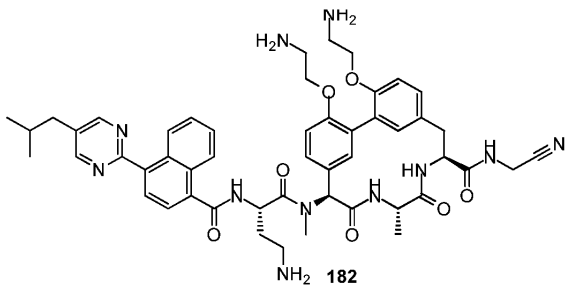
[1141] 실시예 87: 화합물 181의 합성



[1142]

[1143] 화합물 181(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 84(화합물 178)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.503$ min, $[M+H]^+ = 889.4$.

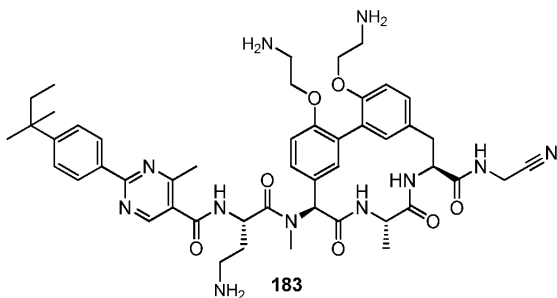
[1144] 실시예 88: 화합물 182의 합성



[1145]

[1146] 화합물 182(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 79(화합물 173)에서의 방법을 사용하여 2-클로로-5-이소부틸피리미딘 및 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-나프토에이트로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.596$ min, $[M+H]^+ = 926.3$.

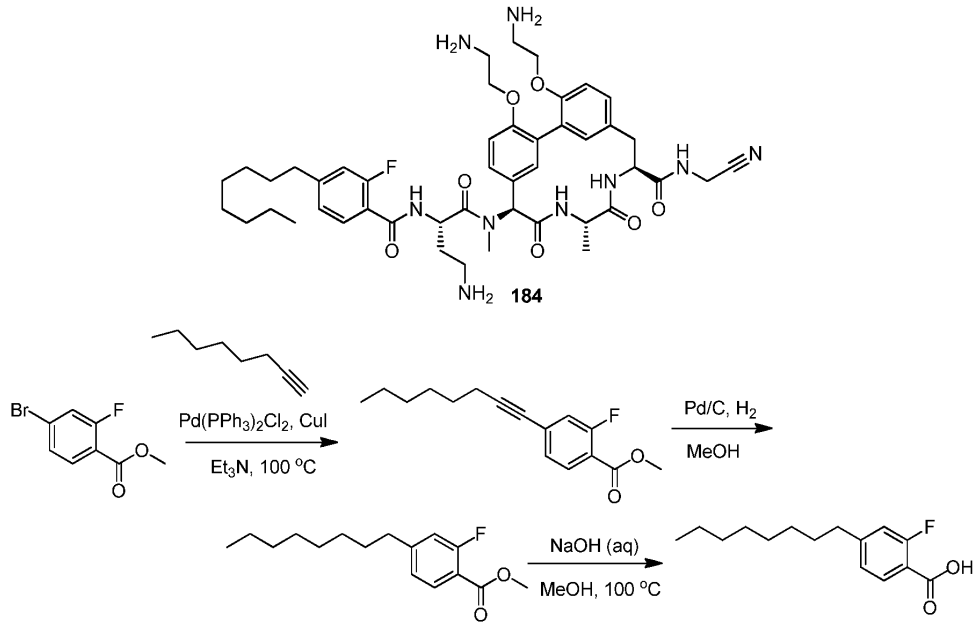
[1147] 실시예 89: 화합물 183의 합성



[1148]

[1149] 화합물 183(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(tert-펜틸)페닐)-1,3,2-디옥사보롤란으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.743$ min, $[M+H]^+ = 905.2$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.79 (s, 1H), 8.52 (br s, 3H), 8.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.80 (br s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.19-5.17 (m, 1H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 7H), 3.15-3.05 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.74 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.30-1.20 (m, 3H), 0.71 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).

[1150] 실시예 90: 화합물 184의 합성



[1151]

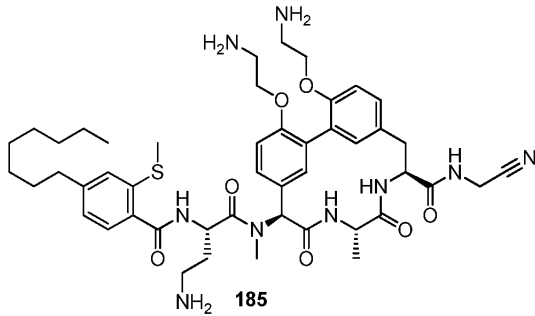
[1152] 아세틸렌의 방향족 할라이드와의 소노가시로(Sonogashiro) 커플링에 이어서 알킨의 환원 및 에스테르의 가수분해를 기재하며, 일반적인 방법 8로 지칭한다. 트리에틸아민(9.83 ml, 70.9 mmol) 중의 메틸 4-브로모-2-플루오로벤조에이트(500.0 mg, 2.15 mmol), 옥트-1-인(702.9 mg, 6.44 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드(75.3 mg, 0.11 mmol) 및 요오드화구리(I)(20.4 mg, 0.11 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 2 시간 동안 질소 대기 하에서 교반하였다. LCMS (5-95AB/1.5 min): $t_R = 1.006$ min, $[M + H]^+$ 262.9는 60%의 DP를 나타냈다. 반응을 물(15 ml)로 켄칭시키고, 디클로로메탄(3×25 ml)으로 켄칭시켰다. 합한 유기 추출물을 염수(2×25 ml)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 5% 에틸 아세테이트로 용출시킴, $R_f=0.5$)에 의하여 정제하여 메틸 2-플루오로-4-(옥트-1-인-1-일)벤조에이트(550 mg, 97.7% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95AB_1.5 min): $t_R = 1.006$ min, $[M + H]^+$ 262.9.

[1153] 메탄올(25 ml) 중의 메틸 2-플루오로-4-(옥트-1-인-1-일)벤조에이트(550.0 mg, 2.1 mmol)의 용액에 10% 탄소상 팔라듐(111.56 mg, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30 °C에서 수소(40 psi) 하에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응을 셀라이트(Celite)의 패드 상에서 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 100:1로부터 10:1로 용출시킴)에 의하여 정제하여 메틸 2-플루오로-4-옥틸벤조에이트(500 mg, 89.5% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95AB_1.5min): $t_R = 1.033$ min, $[M + H]^+$ 266.

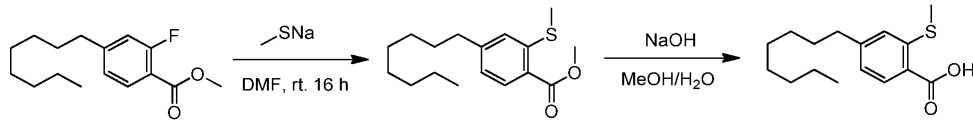
[1154] 메탄올(5 ml) 중의 메틸 2-플루오로-4-옥틸벤조에이트(500.0 mg, 1.88 mmol)의 용액에 물(5 ml) 중의 NaOH(1,000.0 mg, 25 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100 °C에서 2 시간 동안 교반하고, RT로 냉각시키고, 염산(1.0 M)을 pH=3-4가 될 때까지 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3×30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2×30 ml)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시켜 2-플루오로-4-옥틸벤조산(450 mg, 95% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.31-1.28 (m, 10H), 0.89 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

[1155] 화합물 184(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 2-플루오로-4-옥틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.775$ min, $[M + H]^+$ = 872.4.

[1156] 실시예 91: 화합물 185의 합성



[1157]



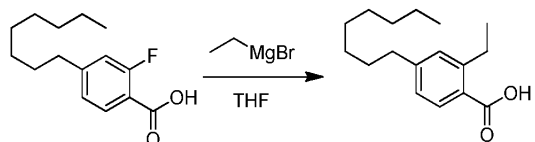
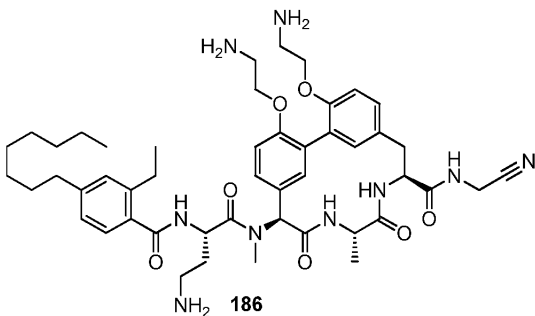
[1158]

[1159] N,N-디메틸포름아미드(3 ml) 중의 소듐 티오메톡시드(45.3 mg, 0.65 mmol)의 용액에 메틸 2-플루오로-4-옥틸벤조에이트(86.0 mg, 0.32 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 ml)로 희석하고, EtOAc(10 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 10% EtOAc, Rf=0.7)에 의하여 정제하여 메틸 2-(메틸티오)-4-옥틸벤조에이트(30 mg, 31.6% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.62 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.27 (m, 10H), 0.86 (t, J=6.6Hz, 3H).

[1160] 메틸 2-(메틸티오)-4-옥틸벤조에이트(30.0 mg, 0.10 mmol)는 LiOH를 사용하여 일반적인 방법 5(실시예 5)에 따라 가수분해시켜 미정제 2-(메틸티오)-4-옥틸벤조산(22 mg, 77% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[1161] 화합물 185(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 2-(메틸티오)-4-옥틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.676 min, [M + H]⁺ = 900.4.

[1162] 실시예 92: 화합물 186의 합성



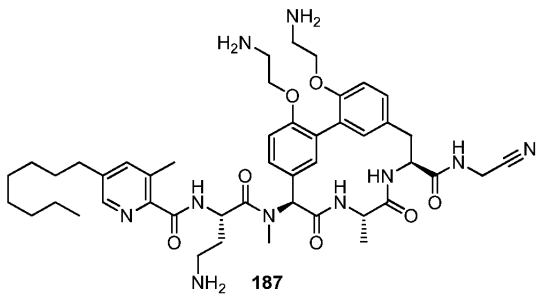
[1163]

[1164] 테트라히드로푸란(3 ml) 중의 2-플루오로-4-옥틸벤조산(120.0 mg, 0.48 mmol)의 용액에 Et₂O(3 M) 중의 에틸마그네슘 브로마이드(0.55 ml, 1.66 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 15°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응을 물(2 ml)로 퀀칭시키고, EtOAc(20 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(15 ml×3)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 20% 에틸 아세테이트, Rf=0.5)에 의하여 정제하여 2-에틸-4-옥틸벤조산(70 mg, 56.1% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1165] 화합물 186(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 2-에틸-4-옥틸벤조산으로

부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.787$ min, $[M + H]^+ = 882.5$.

[1166] 실시예 93: 화합물 187의 합성

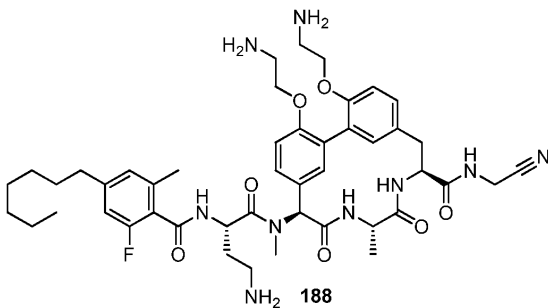


[1167]

[1168] 3-메틸-5-옥틸피롤린산은 실시예 90(화합물 184)으로부터의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.730$ min, $[M + H]^+ = 250.0$.

[1169] 화합물 187(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 3-메틸-5-옥틸피롤린산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.658$ min, $[M + H]^+ = 869.6$.

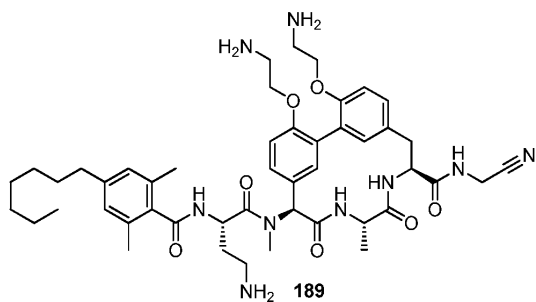
[1170] 실시예 94: 화합물 188의 합성



[1171]

[1172] 화합물 188(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.614$ min, $[M + H]^+ = 872.7$.

[1173] 실시예 95: 화합물 189의 합성

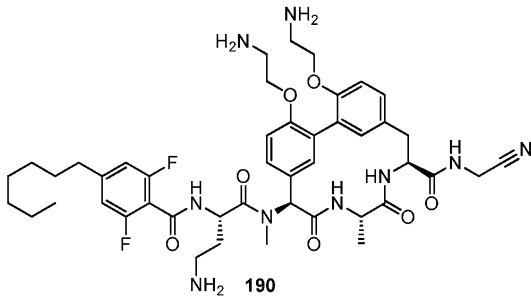


[1174]

[1175] 무색 오일인 4-헵틸-2,6-디메틸벤조산은 실시예 90(화합물 184)으로부터의 방법을 사용하여 생성하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.76 (s, 2H), 2.44 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.30-1.15 (m, 8H), 0.816 (t, $J=5.8$ Hz, 3H).

[1176] 화합물 189(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 4-헵틸-2,6-디메틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.776$ min, $[M + H]^+ = 869.4$.

[1177] 실시예 96: 화합물 190의 합성

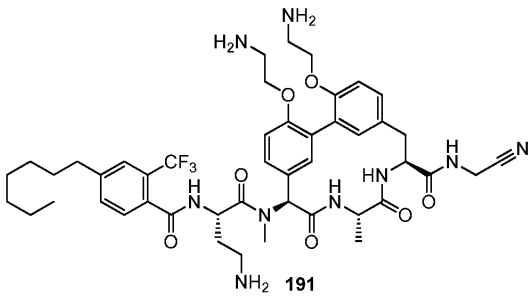


[1178]

[1179] 황색 고체인 2,6-디플루오로-4-헵틸벤조산은 실시예 90(화합물 184)으로부터의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.873 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 257.9$.

[1180] 화합물 190(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 2,6-디플루오로-4-헵틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.636 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 876.4$.

[1181] 실시예 97: 화합물 191의 합성

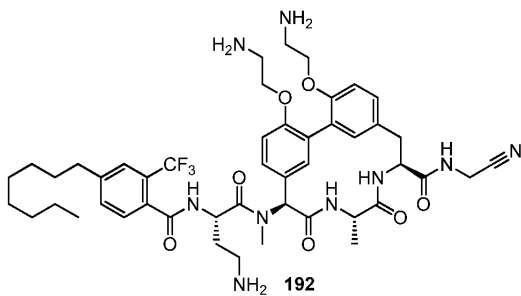


[1182]

[1183] 갈색 고체인 4-헵틸-2-(트리플루오로메틸)벤조산은 실시예 90(화합물 184)으로부터의 방법을 사용하여 생성하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.73 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.74 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 8H), 0.90 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

[1184] 화합물 191(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 4-헵틸-2-(트리플루오로메틸)벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.640 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 908.7$.

[1185] 실시예 98: 화합물 192의 합성

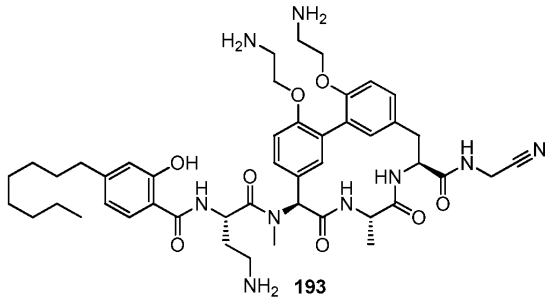


[1186]

[1187] 황색 고체인 4-옥틸-2-(트리플루오로메틸)벤조산은 실시예 90(화합물 184)으로부터의 방법을 사용하여 생성하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.76 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.74 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 10H), 0.90 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

[1188] 화합물 192(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.664 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 922.4$.

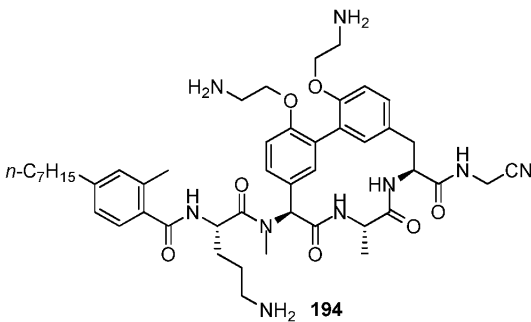
[1189] 실시예 99: 화합물 193의 합성



[1190]

[1191] 화합물 193(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.637$ min, $[M + H]^+ = 871.3$.

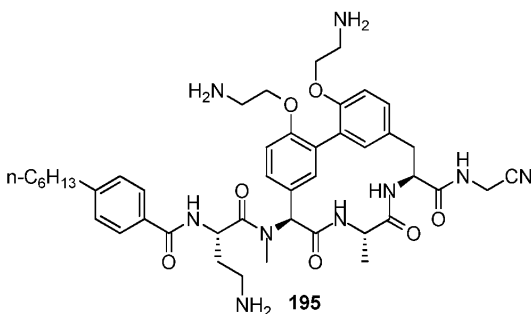
[1192] 실시예 100: 화합물 194의 합성



[1193]

[1194] 화합물 194(포름산 염)는 백색 고체(42.7 mg)로서 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.633$, $[M + H]^+ = 868.5$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.51 (brs, 2H, HCOOH), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.81-4.77 (m, 2H), 4.27-4.15 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 5H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.61 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 10H), 0.90 (t, $J=6.4$ Hz, 3H).

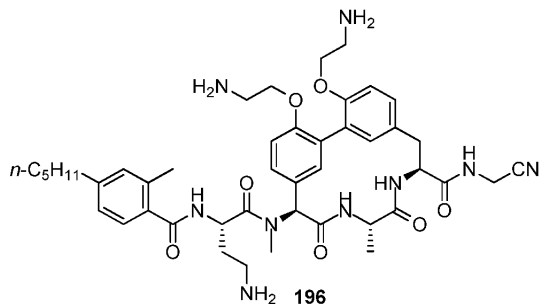
[1195] 실시예 101: 화합물 195의 합성



[1196]

[1197] 화합물 195(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.590$, $[M + H]^+ = 826.4$.

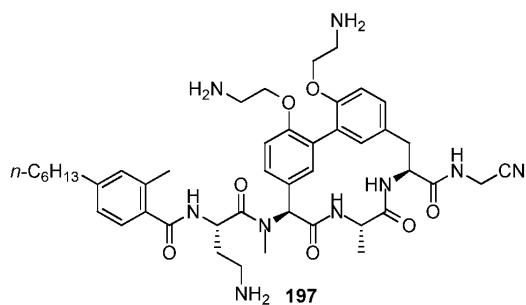
[1198] 실시예 102: 화합물 196의 합성



[1199]

[1200] 화합물 196(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.704$, $[M + H]^+ = 826.5$.

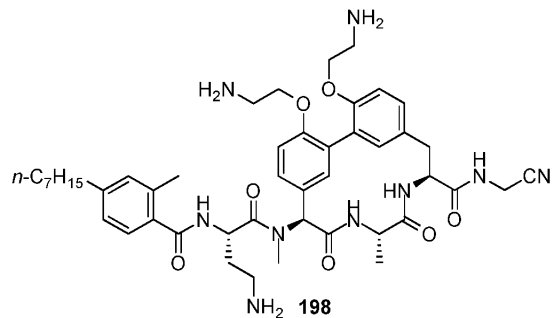
[1201] 실시예 103: 화합물 197의 합성



[1202]

[1203] 화합물 197(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.584$, $[M + H]^+ = 840.5$.

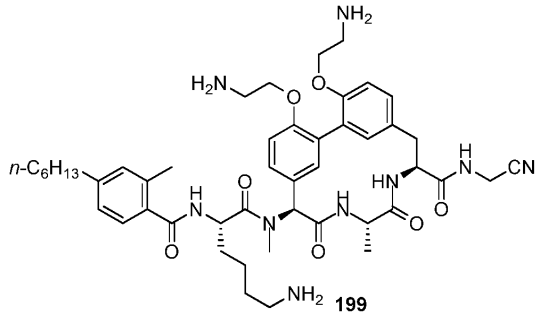
[1204] 실시예 104: 화합물 198의 합성



[1205]

[1206] 화합물 198(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.753$, $[M + H]^+ = 854.4$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.49 (brs, 1H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.13 (brs, 1H), 7.11 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.92 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.17-5.14 (m, 2H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 3.32-3.13 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 2.64 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.64 (brs, 2H), 1.40-1.20 (m, 11H), 0.92 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

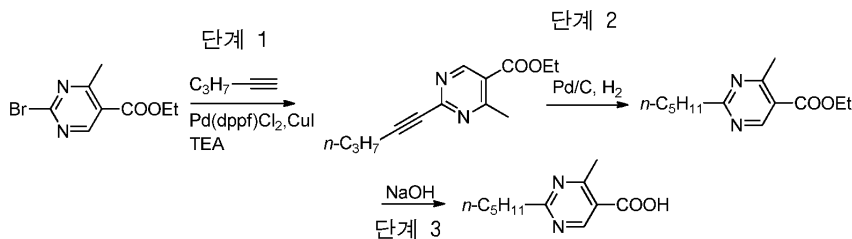
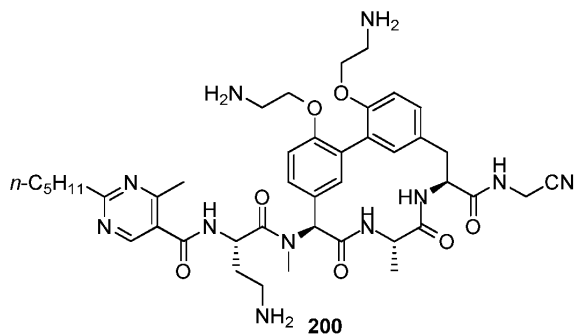
[1207] 실시예 105: 화합물 199의 합성



[1208]

[1209] 화합물 199는 백색 고체로서 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.596$, $M+H^+ = 868.4$.

[1210] 실시예 106: 화합물 200의 합성



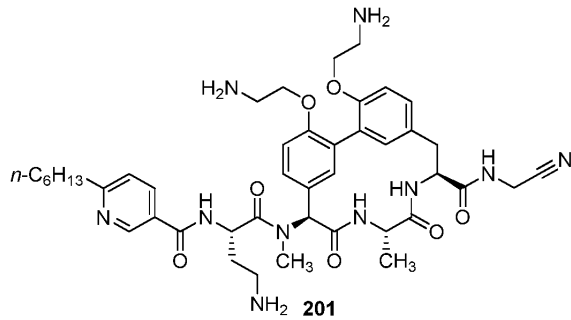
[1211]

[1212] 단계 1-3: 에틸 2-브로모-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트로부터 출발하여 소노가시로 커플링, 수소화 및 에스테르 가수분해의 표준 절차(일반적인 방법 소노가시로)로 4-메틸-2-펜틸피리미딘-5-카르복실산(105 mg)을 황색 고체로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1 H), 2.85 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 4H), 0.89-0.83 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

[1213]

화합물 200(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.492$, $[M + H]^+ = 828.1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.70 (s, 1H), 8.50 (brs, 2H, HCOOH), 7.33 (d, $J=8.0$, 1H), 7.26 (d, $J=8.0$, 1H), 7.20 (d, $J=8.4$, 1H), 7.11(d, $J=8.4$, 1H), 6.92 (brs, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.27-4.18 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 3.33-3.12 (m, 9H), 2.96 (s, 3H), 2.95 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 7H), 0.94 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 3H).

[1214] 실시예 107: 화합물 201의 합성



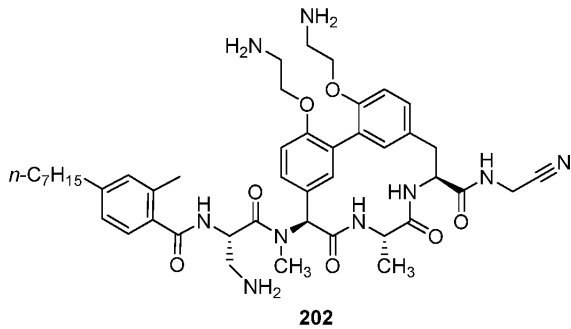
[1215]

[1216]

화합물 201(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 6-헥실니코틴산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.537$, $[M + H]^+ = 827.3$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.92 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.48 (brs, 2H, HCOOH), 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.18-5.14 (m, 2H), 4.8-4.77 (m, 1H), 4.26-4.10 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 5H), 3.14-3.10 (m, 3H), 2.89-2.85 (m, 4H), 2.33-2.20 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 8H), 0.91 (t, $J=6.6$ Hz, 3H).

[1217]

실시예 108: 화합물 202의 합성



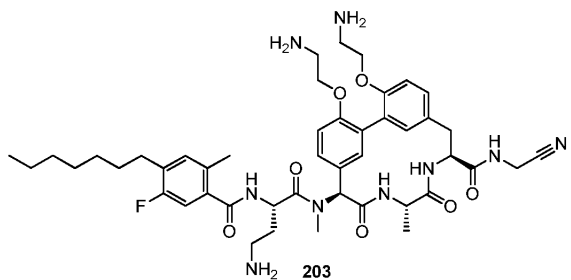
[1218]

[1219]

화합물 202(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.749$ min, $[M+H]^+ = 840.5$.

[1220]

실시예 109: 화합물 203의 합성

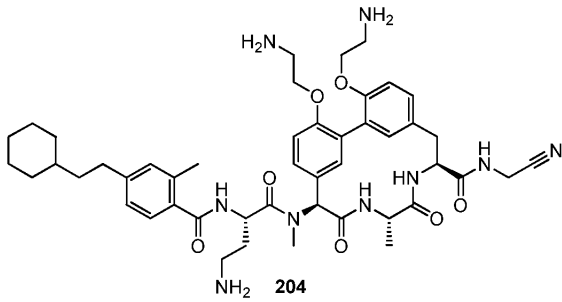


[1221]

[1222]

화합물 203(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.641$ min, $[M+H]^+ = 872.4$.

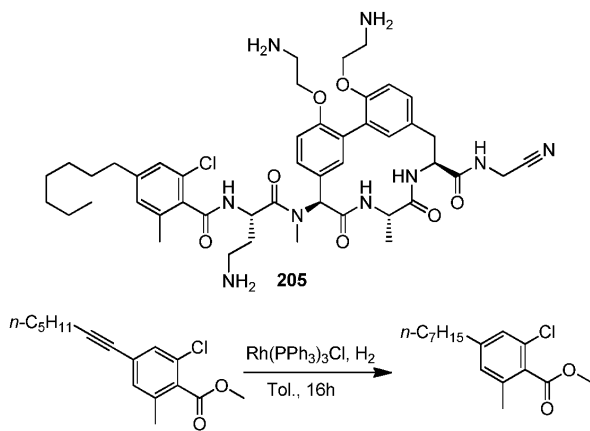
[1223] 실시예 110: 화합물 204의 합성



[1224]

[1225] 화합물 204(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.636 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 866.6$.

[1226] 실시예 111: 화합물 205의 합성

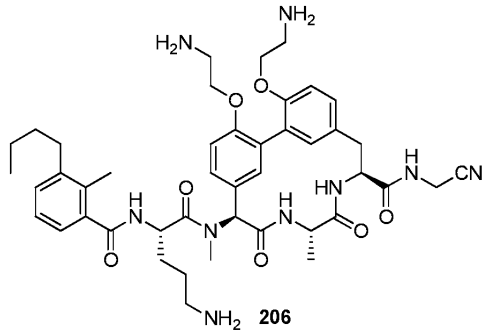


[1227]

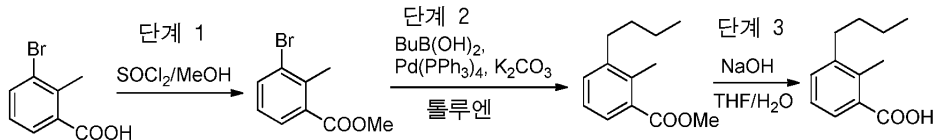
[1228] 화합물 205(포름산 염)는 알킨 환원을 하기와 같이 수행한 것을 제외하고, 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. 톨루엔(10 ml) 중의 메틸 2-클로로-4-(헵트-1-인-1-일)-6-메틸벤조에이트(250.0 mg, 0.90 mmol)의 용액에 클로로트리스(트리페닐포스핀)로듐(I)(124.5 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15 psi 수소 압력 하에서 60°C에서 16 시간 동안 교반하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상의 크로마토그래피(석유 에테르 중의 0-5% EtOAc)에 의하여 정제하여 메틸 2-클로로-4-헵틸-6-메틸벤조에이트(200 mg, 78.9% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.10 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.58 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 8H), 0.90 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

[1229] 화합물 205에 대한 데이터: LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.640 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 888.5$.

[1230] 실시예 112: 화합물 206의 합성



[1231]



[1232]

단계 1: MeOH(80 ml) 중의 3-브로모-2-메틸벤조산(5.0 g, 23 mmol)의 혼합물에 SOCl_2 (11.0 g, 93 mmol)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 1.5 시간 동안 70°C에서 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 EtOAc(100 ml)에 의하여 취하고, 이를 순차적으로 포화 NaHCO_3 및 염수(각각 100 ml)로 세정하였다. EtOAc 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 메틸 3-브로모-2-메틸벤조에이트(5.3 g, 99% 수율)를 적색 고체로서 얻었다.

[1233]

단계 2: 톨루엔(20 ml) 중의 메틸 3-브로모-2-메틸벤조에이트(500 mg, 2.2 mmol), n-부틸 보론산(890 mg, 8.7 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (252 mg, 0.22 mmol) 및 K_2CO_3 (905 mg, 6.6 mmol)의 용액을 100°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여과액을 염수(20 ml×3)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 HPLC에 의하여 정제하여 메틸 3-부틸-2-메틸벤조에이트(120 mg, 27% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.871$, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 206.9$.

[1234]

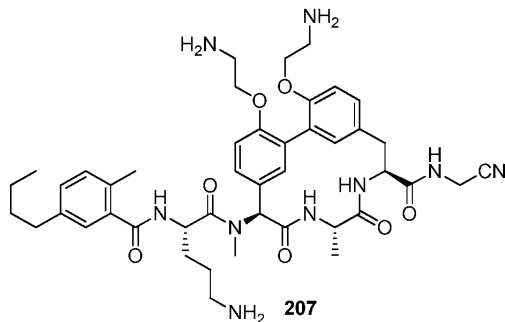
단계 3: 상기 기재된 NaOH를 사용한 에스테르 가수분해 방법(일반적인 방법 NaOH)(실시예 47)을 메틸 3-부틸-2-메틸벤조에이트(120 mg, 0.58 mmol)에 적용하여 3-부틸-2-메틸벤조산(110 mg, 98% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1235]

화합물 206(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 3-부틸-2-메틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.541$, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 826.3$.

[1236]

실시예 113: 화합물 207의 합성

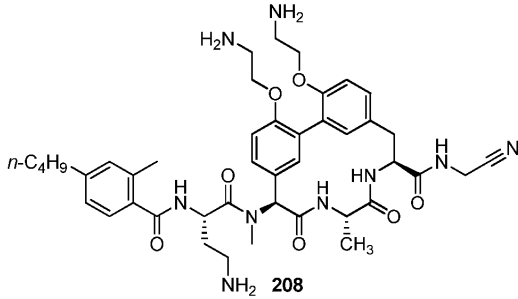


[1237]

[1238]

화합물 207(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 5-부틸-2-메틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.554$, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 826.2$.

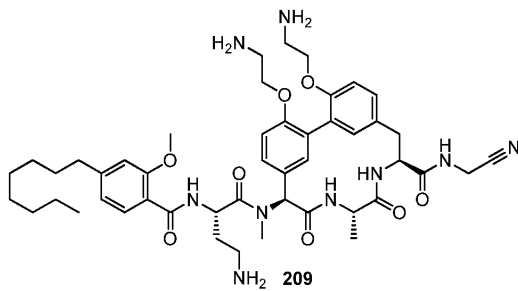
[1239] 실시예 114: 화합물 208의 합성



[1240]

[1241] 화합물 208(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.546$, $[M + H]^+ = 812.3$.

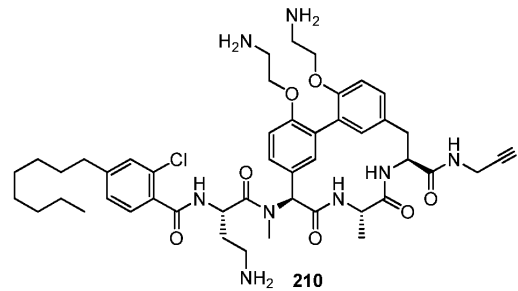
[1242] 실시예 115: 화합물 209의 합성



[1243]

[1244] 화합물 209(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 2-메톡시-4-옥틸벤조산 으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.782$ min, $[M/2+H]^+ = 442.9$.

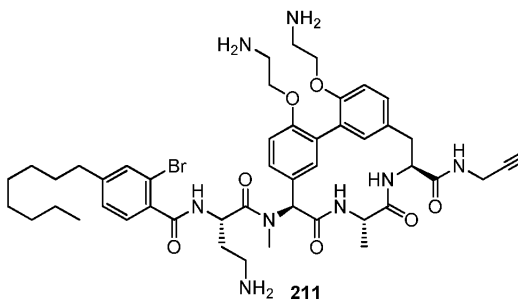
[1245] 실시예 116: 화합물 210의 합성



[1246]

[1247] 화합물 210(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.772$ min, $[M/2+H]^+ = 444.8$.

[1248] 실시예 117: 화합물 211의 합성



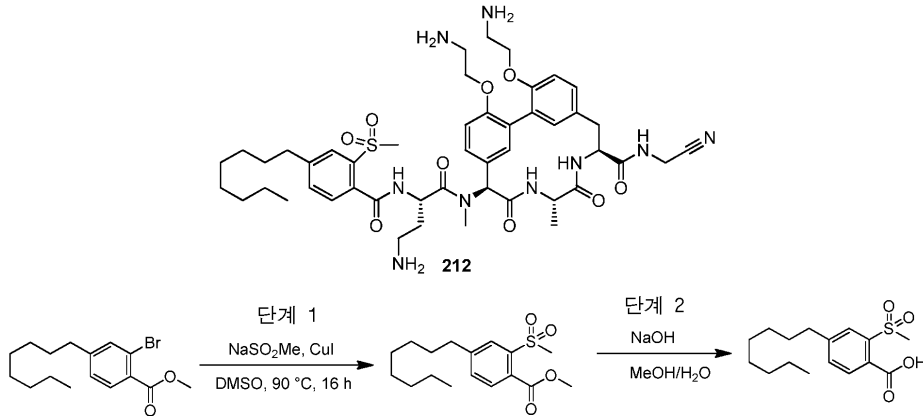
[1249]

[1250] 화합물 206(실시예 112)에 대하여 기재된 바와 유사한 절차에 따라 2-브로모-4-옥틸벤조산(180 mg, 0.5747

mmol, 94% 수율)을 백색 고체로서 2-브로모-4-요오도벤조산으로부터 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 2.64 (t, J=7.8Hz, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 10H), 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H).

[1251] 화합물 211(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 2-브로모-4-옥틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.626 min, [M + H]⁺ = 932.3.

[1252] 실시예 118: 화합물 212의 합성



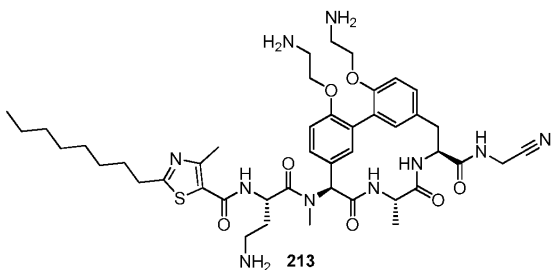
[1253]

[1254] 단계 1: 디메틸 술폰사이드(2 ml) 중의 메틸 2-브로모-4-옥틸벤조에이트(100.0 mg, 0.31 mmol)의 용액에 요오드화 구리(I)(174.6 mg, 0.92 mmol) 및 소듐 메탄술폰네이트(93.6 mg, 0.92 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 16 시간 동안 N₂ 하에서 교반하고, 물(10 ml)로 희석하고, EtOAc(10 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 20% EtOAc, R_f=0.3)에 의하여 정제하여 메틸 2-메틸술폰닐-4-옥틸벤조에이트(80 mg, 80.2% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.72 (t, J=7.8Hz, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 10H), 0.89 (t, J=6.4Hz, 3H).

[1255] 단계 2: 2-(메틸술폰닐)-4-옥틸벤조산은 메틸 2-(메틸술폰닐)-4-옥틸벤조에이트로부터 일반적인 방법 NaOH를 사용하여 생성하였다.

[1256] 화합물 212(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 2-(메틸술폰닐)-4-옥틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.759 min, [M + H]⁺ = 932.5.

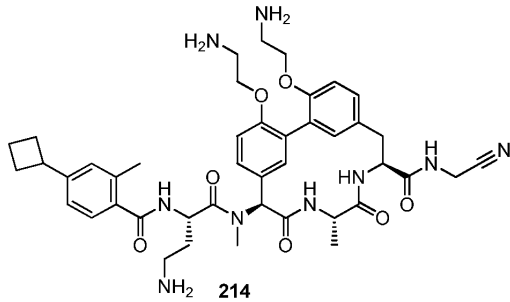
[1257] 실시예 119: 화합물 213의 합성



[1258] 백색 고체인 4-메틸-2-옥틸티아졸-5-카르복실산은 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 에틸 2-브로모-4-메틸티아졸-5-카르복실레이트로부터 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.10-2.90 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.46-1.24 (m, 10H), 0.89 (t, 6.6Hz, 3H).

[1260] 화합물 213(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.775 min, [M + H]⁺ = 875.6.

[1261] 실시예 120: 화합물 214의 합성

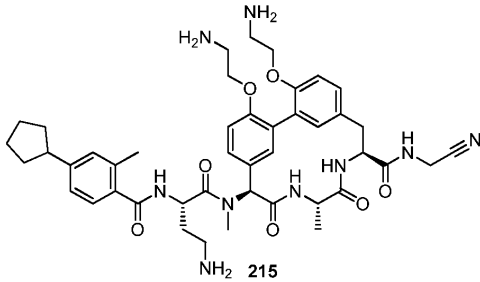


[1262]

[1263] 백색 고체인 4-시클로부틸-2-메틸벤조산은 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.14 -7.11 (m, 2H), 3.57 (p, J=8.8Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.41 -2.37 (m, 2H), 2.20 -2.17 (m, 2H), 2.16 -2.07 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H).

[1264] 화합물 214(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 4-시클로부틸-2-메틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.682 min, [M + H]⁺ = 810.7.

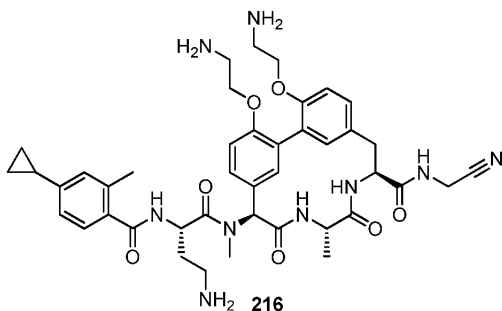
[1265] 실시예 121: 화합물 215의 합성



[1266]

[1267] 화합물 215(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 4-시클로펜틸-2-메틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.550 min, [M + H]⁺ = 824.3.

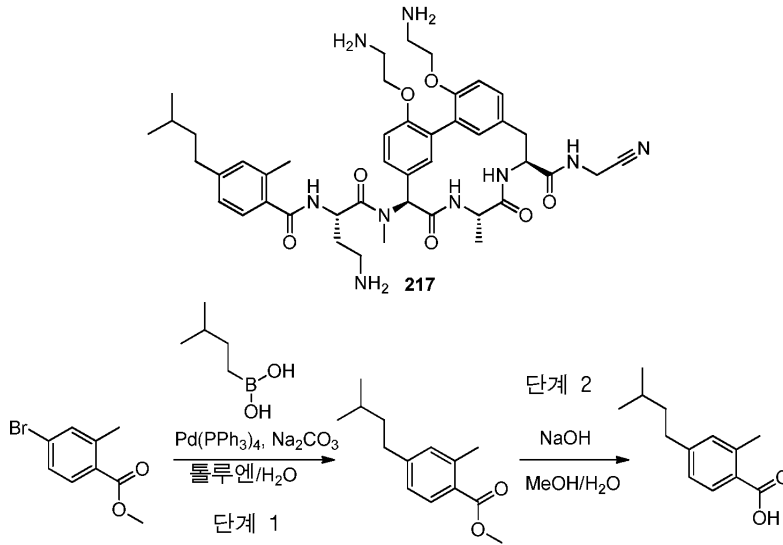
[1268] 실시예 122: 화합물 216의 합성



[1269]

[1270] 화합물 216(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 4-시클로프로필-2-메틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.479 min, [M + H]⁺ = 797.2.

[1271] 실시예 123: 화합물 217의 합성



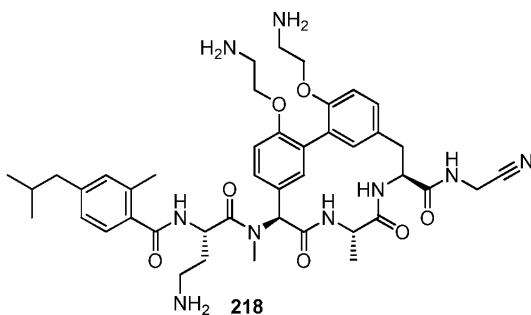
[1272]

[1273] 단계 1: 톨루엔(10 ml) 및 물(2 ml) 중의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(151.3 mg, 0.130 mmol)의 용액에 3-메틸-1-부틸보론산(759.4 mg, 6.55 mmol), 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트(300 mg, 1.31 mmol) 및 탄산나트륨(694 mg, 6.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 H₂O(30 ml)로 희석하고, EtOAc(30 ml×2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물(60 ml×2) 및 염수(30 ml)로 세정하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 5% EtOAc)에 의하여 정제하여 메틸 4-이소펜틸-2-메틸벤조에이트(250 mg, 1.1348 mmol, 86.6% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[1274] 단계 2: 메틸 4-이소펜틸-2-메틸벤조에이트(250 mg, 1.13 mmol)는 상기 기재된 바와 같이(일반적인 방법 NaOH) 가수분해시켜 미정제 4-이소펜틸-2-메틸벤조산(200 mg, 0.970 mmol, 85.4% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[1275] 화합물 217(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.732 min, [M + H]⁺ = 826.5.

[1276] 실시예 124: 화합물 218의 합성

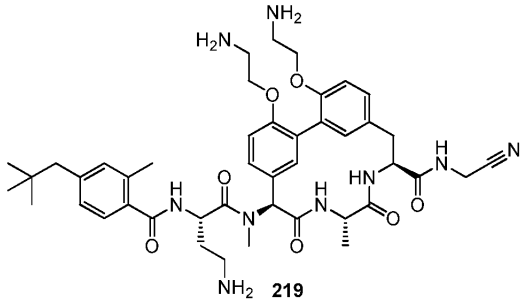


[1277]

[1278] 백색 고체인 4-이소부틸-2-메틸벤조산은 실시예 112(화합물 206)로부터의 방법을 사용하여 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.14-6.94 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.50 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.95-1.80 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.5Hz, 6H).

[1279] 화합물 218(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.701 min, [M + H]⁺ = 812.4.

[1280] 실시예 125: 화합물 219의 합성

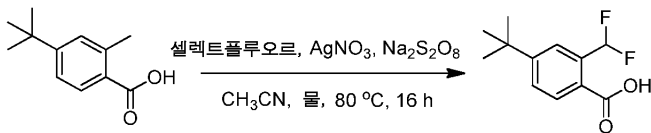
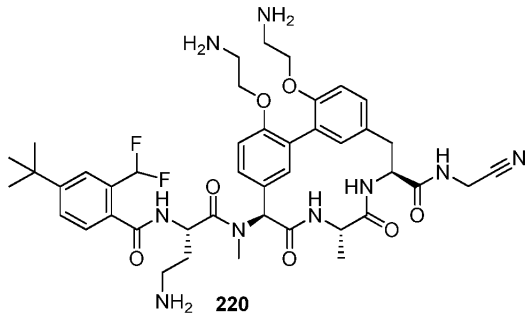


[1281]

[1282] 백색 고체인 2-메틸-4-네오펜틸벤조산은 실시예 112(화합물 206)로부터의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.807$ min, $[M + H]^+ = 206.8$.

[1283] 화합물 219(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 2-메틸-4-네오펜틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.573$ min, $[M + H]^+ = 826.3$.

[1284] 실시예 126: 화합물 220의 합성

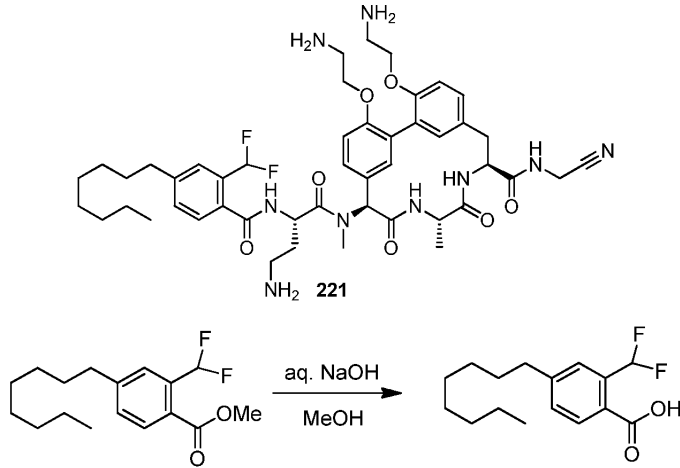


[1285]

[1286] 드라이 아이스 아세톤 배스 내의 아세토니트릴(4 ml) 및 물(4 ml) 중의 4-tert-부틸-2-메틸-벤조산(192.0 mg, 1 mmol), 과황산나트륨(1.19 g, 4.99 mmol) 및 셀렉트플루오르(Selectfluor)(1.77 g, 4.99 mmol)의 탈기된 혼합물에 질산은(17.0 mg, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 3회 냉동-펌프-해동 사이클에 의하여 탈기시키고, 80 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 물(10 ml)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(15 ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르/EtOAc/HOAc 2/1/0.01, R_f=0.3)에 의하여 정제하여 4-(tert-부틸)-2-(디플루오로메틸)벤조산(75 mg, 32.9% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1287] 화합물 220(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.593$ min, $[M + H]^+ = 848.3$.

[1288] 실시예 127: 화합물 221의 합성

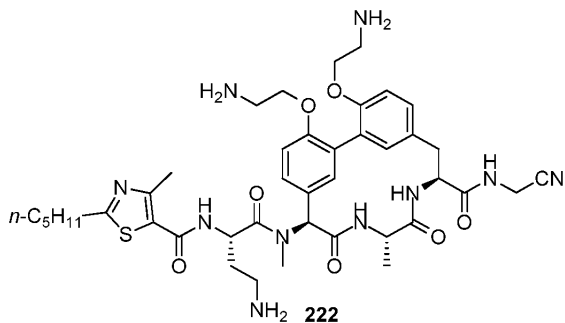


[1289]

[1290] 무색 오일인 메틸 2-(디플루오로메틸)-4-옥틸벤조에이트는 실시예 126(화합물 220) 및 실시예 112(화합물 206)에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 생성하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (t, $J=55.8\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.68 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.40-1.10 (m, 10H), 0.86 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H). 메틸 2-(디플루오로메틸)-4-옥틸벤조에이트는 상기 기재된 바와 같이(일반적인 방법 NaOH) 가수분해하여 2-(디플루오로메틸)-4-옥틸벤조산을 얻었다.

[1291] 화합물 221(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 126(화합물 220) 및 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.780$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 904.8$.

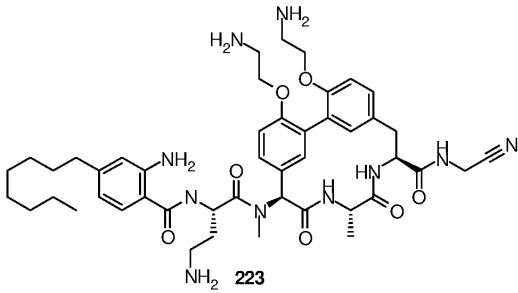
[1292] 실시예 128: 화합물 222의 합성



[1293]

[1294] 화합물 222(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 4-메틸-2-펜틸티아졸-5-카르복실산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.643$, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 833.5$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.49 (brs, 2H, HCOOH), 7.33 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.82-4.81 (m, 2H), 4.28-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 7H), 3.03 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.42-1.37 (m, 7H), 0.98 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

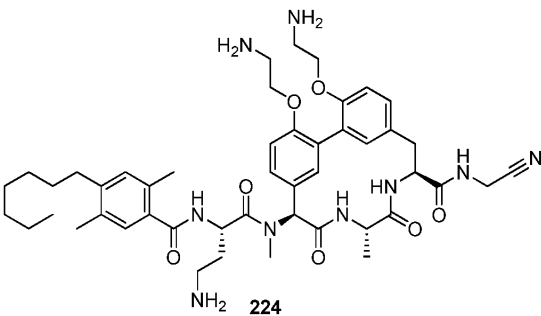
[1295] 실시예 129: 화합물 223의 합성



[1296]

[1297] 화합물 223(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.760$ min, $[M+H]^+ = 869.6$.

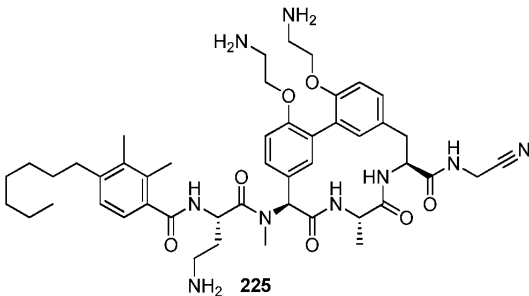
[1298] 실시예 130: 화합물 224의 합성



[1299]

[1300] 화합물 224(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.758$ min, $[M+H]^+ = 868.4$.

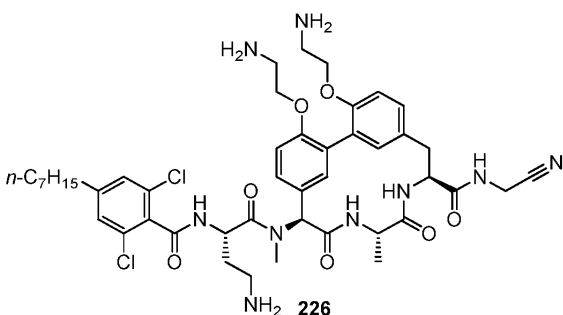
[1301] 실시예 131: 화합물 225의 합성



[1302]

[1303] 화합물 225(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.753$ min, $[M+H]^+ = 869.5$.

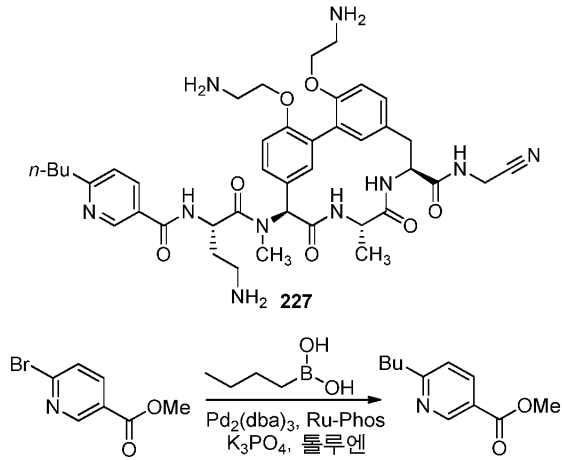
[1304] 실시예 132: 화합물 226의 합성



[1305]

[1306] 화합물 226(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.753$ min, $[M+H]^+ = 908.4$.

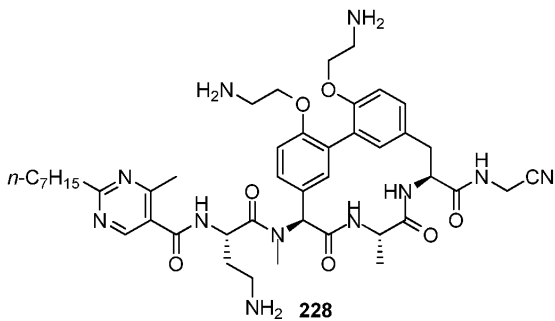
[1307] 실시예 133: 화합물 227의 합성



[1308] 메틸 6-브로모니코티네이트(500 mg, 2.3 mmol), n-부틸 보론산(708 mg, 6.9 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (212 mg, 0.23 mmol), RuPhos(108 mg, 0.23 mmol) 및 K_3PO_4 (1.47 g, 6.9 mmol)의 용액을 N_2 하에서 100°C에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 메틸 6-부틸니코티네이트(330 mg, 73.8% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.733$, $[M + H]^+ = 194.0$.

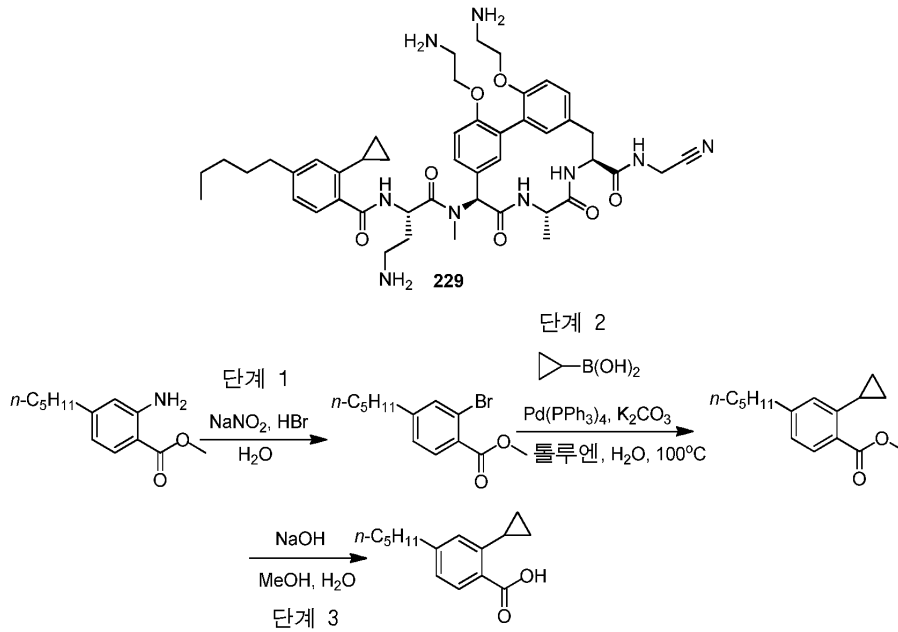
[1310] 화합물 227(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 메틸 6-부틸니코티네이트로부터 생성하였다. LCMS (0-60 AB, 2 min, ESI): $t_R = 0.828$, $[M + H]^+ = 799.5$.

[1311] 실시예 134: 화합물 228의 합성



[1312] 화합물 228(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 133(화합물 227)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.566$ min, $[M+H]^+ = 856.6$.

[1314] 실시예 135: 화합물 229의 합성



[1315]

[1316] 황색 오일인 메틸 2-아미노-4-펜틸벤조에이트를 실시예 90(화합물 184)으로부터의 방법을 사용하여 2-아미노-4-브로모벤조산으로부터 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.56-6.43 (m, 2H), 5.66 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.51 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.33-1.30 (m, 4H), 0.89 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H).

[1317]

단계 1: 물(4 ml) 중의 브롬화수소산(1.08 ml, 37.08 mmol)의 용액에 메틸 2-아미노-4-펜틸벤조에이트(400.0 mg, 1.8075 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0°C 로 냉각시키고, 물(0.1 ml) 중의 질산나트륨(249.4 mg, 3.62 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 0°C 에서 기체가 발생되지 않을 때까지 교반한 후, 80°C 에서 16 시간 동안 가열하고, 디클로로메탄($40\text{ ml} \times 2$)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NaHCO_3 (40 ml) 및 염수(40 ml)로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 10% EtOAc, $R_f=0.6$)에 의하여 정제하여 메틸 2-브로모-4-펜틸벤조에이트(90 mg, 17.5% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.16 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.61 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.36-1.27 (m, 4H), 0.90 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

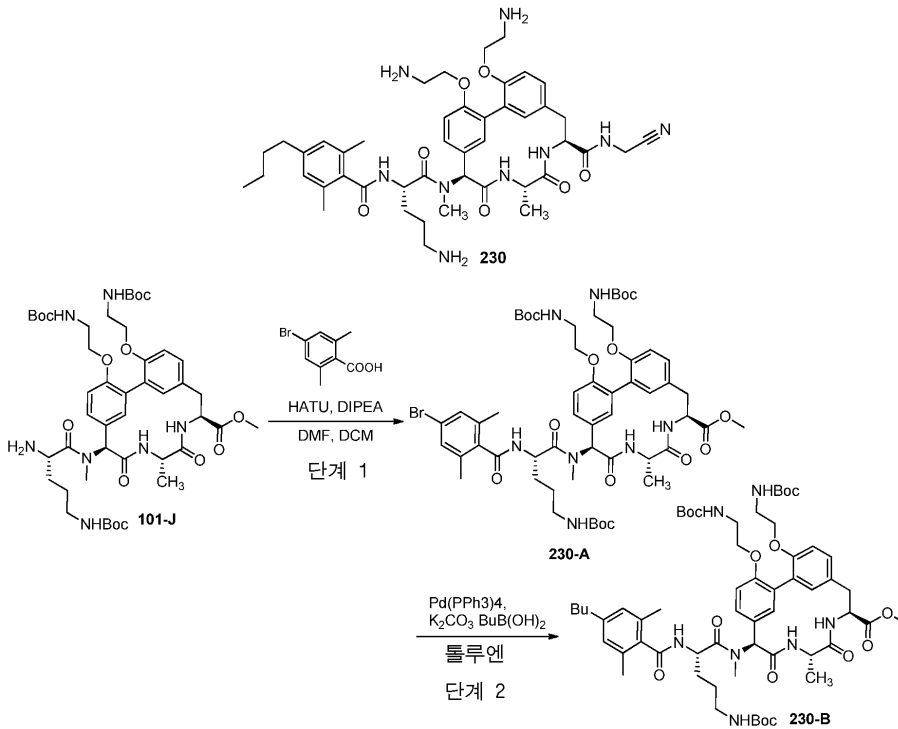
[1318]

단계 2 및 3: 실시예 120(화합물 214)에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 2-시클로프로필-4-펜틸벤조산(40 mg, 94% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.60 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.63-1.57 (m, 3H), 1.35-1.29 (m, 4H), 1.06-1.00 (m, 2H), 0.90 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.75-0.69 (m, 2H).

[1319]

화합물 229(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.733\text{ min}$, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 852.5$.

[1320] 실시예 136: 화합물 230의 합성



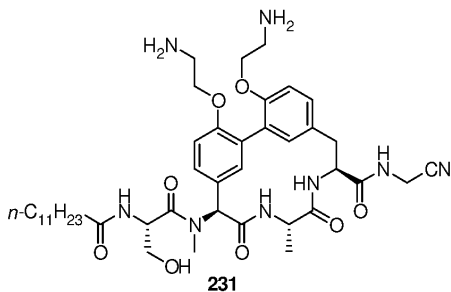
[1321]

[1322] 단계 1: 일반적인 방법 4(실시예 5)를 화합물 101-J(200 mg, 0.22 mmol) 및 4-브로모-2,6-디메틸벤조산(99 mg, 0.44 mmol)에 적용하여 화합물 230-A(186 mg, 76% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[1323] 단계 2: 일반적인 방법 알킬 보론산을 화합물 230-A(186 mg, 0.16 mmol) 및 n-부틸 보론산(67 mg, 0.65 mmol)에 적용하여 화합물 230-B(160 mg, 88% 수율)를 담황색 고체로서 얻었다.

[1324] 화합물 230(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 화합물 230-B로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.556$, $[M + H]^+ = 840.4$. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.48 (brs, 2H, HCOOH), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.89 (brs, 2H), 6.86 (brs, 1H), 6.73 (brs, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.89-4.78 (m, 2H), 4.29-4.23 (m, 4H), 4.22-4.20 (m, 2H), 3.35-3.33 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 4H), 3.15-3.08 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.98 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.57-1.49 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.36 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.92 (t, J=6.8Hz, 3H).

[1325] 실시예 137: 화합물 231의 합성

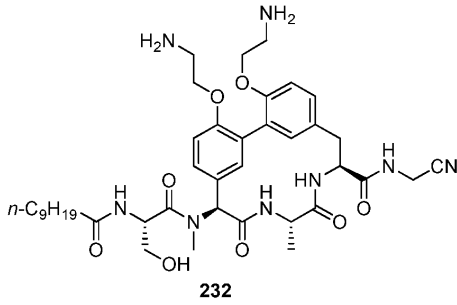


[1326]

[1327] 화합물 231(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-(tert-부톡시)프로판산 및 도데칸산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.653$, $[M + H]^+ = 807.3$. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.653$, $[M + H]^+ = 807.3$; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.48 (brs, 2H, HCOOH), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.87 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.00-4.75 (m, 3H), 4.25-4.15 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.89-3.84

(m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 19H), 0.90 (t, J=6.4Hz, 3H).

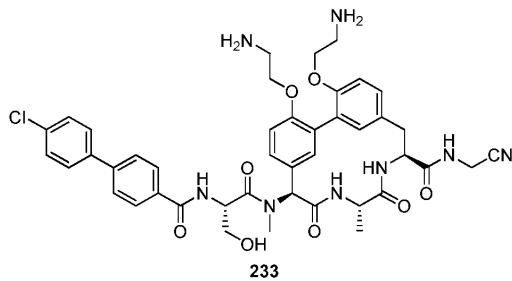
[1328] 실시예 138: 화합물 232의 합성



[1329]

[1330] 화합물 232(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 137(화합물 231)에서의 방법을 사용하여 테칸산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.747$, $[M + H]^+ = 779.4$.

[1331] 실시예 139: 화합물 233의 합성

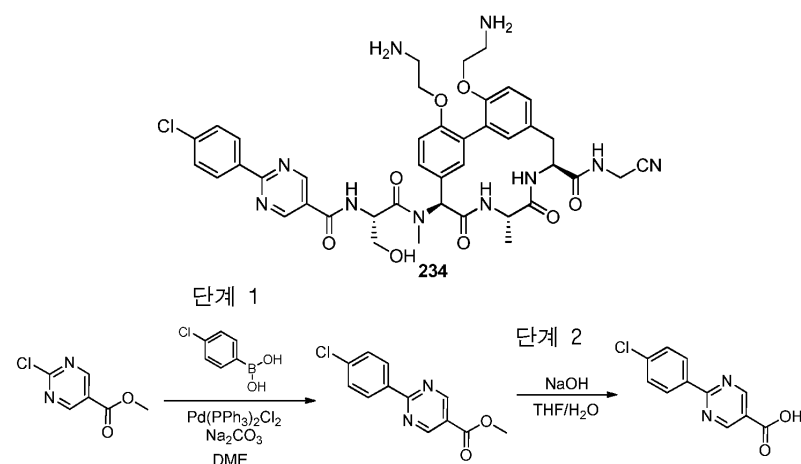


[1332]

[1333] 화합물 233(포름산 염)은 백색 고체(17.3 mg)로서 실시예 137(화합물 231)에서의 방법을 사용하여 4'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.616$, $[M + H]^+ = 839.2$.

1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.49 (brs, 2H, HCOOH), 7.96 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 4H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.17-7.06 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.80-4.76 (m, 2H), 4.32-4.13 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.26-3.08 (m, 5H), 3.00 (s, 3H), 1.36 (d, J=4.8Hz, 3H).

[1334] 실시예 140: 화합물 234의 합성



[1335]

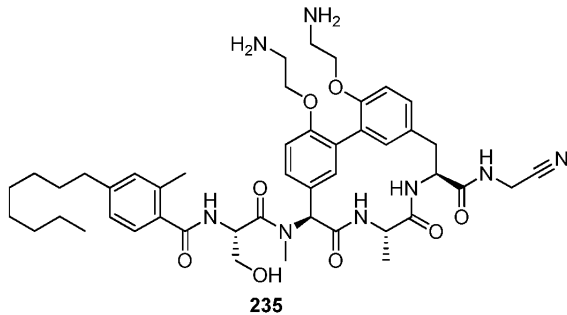
[1336] 단계 1: DME(50 ml) 중의 메틸 2-클로로피리미딘-5-카르복실레이트(2.0 g, 12.9 mmol) 및 (4-클로로페닐)보론산(2.0 g, 12.9 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(752 mg, 1.07 mmol) 및 Na₂CO₃(1.1 g, 10.7 mmol)의 혼합물을 80°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 물(250 ml)을 반응에 첨가하고, EtOAc(100 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 합하고,

농축시키고, 잔류물을 실리카 상의 크로마토그래피에 의하여 정제하여 메틸 2-(4-클로로페닐)피리미딘-5-카르복실레이트(250 mg, 8.9% 수율)를 백색 고체로서 얻었다(통상의 스텝 커플링 조건).

[1337] 단계 2: THF(15 ml) 및 H₂O(4 ml)의 용액에 메틸 2-(4-클로로페닐)피리미딘-5-카르복실레이트(250 mg, 1.0 mmol) 및 NaOH(103 mg, 2.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 2N HCl 용액을 사용하여 pH~5로 조절하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 물(20 ml)로 세정하고, 2-(4-클로로페닐)피리미딘-5-카르복실산(200 mg, 85% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.839, [M + H]⁺ = 234.7 (통상의 에스테르 가수분해 절차, NaOH/THF/H₂O).

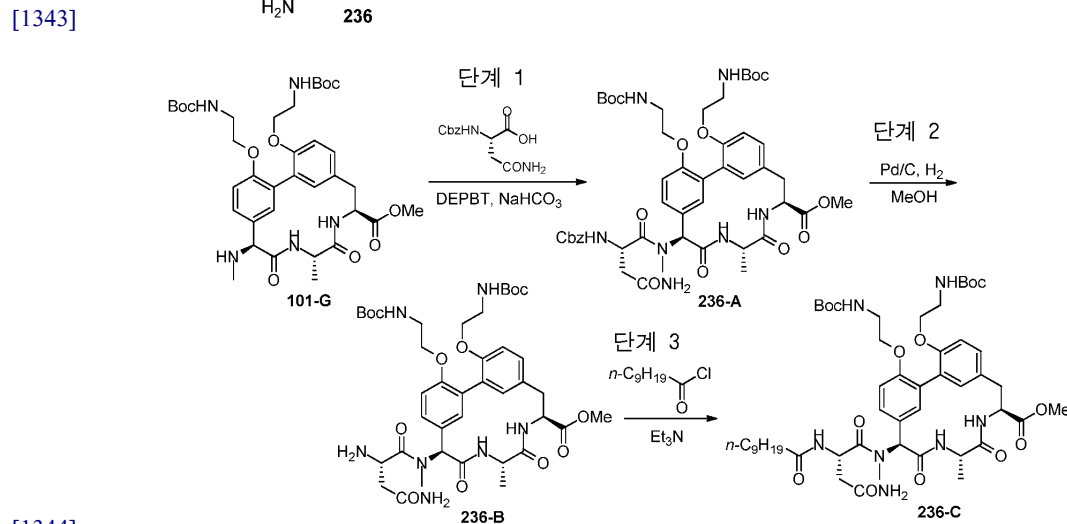
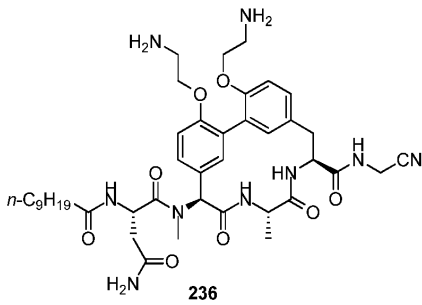
[1338] 화합물 234(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 137(화합물 231)에서의 방법을 사용하여 2-(4-클로로페닐)피리미딘-5-카르복실산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.698, [M + H]⁺ = 841.5.

[1339] 실시예 141: 화합물 235의 합성



[1340] 화합물 235(포름산 염)는 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-(tert-부톡시)프로판산을 아미노산 커플링 단계에 사용한 것을 제외하고, 백색 고체로서 실시예 137(화합물 231)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.805 min, [M + H]⁺ = 856.5.

[1342] 실시예 142: 화합물 236의 합성



[1344]

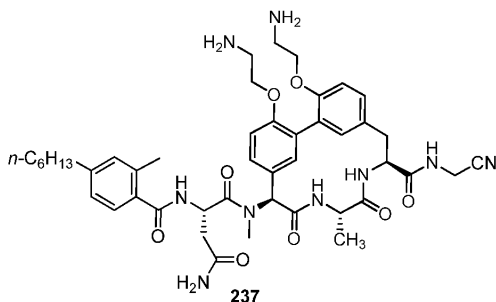
[1345] 단계 1: THF(15 ml) 중의 (S)-4-아미노-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소부탄산(75 mg, 0.28 mmol)의 용액에 0°C에서 DEPBT(252 mg, 0.84 mmol) 및 NaHCO₃(71 mg, 0.84 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 10 분 동안 교반한 후, 화합물 101-G(100 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4 일 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 생성된 잔류물을 EtOAc(50 ml) 중에서 취하고, 염수(50 ml×2)로 세정하였다. EtOAc 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 화합물 236-A(95mg, 71% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[1346] 단계 2: 일반적인 방법 수소화(Pd/C, H₂)를 화합물 236-A(95 mg, 0.10 mmol)에 적용하여 화합물 236-B(84 mg, 99% 수율)를 백색 고체로서 얻었다

[1347] 단계 3: 아민의 산 염화물로의 커플링을 기재하고, 일반적인 방법 산 염화물로 지칭한다. DCM(5 ml) 중의 화합물 236-B(84 mg, 0.10 mmol)의 용액에 데카노일 클로라이드(23 mg, 0.12 mmol) 및 Et₃N(20 mg, 0.20 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 시트르산 용액을 사용하여 pH 5로 조절하고, DCM(10 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 ml)로 세정하였다. DCM 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC에 의하여 정제하여 화합물 236-C(87 mg, 90% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[1348] 화합물 236(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 화합물 236-C로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.896, [M + H]⁺ = 806.8. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.28-7.22 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.87 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.22-5.18 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.21 (brs, 2H), 4.12-4.09 (m, 4H), 3.19-3.05 (m, 2H), 3.00 (brs, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 1.64 (brs, 2H), 1.36-1.33 (m, 15H), 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H).

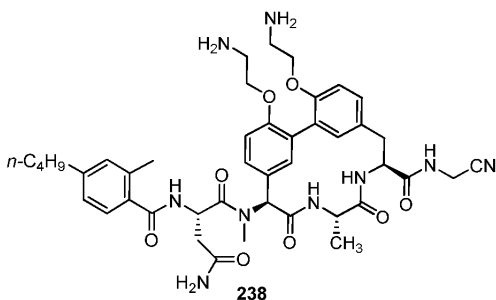
[1349] 실시예 143: 화합물 237의 합성



[1350]

[1351] 화합물 237(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 142(화합물 236)에서의 방법을 사용하여 화합물 236-B로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.631, [M + H]⁺ = 854.3. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.51 (brs, 2H, HCOOH), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 4.81-4.74 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.20-3.06 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.40-1.24 (m, 9H), 0.90 (t, J=5.2Hz, 3H).

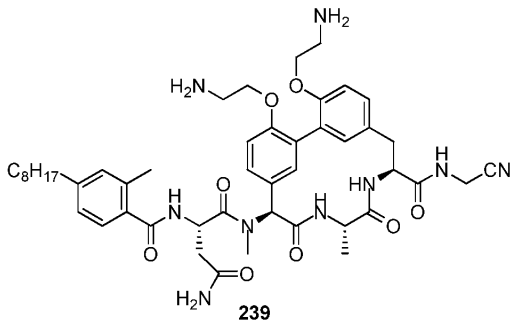
[1352] 실시예 144: 화합물 238의 합성



[1353]

[1354] 화합물 238(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 142(화합물 236)에서의 방법을 사용하여 화합물 236-B로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.587$, $[M + H]^+ = 826.4$.

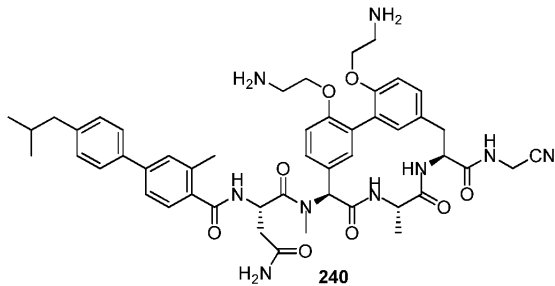
[1355] 실시예 145: 화합물 239의 합성



[1356]

[1357] 화합물 239(유리 염기)는 백색 고체로서 실시예 142(화합물 236)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.813$, $[M + H]^+ = 882.7$.

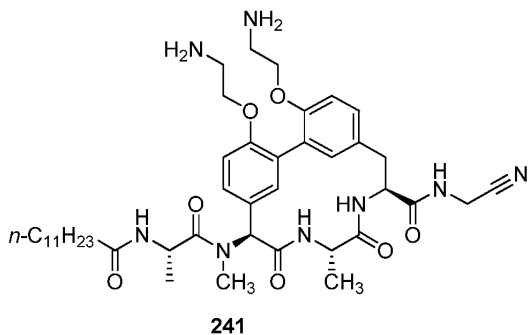
[1358] 실시예 146: 화합물 240의 합성



[1359]

[1360] 화합물 240(유리 염기)은 백색 고체로서 실시예 142(화합물 236)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.782$, $[M + H]^+ = 902.5$.

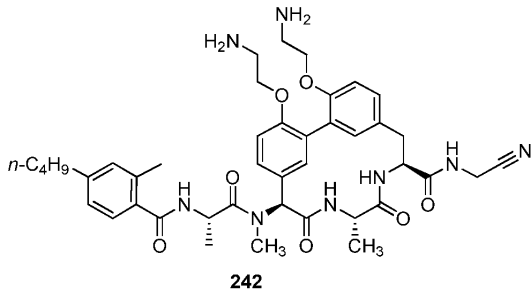
[1361] 실시예 147: 화합물 241



[1362]

[1363] 화합물 241(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 화합물 101-G 및 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로판산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.679$, $[M + H]^+ = 791.3$. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.47 (brs, 2H, HCOOH), 7.30 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.89 (brs, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.79-4.72 (m, 3H), 4.30-4.15 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.24-3.09 (m, 5H), 2.88 (s, 3H), 2.25 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.69-1.53 (m, 3H), 1.50-1.22 (m, 21H), 0.90 (t, J=6.6Hz, 3H).

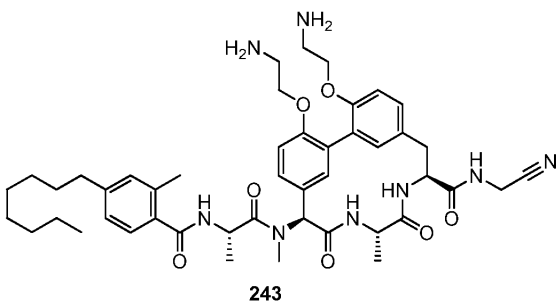
[1364] 실시예 148: 화합물 242의 합성



[1365]

[1366] 화합물 242(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 147(화합물 241)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.616$, $[M + H]^+ = 783.3$.

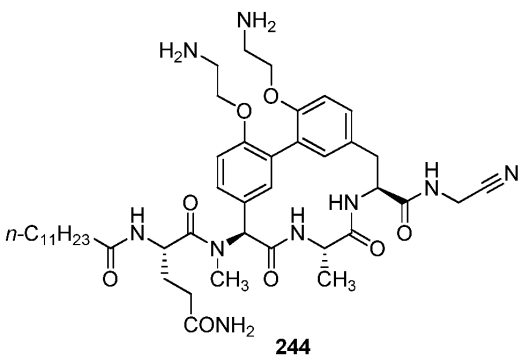
[1367] 실시예 149: 화합물 243의 합성



[1368]

[1369] 화합물 243(포름산 염)은 29% 수율로 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로판산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.707$ min, $[M + H]^+ = 839.3$.

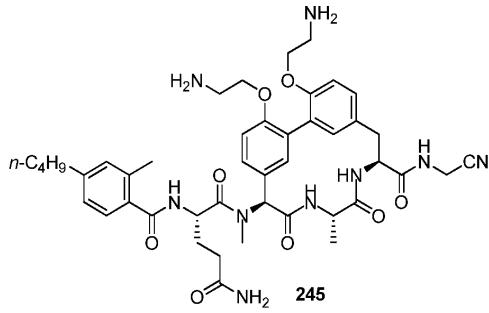
[1370] 실시예 150: 화합물 244의 합성



[1371]

[1372] 화합물 244(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에 사용된 방법을 사용하여 화합물 101-G 및 (S)-5-아미노-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-5-옥소펜탄산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.782$, $[M + H]^+ = 848.6$. 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.53 (brs, 2H, HCOOH), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.00-4.76 (m, 3H), 4.30-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.40-3.22 (m, 5H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.39-2.36 (m, 2H), 2.29-2.27 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 2H), 1.38-1.33 (m, 19H), 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H).

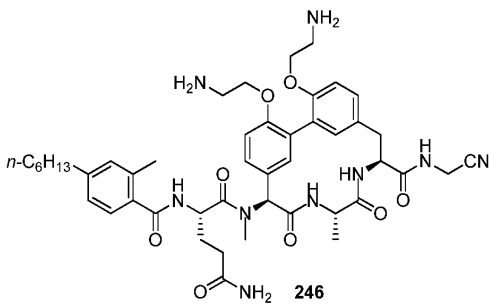
[1373] 실시예 151: 화합물 245의 합성



[1374]

[1375] 화합물 245(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 150(화합물 244)에 사용된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.732$, $[M + H]^+ = 840.5$.

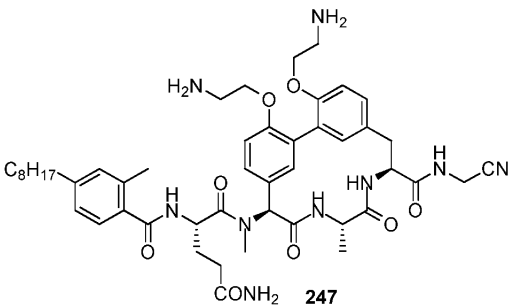
[1376] 실시예 152: 화합물 246의 합성



[1377]

[1378] 화합물 246(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 150(화합물 244)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.637$, $[M + H]^+ = 868.9$.

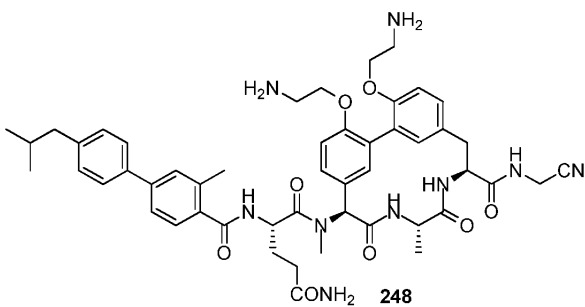
[1379] 실시예 153: 화합물 247의 합성



[1380]

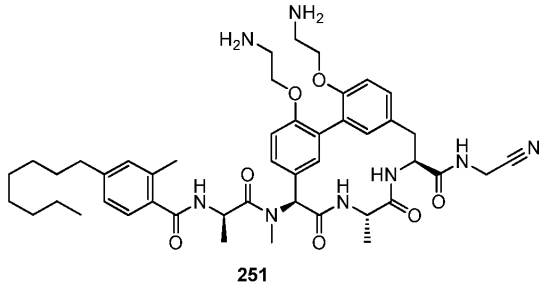
[1381] 화합물 247(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 150(화합물 244)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.835$, $[M + H]^+ = 896.6$.

[1382] 실시예 154: 화합물 248의 합성



[1383]

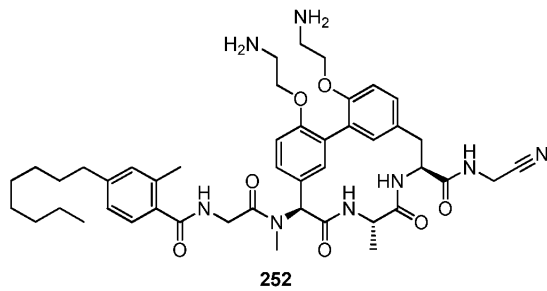
[1393] 실시예 157: 화합물 251의 합성



[1394]

[1395] 화합물 251(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 (R)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로판산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.851$ min, $[M + H]^+ = 839.5$.

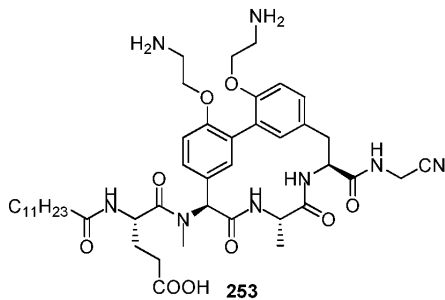
[1396] 실시예 158: 화합물 252의 합성



[1397]

[1398] 화합물 252(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)아세트산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.723$ min, $[M + H]^+ = 825.2$.

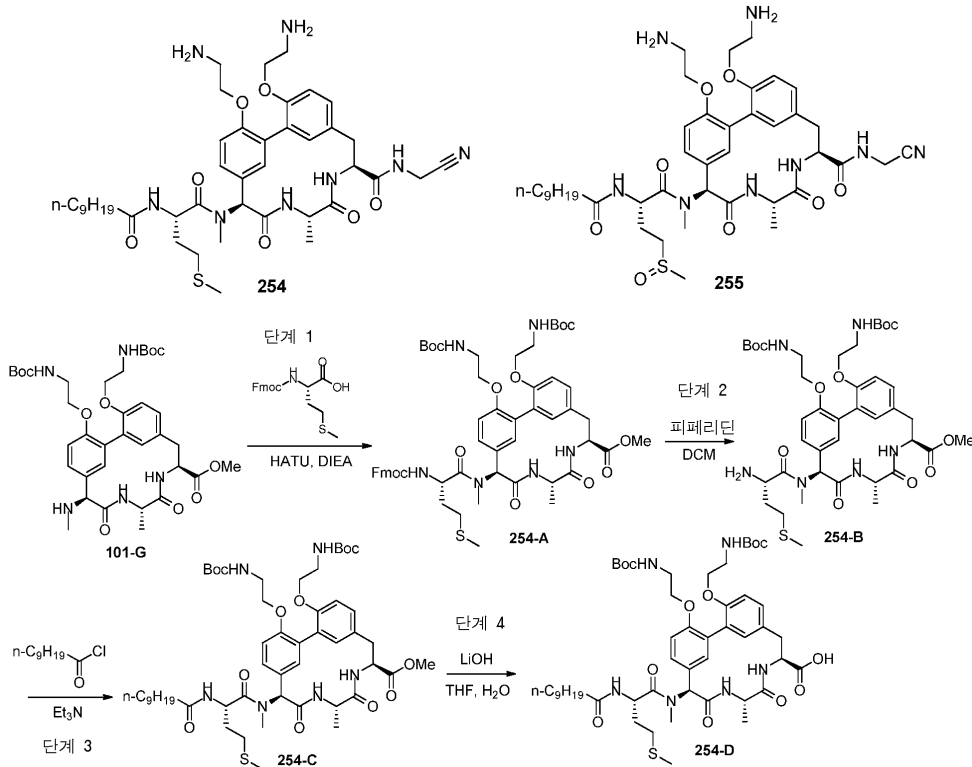
[1399] 실시예 159: 화합물 253의 합성



[1400]

[1401] 화합물 253(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-5-(tert-부톡시)-5-옥소펜탄산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.799$, $[M + H]^+ = 849.4$

[1402] 실시예 160: 화합물 254 및 화합물 255의 합성



[1403]

[1404] 단계 1: 화합물 254-A는 일반적인 방법 4(실시예 5)에 따라 화합물 101-G(104 mg, 0.28 mmol) 및 Fmoc-L-메티오닌으로부터 생성하여 실리카 컬럼 크로마토그래피 후 화합물 254-A(100 mg, 66.9%)를 담황색 고체로서 얻었다.

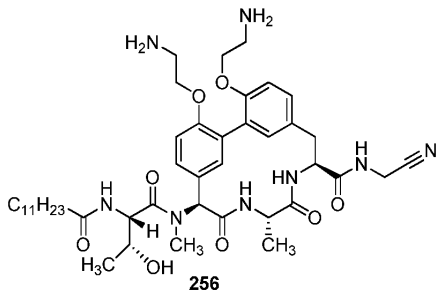
[1405] 단계 2: 화합물 254-A를 표준 Fmoc-탈보호 조건으로 처리하였다. DCM(4 ml) 중의 화합물 254-A(100 mg, 0.18 mmol)의 용액에 피페리딘(1.0 ml)을 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 N₂ 하에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc(30 ml) 중에 재용해시키고, 염수(2×30 ml)에 의하여 세정하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 정제용 TLC(DCM 중의 3% MeOH로 용출시킴)에 의하여 정제하여 화합물 254-B(50 mg, 63.1% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1406] 단계 3 및 4: 화합물 254-C를 상기 기재된 바와 같이 데카노일 클로라이드로부터 DCM 중의 염기로서 트리에틸아민을 사용하여 생성한 후, LiOH 에스테르 가수분해를 실시하였다.

[1407] 화합물 254(포름산 염)는 백색 고체(16 mg)로서 실시예 137(화합물 231)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. 화합물 254에 대한 데이터: LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.663, [M + H]⁺ = 823.2.

[1408] 화합물 255(2 mg, 백색 고체)를 화합물 254의 제조 중의 슬피드의 산화로부터 발생하는 부산물로서 분리하였다. 화합물 255에 대한 데이터: LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.653, [M + H]⁺ = 839.2.

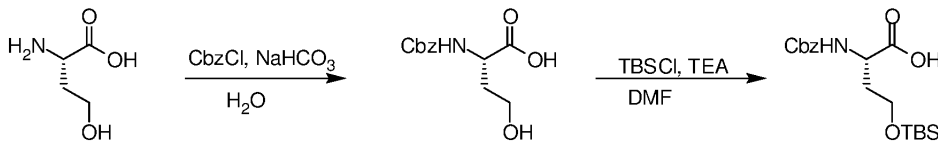
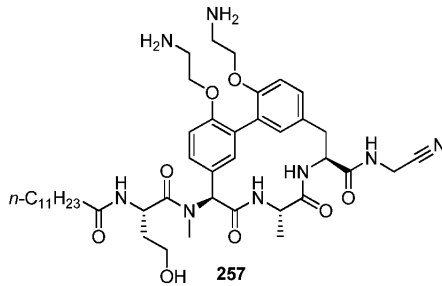
[1409] 실시예 161: 화합물 256의 합성



[1410]

[1411] 화합물 256(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 160(화합물 254)에서의 방법을 사용하여 (2S,3R)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-(tert-부톡시)부탄산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.659, [M + H]⁺ = 821.3.

[1412] 실시예 162: 화합물 257의 합성



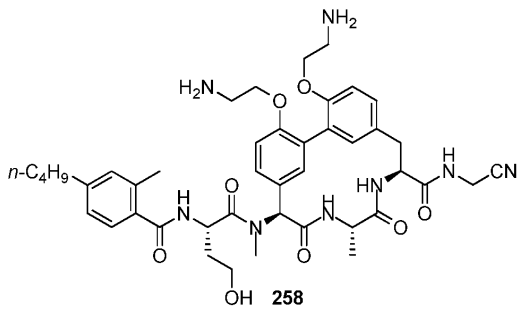
[1413]

[1414] 물(10 ml) 중의 벤질 클로로포름레이트(930.84 mg, 5.46 mmol) 및 중탄산나트륨(705.25 mg, 8.39 mmol)의 혼합물에 (2S)-2-아미노-4-히드록시-부탄산(500.0 mg, 4.2 mmol)을 첨가하고, 15℃에서 3 시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 ml×3)로 세정하고, 2N HCl(약 20 ml)을 사용하여 0℃에서 pH 4로 산성화하고, 에틸 아세테이트(30 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-히드록시-부탄산(450 mg, 1.7769 mmol, 42.3% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에 사용하였다.

[1415] N,N-디메틸포름아미드(8 ml) 중의 (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-히드록시-부탄산(450.0 mg, 1.78 mmol) 및 트리에틸아민(395.57 mg, 3.91 mmol)의 혼합물에 tert-부틸디메틸클로로실란(401.72 mg, 2.67 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 15℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 ml)로 희석하고, 탄산나트륨(5 g)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(15 ml×3)로 세정하였다. 수성상을 2 N HCl(약 20 ml)을 사용하여 0℃에서 pH 4로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(30 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((tert-부틸디메틸실틸)옥시)부탄산(450 mg, 1.2245 mmol, 68.9% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에 사용하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.833 min, [M+Na]⁺ = 389.9.

[1416] 화합물 257(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 화합물 101-G 및 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-히드록시부탄산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.657, [M + H]⁺ = 821.3.

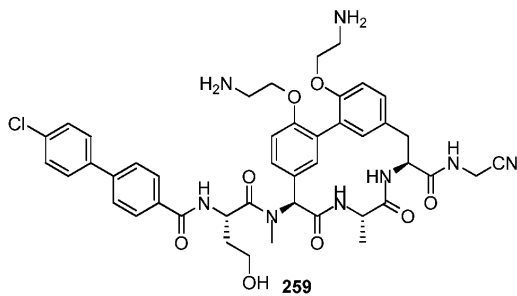
[1417] 실시예 163: 화합물 258의 합성



[1418]

[1419] 화합물 258(포름산 염)은 백색 고체(10 mg)로서 실시예 162(화합물 257)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.585$, $[M + H]^+ = 813.3$. 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.48 (brs, 2H, HCOOH), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.92 (brs, 1H), 6.85 (brs, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.27-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.25-3.23 (m, 4H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.66-2.62 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 5H), 0.96 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

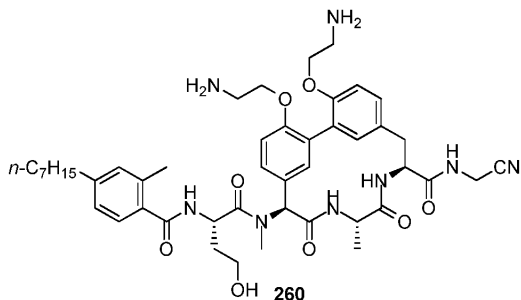
[1420] 실시예 164: 화합물 259의 합성



[1421]

[1422] 화합물 259(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 162(화합물 257)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.598$, $[M + H]^+ = 853.5$.

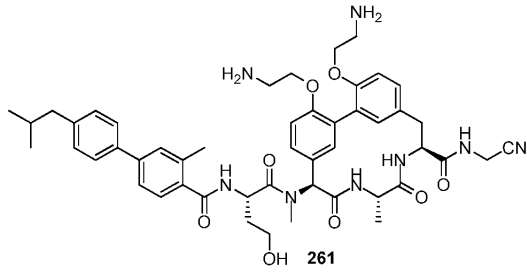
[1423] 실시예 165: 화합물 260의 합성



[1424]

[1425] 화합물 260(유리 염기)은 백색 고체로서 실시예 162(화합물 257)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.810$, $[M + H]^+ = 855.5$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.31-7.22 (m, 2H), 7.22 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 3H), 6.84 (brs, 1H), 6.65-6.58 (m, 2H), 5.20-5.18 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.16-4.01(m, 4H), 3.74 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.15-2.91 (m, 5H), 3.02 (s, 3H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.57 (brs, 2H), 1.40-1.20 (m, 11H), 0.92 (t, $J=6.4$ Hz, 3H).

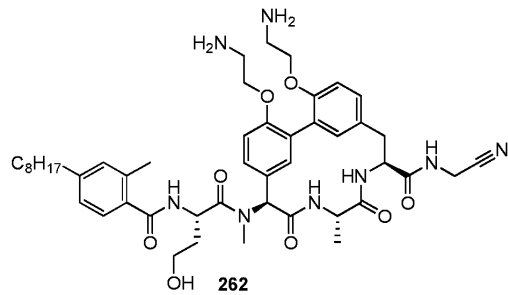
[1426] 실시예 166: 화합물 261의 합성



[1427]

[1428] 화합물 261(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 162(화합물 257)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.794$, $[M + H]^+ = 889.6$.

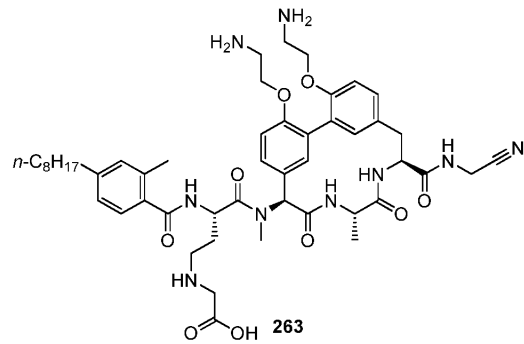
[1429] 실시예 167: 화합물 262의 합성



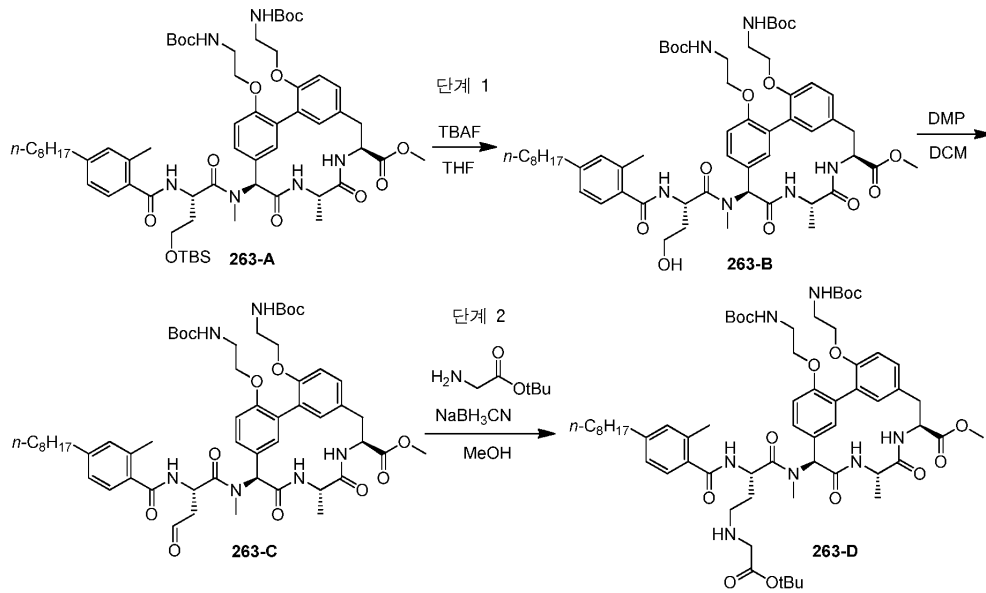
[1430]

[1431] 화합물 262(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.684$ min, $[M + H]^+ = 869.4$.

[1432] 실시예 168: 화합물 263의 합성



[1433]



[1434]

[1435]

화합물 263-A는 화합물 262(실시에 167)의 제조에서 중간체이다. 테트라히드로푸란(8 ml) 중의 화합물 263-A(360.0 mg, 0.31 mmol)의 용액에 테트라히드로푸란 중의 테트라부틸암모늄 플루오라이드(2M; 2.0 ml, 4 mmol)를 첨가하였다. 용액을 20℃에서 2 시간 동안 교반하고, 건조 상태로 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(20 ml)에서 취하고, 물(20 ml×2) 및 염수(20 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 5% 메탄올, R_f=0.5)에 의하여 정제하여 화합물 263-B(320 mg, 98.6% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 1.122 min, [M + H]⁺ = 1045.4.

[1436]

디클로로메탄(10 ml) 중의 화합물 263-B(170.0 mg, 0.16 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(138.0 mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭시키고, EtOAc(20 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(20 ml×2) 및 염수(20 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 미정제 화합물 263-C(160 mg, 94.3% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.974 min, [M + H]⁺ = 1043.5.

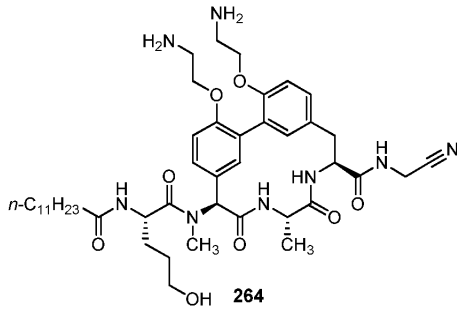
[1437]

메탄올(20 ml) 중의 화합물 263-C(400.0 mg, 0.38 mmol) 및 tert-부틸 2-아미노아세테이트 히드로클로라이드(128.5 mg, 0.77 mmol)의 용액에 시아노붕소수소화나트륨(48.2 mg, 0.77 mmol)을 첨가하였다. 반응을 20℃에서 2 시간 동안 교반하고, 건조 상태로 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(10 ml) 중에서 취하고, 물(10 ml×2) 및 염수(10 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 5% 메탄올, R_f=0.5)에 의하여 정제하여 화합물 263-D(300 mg, 67.5% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 1.043 min, [M + H]⁺ = 1159.3.

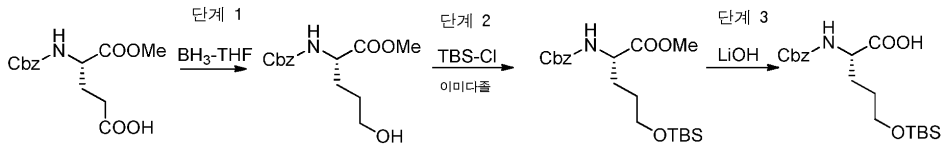
[1438]

화합물 263(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 화합물 263-D로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.642 min, [M + H]⁺ = 927.4.

[1439] 실시예 169: 화합물 264의 합성



[1440]



[1441]

[1442]

단계 1: THF(3.5 ml) 중의 (S)-4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-5-메톡시-5-옥소펜탄산(1.0 g, 3.4 mmol)의 용액에 0°C에서 1M BH₃/THF(6.7 ml, 6.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응을 1M NaHSO₄(10 ml)을 첨가하여 퀸칭시킨 후, 대부분의 THF를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 혼합물을 물(20 ml)로 희석하고, EtOAc(30 ml×3)에 의하여 추출하였다. 합한 유기층을 염수(90 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-5-히드록시펜타노에이트(550 mg, 60% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.729, M+Na⁺ = 303.9.

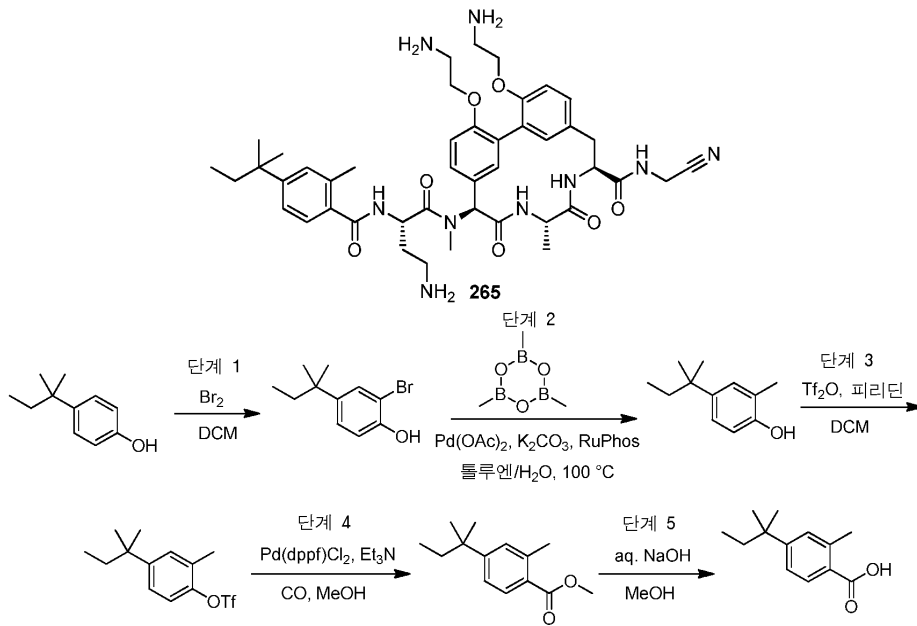
[1443]

단계 2 및 3: 통상의 TBS 보호 및 에스테르 가수분해(LiOH) 절차를 실시하여 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)펜탄산(640 mg)을 무색 오일로서 얻었다.

[1444]

화합물 264(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 162(화합물 257)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.658, [M + H]⁺ = 835.6; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.49 (brs, 2H, HCOOH), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.82-4.70 (m, 2H), 4.40-4.22 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.65-3.58(m, 2H), 3.48-3.35 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.50-1.20 (m, 20H), 0.92 (t, J=6.8Hz, 3H).

[1445] 실시예 170: 화합물 265의 합성



[1446]

[1447] 단계 1: 디클로로메탄(20 ml) 중의 4-tert-아밀페놀(3.0 g, 18.27 mmol)의 용액에 브롬(0.94 ml, 18.27 mmol)을 0°C에서 적가하고, 30 분 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 20°C로 가온되도록 하고, 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(20 ml)으로 희석하고, 물(50 ml×3)로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 2-브로모-4-(1,1-디메틸프로필)페놀(2.6 g, 58.5% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 1.58 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.23 (s, 6H), 0.66 (t, J=7.4Hz, 3H).

[1448] 단계 2: 톨루엔(10 ml) 및 물(1 ml) 중의 2-브로모-4-(1,1-디메틸프로필)페놀(500 mg, 2.06 mmol), 아세트산팔라듐(II)(46.2 mg, 0.21 mmol), RuPhos(192.0 mg, 0.41 mmol) 및 탄산칼륨(710.6 mg, 5.14 mmol)의 혼합물을 트리메틸보록신(516.3 mg, 4.11 mmol)으로 처리하고, 80°C에서 16 시간 동안 질소 하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 물(10 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(20 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 10% 에틸 아세테이트)에 의하여 정제하여 4-(1,1-디메틸프로필)-2-메틸-페놀(220 mg, 60% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05-6.95 (m, 2H), 6.69 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.23 (s, 7H), 0.66 (t, J=7.4Hz, 3H).

[1449] 단계 3: 디클로로메탄(5 ml) 중의 4-(1,1-디메틸프로필)-2-메틸-페놀(220.0 mg, 1.23 mmol) 및 피리딘(292.9 mg, 3.7 mmol)의 용액을 트리플루오로메탄술포산 무수물(417.8 mg, 1.48 mmol)로 0°C에서 처리하였다. 생성된 혼합물을 15°C에서 1 시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 2N HCl을 사용하여 반응 혼합물을 pH=5로 조절하고, 디클로로메탄(20 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시켜 [4-(1,1-디메틸프로필)-2-메틸-페닐] 트리플루오로메탄술포네이트(360 mg, 94% 수율)를 갈색 오일로서 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 사용하였다.

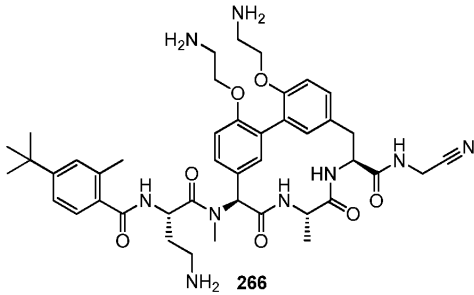
[1450] 단계 4: 아릴 트리플레이트의 카르보닐화를 기재하며, 일반적인 방법 카르보닐화로 지칭한다. 그러한 방법은 또한 아밀 브로마이드 및 요오다이드와 함께 사용할 수 있다.

[1451] 메탄올(10 ml) 중의 [4-(1,1-디메틸프로필)-2-메틸-페닐]트리플루오로메탄술포네이트(240 mg, 0.770 mmol) 및 트리에틸아민(234.8 mg, 2.32 mmol)의 용액을 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드(56.6 mg, 0.08 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 16 시간 동안 CO(35 psi) 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼(석유 중의 3% 에틸 아세테이트)으로 정제하여 메틸 4-(1,1-디메틸프로필)-2-메틸-벤조에이트(40 mg, 23.5% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[1452] 단계 5: 4-(1,1-디메틸프로필)-2-메틸-벤조에이트(40.0 mg, 0.18 mmol)는 상기 기재된 바와 같이(일반적인 방법 NaOH) 가수분해시켜 미정제 4-(1,1-디메틸프로필)-2-메틸-벤조산(30 mg, 80.1% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1453] 화합물 265(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.602$ min, $[M + H]^+ = 826.2$.

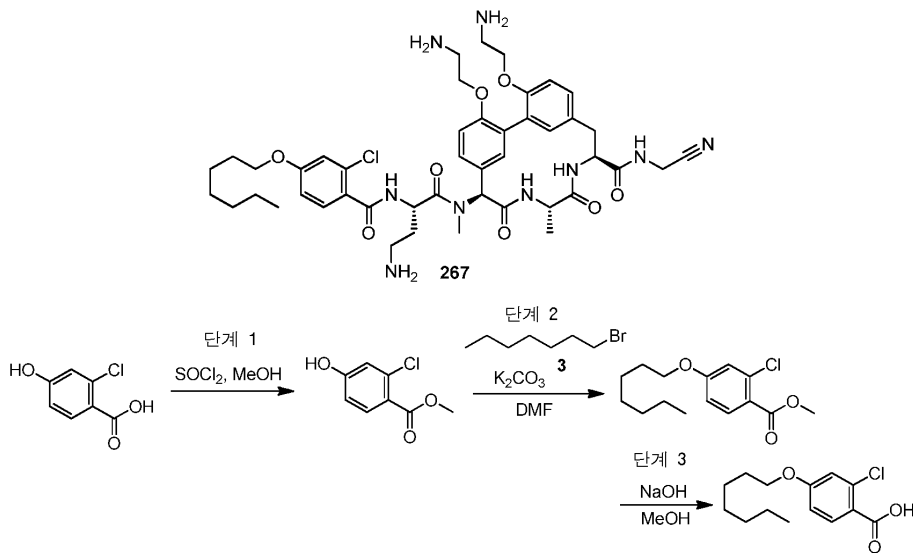
[1454] 실시예 171: 화합물 266의 합성



[1455]

[1456] 화합물 266(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 170(화합물 265)에서의 방법을 사용하여 4-(tert-부틸)-2-메틸페놀로부터 출발하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.562$ min, $[M + H]^+ = 812.5$.

[1457] 실시예 172: 화합물 267의 합성



[1458]

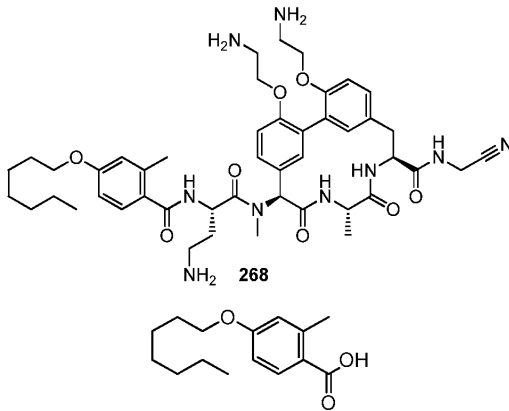
[1459] 단계 1: 메탄올(5 ml) 중의 2-클로로-4-히드록시벤조산(200.0 mg, 1.16 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드(413.6 mg, 3.48 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 2 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 물(15 ml)로 희석하고, EtOAc(15 ml×2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물(30 ml×2) 및 염수(20 ml)로 세정하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 메틸 2-클로로-4-히드록시-벤조에이트(200 mg, 92.5% 수율)를 황색 고체로서 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 직접 사용하였다.

[1460] 단계 2: N,N-디메틸포름아미드(3 ml) 중의 메틸 2-클로로-4-히드록시-벤조에이트(100.0 mg, 0.54 mmol)의 용액에 1-브로모헵탄(2,879.6 mg, 16.08 mmol) 및 탄산칼륨(2,222.1 mg, 16.08 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 4 시간 동안 교반하고, 물(20 ml)로 희석하고, EtOAc(20 ml×2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물(40 ml×4) 및 염수(20 ml)로 세정하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 5% EtOAc)에 의하여 정제하여 메틸 2-클로로-4-히드록시-벤조에이트(152 mg, 99.6% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. 더 많이 입체 힌드드된 알킬 할라이드의 경우, 고온을 사용한다.

[1461] 단계 3: 메틸 2-클로로-4-히드록시-벤조에이트(152.0 mg, 0.53 mmol)는 상기 기재된 바와 같이(일반적인 방법 NaOH) 가수분해하여 미정제 2-클로로-4-히드록시-벤조산(110 mg, 76.1% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[1462] 화합물 267(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.647$ min, $[M + H]^+ = 890.4$.

[1463] 실시예 173: 화합물 268의 합성

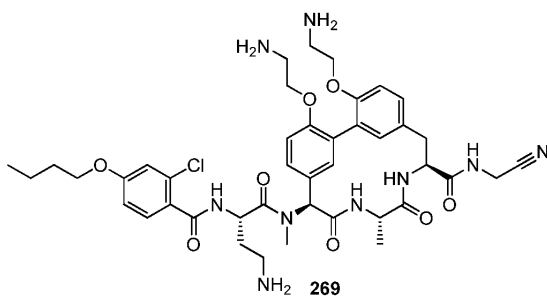


[1464]

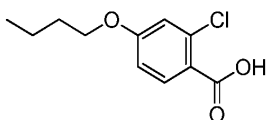
[1465] 실시예 172(화합물 267)에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 4-(헵틸옥시)-2-메틸벤조산(605 mg, 96.1% 수율)을 황색 고체로서 4-히드록시-2-메틸벤조산으로부터 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09-8.04 (m, 1H), 6.79-6.73 (m, 2H), 4.01 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.49-1.27 (m, 8H), 0.90 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

[1466] 화합물 268(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 172(화합물 267)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.608$ min, $[M + H]^+ = 870.4$. 1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 8.46 (brs, 2H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.85-6.77 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 2H), 4.36-4.18 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.99 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.35-3.20 (m, 5H), 3.17-3.08 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.53-1.31 (m, 11H), 0.92 (t, $J=6.6$ Hz, 3H).

[1467] 실시예 174: 화합물 269의 합성



[1468]

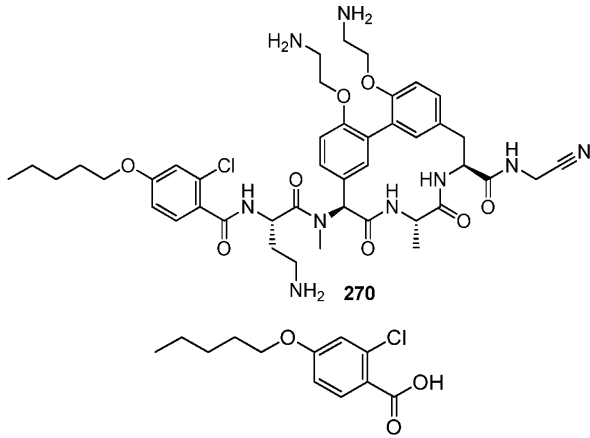


[1469]

[1470] 실시예 172에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 4-부톡시-2-클로로벤조산(160 mg, 0.70 mmol)은 백색 고체로서 2-클로로-4-히드록시벤조산으로부터 얻었다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.90 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=9.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.04 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 0.99 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).

[1471] 화합물 269(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 172(화합물 267)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.574$ min, $[M + H]^+ = 848.5$.

[1472] 실시예 175: 화합물 270의 합성

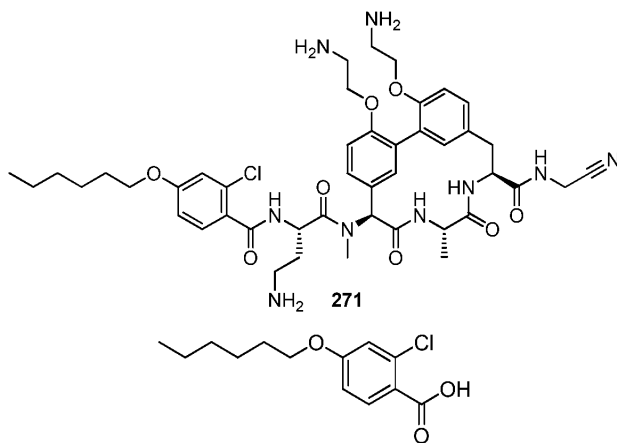


[1473]

[1474] 실시예 172에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 2-클로로-4-(펜틸옥시)벤조산(160 mg, 0.6593 mmol, 94% 수율)은 황색 고체로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.04 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 4H), 0.96 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[1475] 화합물 270(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 172(화합물 267)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.591$ min, $[M + H]^+ = 862.6$.

[1476] 실시예 176: 화합물 271의 합성

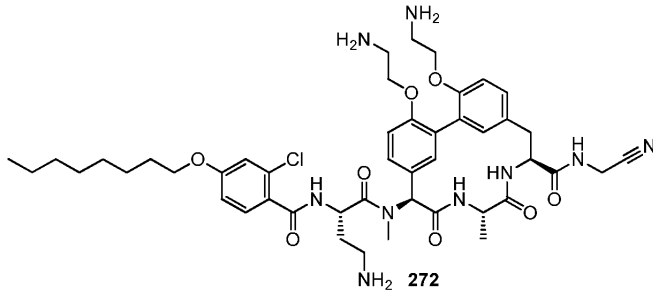


[1477]

[1478] 실시예 172에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 2-클로로-4-(헥실옥시)벤조산(670 mg, 2.61 mmol, 88.3% 수율)은 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.926$ min, $[M + H]^+ = 256.9$.

[1479] 화합물 271(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 172(화합물 267)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.735$ min, $[M + H]^+ = 876.6$.

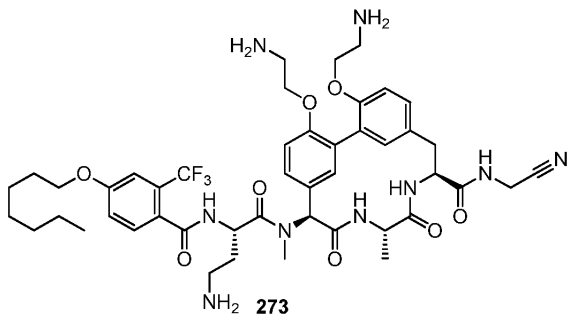
[1480] 실시예 177: 화합물 272의 합성



[1481]

[1482] 화합물 272(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 172(화합물 267)에서의 방법을 사용하여 2-클로로-4-(옥틸옥시)벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.649$ min, $[M + H]^+ = 904.6$.

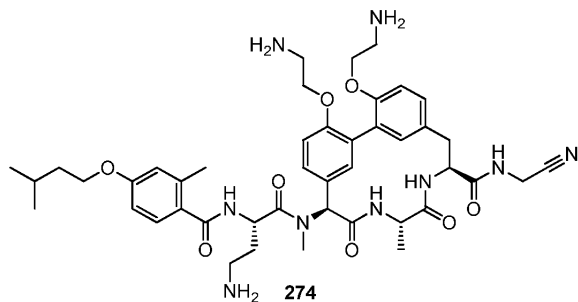
[1483] 실시예 178: 화합물 273의 합성



[1484]

[1485] 화합물 273(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 172(화합물 267)에서의 방법을 사용하여 4-(헵틸옥시)-2-(트리플루오로메틸)벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.634$ min, $[M + H]^+ = 924.4$.

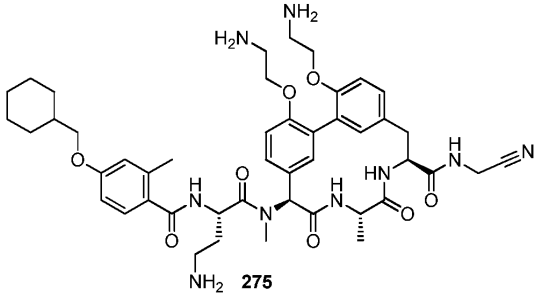
[1486] 실시예 179: 화합물 274의 합성



[1487]

[1488] 화합물 274(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 172(화합물 267)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.582$ min, $[M+H]^+ = 842.3$.

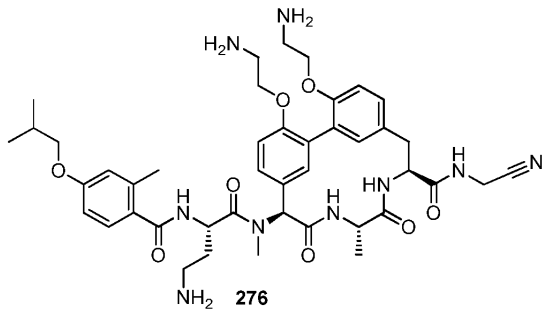
[1489] 실시예 180: 화합물 275의 합성



[1490]

[1491] 화합물 275(포름산 염)는 실시예 172(화합물 267)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.601$ min, $[M+H]^+ = 868.5$.

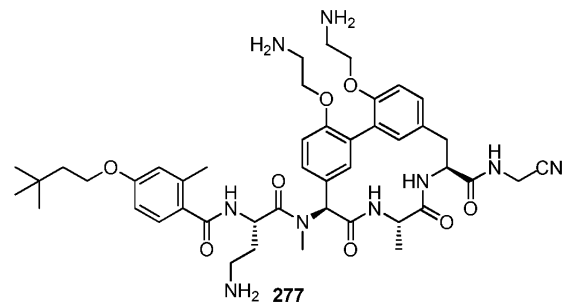
[1492] 실시예 181: 화합물 276의 합성



[1493]

[1494] 화합물 276(포름산 염)은 실시예 172(화합물 267)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.679$ min, $[M+H]^+ = 828.5$.

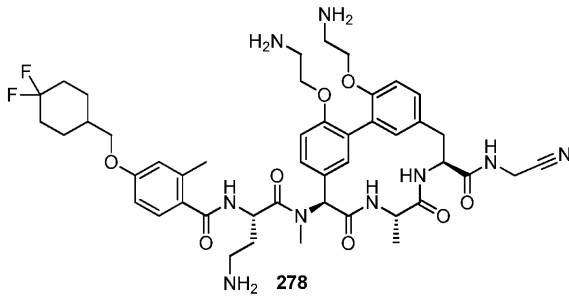
[1495] 실시예 182: 화합물 277의 합성



[1496]

[1497] 화합물 277(포름산 염)은 실시예 172(화합물 267)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.613$ min, $[M+Na]^+ = 878.4$.

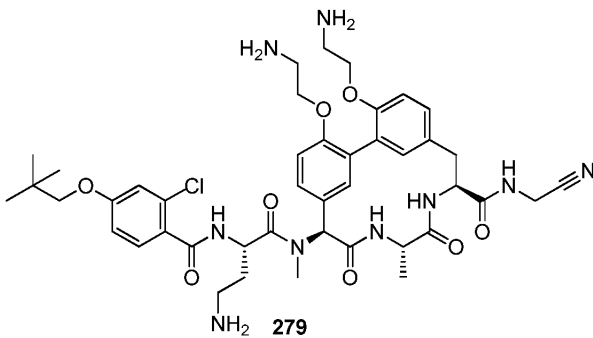
[1498] 실시예 183: 화합물 278의 합성



[1499]

[1500] 화합물 278(포름산 염)은 실시예 172(화합물 267)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.706$ min, $[M+H]^+ = 904.5$.

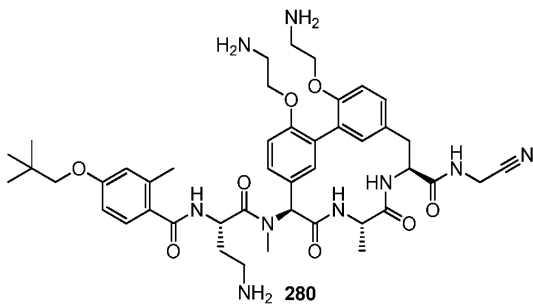
[1501] 실시예 184: 화합물 279의 합성



[1502]

[1503] 화합물 279(포름산 염)은 실시예 172(화합물 267)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.713$ min, $[M+H]^+ = 862.4$.

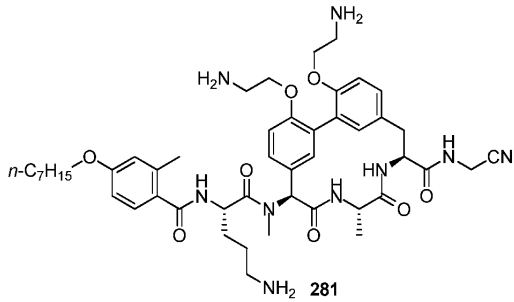
[1504] 실시예 185: 화합물 280의 합성



[1505]

[1506] 화합물 280(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 172(화합물 267)에서의 방법을 사용하여 2-메틸-4-(네오펜틸옥시)벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.575$ min, $[M/2+H]^+ = 421.9$.

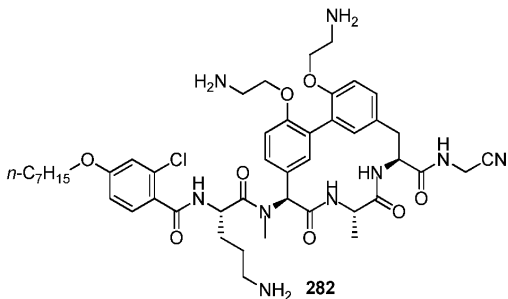
[1507] 실시예 186: 화합물 281의 합성



[1508]

[1509] 화합물 281(포름산 염)은 백색 고체(38 mg)로서 실시예 172(화합물 267)에서의 방법을 사용하여 4-(헵틸옥시)-2-메틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.755$, $[M + H]^+ = 884.5$.

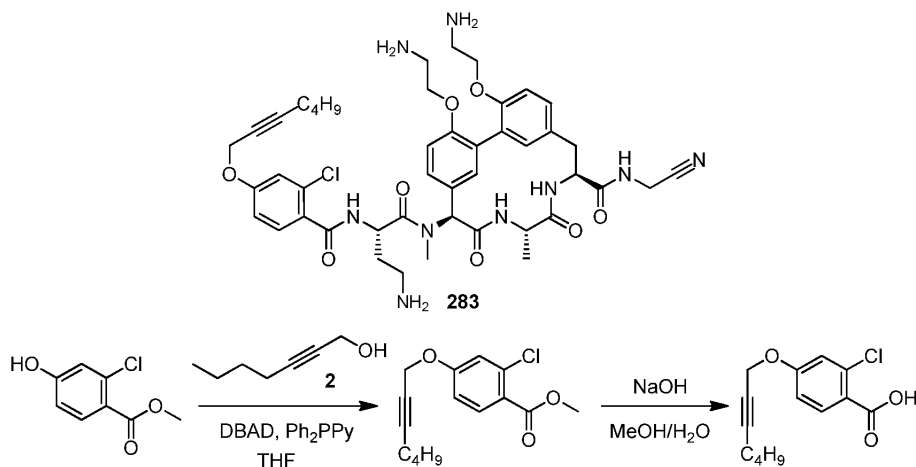
[1510] 실시예 187: 화합물 282의 합성



[1511]

[1512] 화합물 282(포름산 염)는 백색 고체(87 mg)로서 실시예 172(화합물 267)에서의 방법을 사용하여 2-클로로-4-(헵틸옥시)벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.760$, $[M + H]^+ = 904.9$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.45 (brs, 1H, HCOOH), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.18 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.02 (brs, 1H), 6.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.89 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.07-5.03 (m, 1H), 4.81-4.75 (m, 2H), 4.29-4.17 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 4.01 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 4H), 3.15-3.05 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 5H), 1.52-1.30 (m, 11H), 0.92 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

[1513] 실시예 188: 화합물 283의 합성



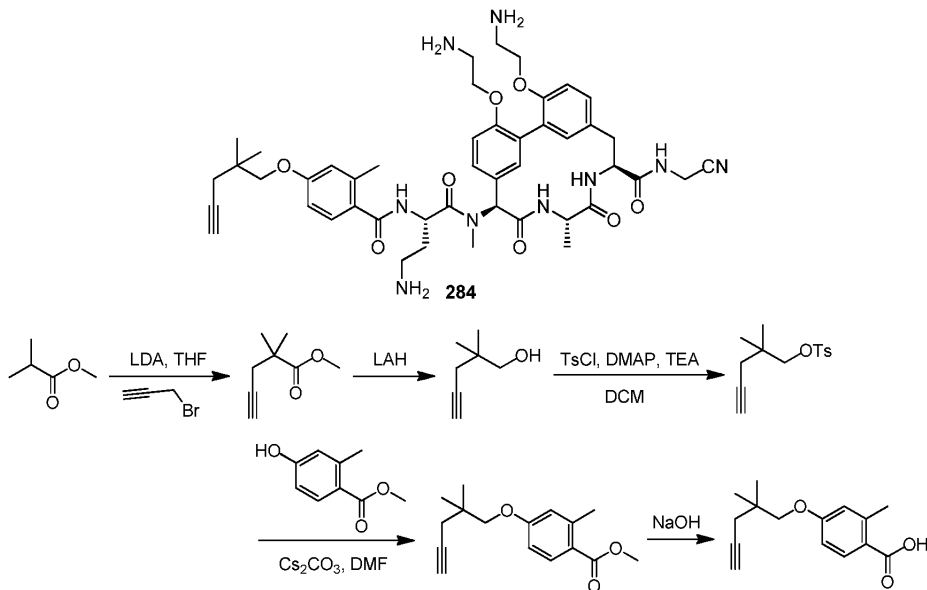
[1514]

[1515] 무수 테트라히드로푸란(10 ml) 중의 메틸 2-클로로-4-히드록시-벤조에이트(200.0 mg, 1.07 mmol), 헵트-2-인-1-올(120.23 mg, 1.07 mmol) 및 디페닐-2-피리딜포스핀(338.63 mg, 1.29 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 질소 대기 하에서 THF(2 ml) 중의 디-t-부틸 아조디카르복실레이트(296.17 mg, 1.29 mmol)의 용액을 5 분의 기간에 걸

처 적가하였다. 반응을 1 시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 생성된 오일을 물(30 ml)로 희석하고, EtOAc(25 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 1N HCl(10 ml×3) 및 염수(20 ml×3)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 10% EtOAc, R_f=0.1)에 의하여 정제하여 메틸 2-클로로-4-헵트-2-인옥시-벤조에이트(220 mg, 0.7836 mmol, 73.1% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. HNMR (400 MHz, CDCl₃): 7.86 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.20 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.39-1.35 (m, 2H), 0.87 (t, J=7.2Hz, 3H).

[1516] 화합물 283(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.712 min, [M+H]⁺ = 886.4.

[1517] 실시예 189: 화합물 284의 합성



[1518]

[1519] -78℃에서 냉각된 테트라히드로푸란(50 ml) 중의 메틸 이소부티레이트(2,000.0 mg, 19.58 mmol)의 용액에 N₂ 보호 하에서 리튬 디이소프로필아미드(11.75 ml, 23.5 mmol)를 첨가하고, 0℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 프로파르길 브로마이드(2,562.5 mg, 21.54 mmol)를 첨가하였다. 20℃에서 2 시간 동안 교반한 후, 반응을 포화 NH₄Cl 용액(10 ml)으로 켄칭시키고, EtOAc(20 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(20 ml×2) 및 염수(20 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 10% EtOAc)에 의하여 정제하여 메틸 2,2-디메틸헵트-4-이노에이트(500 mg, 3.5668 mmol, 18.2% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1520] 0℃에서 냉각시킨 테트라히드로푸란(5 ml) 중의 메틸 2,2-디메틸헵트-4-이노에이트(4,000.0 mg, 28.54 mmol)의 용액에 수소화알루미늄리튬(1,600.0 mg, 42.8 mmol)을 여러 부분으로 나누어 첨가하고, 0℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응을 순차적으로 물(1 ml), 10% NaOH 용액(1 ml) 및 물(1 ml)로 켄칭시켰다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 2,2-디메틸헵트-4-인-1-올(3,000 mg, 26.745 mmol, 93.7% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.44 (s, 2H), 2.18 (d, J=2.4Hz, 2H), 2.01 (t, J=2.6Hz, 1H), 0.99 (s, 6H).

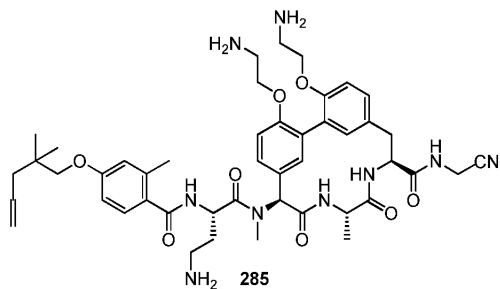
[1521] 디클로로메탄(20 ml) 중의 2,2-디메틸헵트-4-인-1-올(500.0 mg, 4.46 mmol), 4-디메틸아미노피리딘(54.5 mg, 0.45 mmol), 트리에틸아민(2,255.3 mg, 22.29 mmol) 및 p-톨루엔술포닐 클로라이드(1699.7 mg, 8.92 mmol)의 혼합물을 35℃에서 16 시간 동안 교반하고, 무수 상태로 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(20 ml) 중에서 취하고, 물(20 ml×2) 및 염수(10 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 10% EtOAc)에 의하여 정제하여 2,2-디메틸헵트-4-이닐 4-메틸벤젠술포네이트(900 mg, 3.38 mmol, 75.8% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1522] N,N-디메틸포름아미드(10 ml) 중의 메틸 4-히드록시-2-메틸-벤조에이트(100.0 mg, 0.60 mmol), 탄산세슘

(588.23 mg, 1.81 mmol) 및 2,2-디메틸펜트-4-이닐 4-메틸벤젠설포네이트(320.6 mg, 1.2 mmol)의 혼합물을 120 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응을 물(20 ml)로 켄칭시키고, EtOAc(20 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(20 ml×2) 및 염수(20 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 10% EtOAc)에 의하여 정제하여 메틸 4-(2,2-디메틸펜트-4-인옥시)-2-메틸-벤조에이트(150 mg, 95.7% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. NaOH를 사용한 에스테르 가수분해(일반적인 방법 NaOH)로 4-((2,2-디메틸펜트-4-인-1-일)옥시)-2-메틸벤조산을 얻었다.

[1523] 화합물 284(포름산 염)는 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.600$ min, $[M+H]^+ = 867.5$.

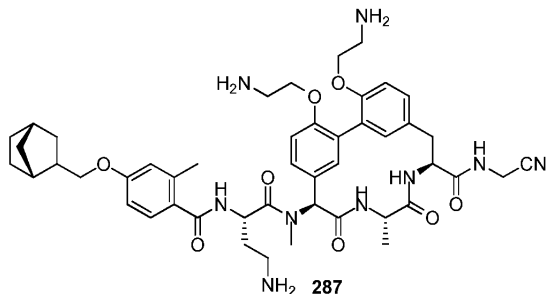
[1524] 실시예 190: 화합물 285의 합성



[1525]

[1526] 화합물 285(포름산 염)는 메틸 이소부티레이트를 사용하는 초기 알킬화 단계에 알릴 브로마이드를 사용한 것을 제외하고, 백색 고체로서 실시예 189(화합물 284)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.599$ min, $[M+H]^+ = 868.5$.

[1527] 실시예 192: 화합물 287의 합성

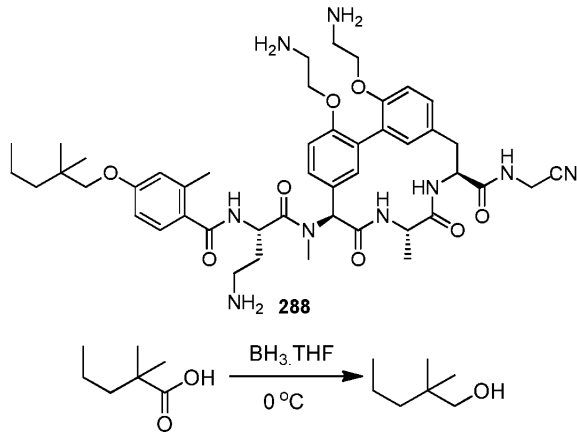


[1528]

[1529] 화합물 287(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 189(화합물 284)에서의 방법을 사용하여 (1R,4S)-비시클로 [2.2.1]헵탄-2-일메탄올로부터 출발하여 생성하였다.

[1530] LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $RT = 0.723$, $[M+H]^+ = 880.5$.

[1531] 실시예 193: 화합물 288의 합성

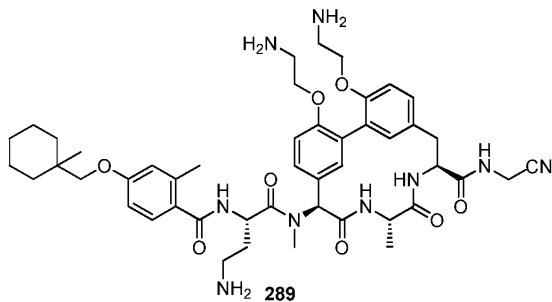


[1532]

[1533] 2,2-디메틸펜탄산(500 mg, 3.84 mmol)에 테트라히드로푸란 중의 1M 보란(19.2 ml, 19.2 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 16 시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 반응을 MeOH에 의하여 0°C에서 퀘칭시키고, 농축시켜 미정제 2,2-디메틸펜탄-1-올(540 mg, 4.6472 mmol)을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.31 (s, 2H), 1.35-1.15 (m, 4H), 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H), 0.86 (s, 6H).

[1534] 화합물 288 (포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 189(화합물 284)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.749 min, [M+Na]⁺ = 892.8.

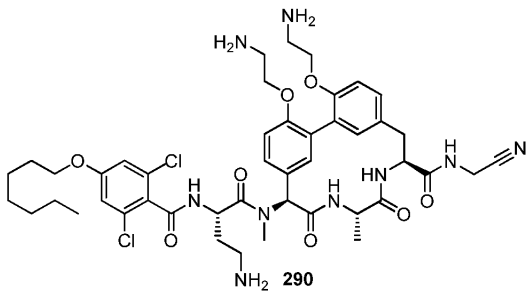
[1535] 실시예 194: 화합물 289의 합성



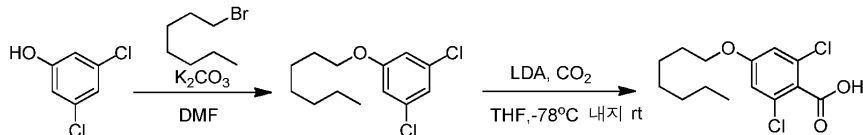
[1536]

[1537] 화합물 289 (포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 193(화합물 288)에서의 방법을 사용하여 1-메틸시클로헥산카르복실산으로부터 출발하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.636 min, [M+Na]⁺ = 904.5.

[1538] 실시예 195: 화합물 290의 합성



[1539]



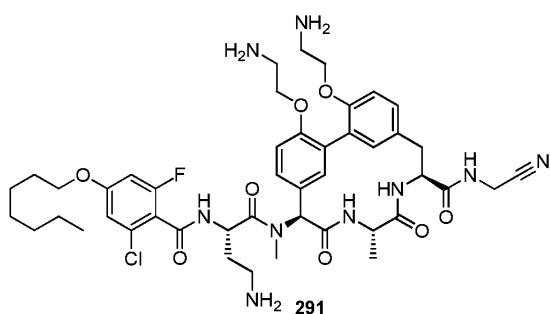
[1540]

[1541] 단계 1: 1,3-디클로로-5-헵톡시-벤젠은 실시예 172(화합물 267)에서의 방법을 사용하여 생성하였다.

[1542] 단계 2: 테트라히드로푸란(10 ml) 중의 1,3-디클로로-5-헵톡시-벤젠(200.0 mg, 0.77 mmol)의 용액에 리튬 디소프로필아미드(0.37 ml, 0.92 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 1 시간 동안 교반하였다. CO₂를 버블링시키고, -78℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 물(40 ml)로 퀸칭시키고, EtOAc(30 ml×3)로 추출하였다. 유기 층을 물(50 ml×2) 및 염수(50 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 20% EtOAc, R_f=0.5)에 의하여 정제하여 2,6-디클로로-4-헵톡시-벤조산(150 mg, 64.2% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.72 (s, 2H), 3.83 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.35-1.19 (m, 8H), 0.82 (t, J=6.4Hz, 3H).

[1543] 화합물 290(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.754 min, [M+H]⁺ = 924.5.

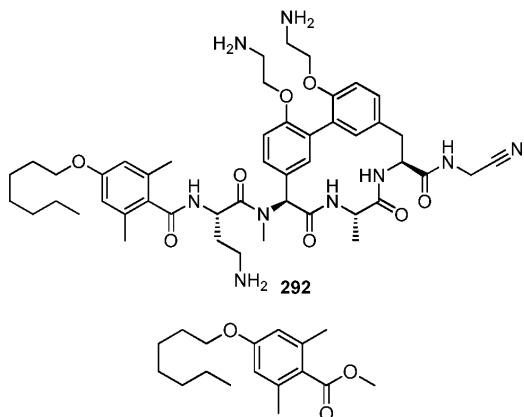
[1544] 실시예 196: 화합물 291의 합성



[1545]

[1546] 화합물 291(포름산 염)은 실시예 195(화합물 290)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.756 min, [M+H]⁺ = 909.6.

[1547] 실시예 197: 화합물 292의 합성

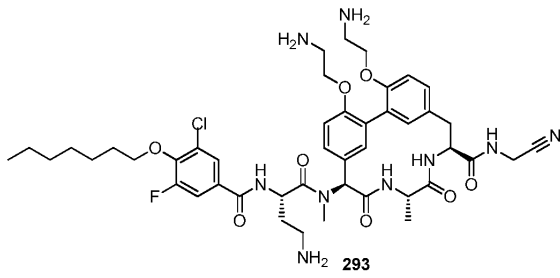


[1548]

[1549] 메틸 4-(헵틸옥시)-2,6-디메틸벤조에이트는 실시예 170(화합물 265)으로부터의 카르보닐화 조건에 의하여 2-브로모-5-(헵틸옥시)-1,3-디메틸벤젠으로부터 생성하였다.

[1550] 화합물 292(포름산 염)은 실시예 170(화합물 265)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.752 min, [M+H]⁺ = 884.5.

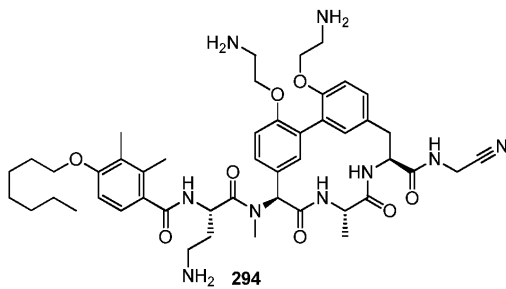
[1551] 실시예 198: 화합물 293의 합성



[1552]

[1553] 화합물 293(포름산 염)은 실시예 197(화합물 292)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.631$ min, $[M+H]^+ = 908.5$.

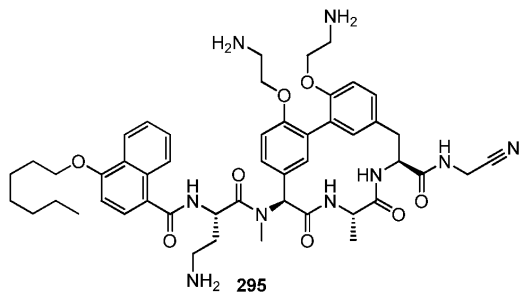
[1554] 실시예 199: 화합물 294의 합성



[1555]

[1556] 화합물 294(포름산 염)는 실시예 197(화합물 292)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.761$ min, $[M+H]^+ = 884.4$.

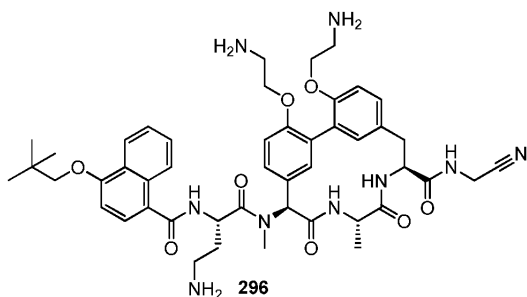
[1557] 실시예 200: 화합물 295의 합성



[1558]

[1559] 화합물 295(포름산 염)는 실시예 197(화합물 292)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.635$ min, $[M+H]^+ = 906.4$.

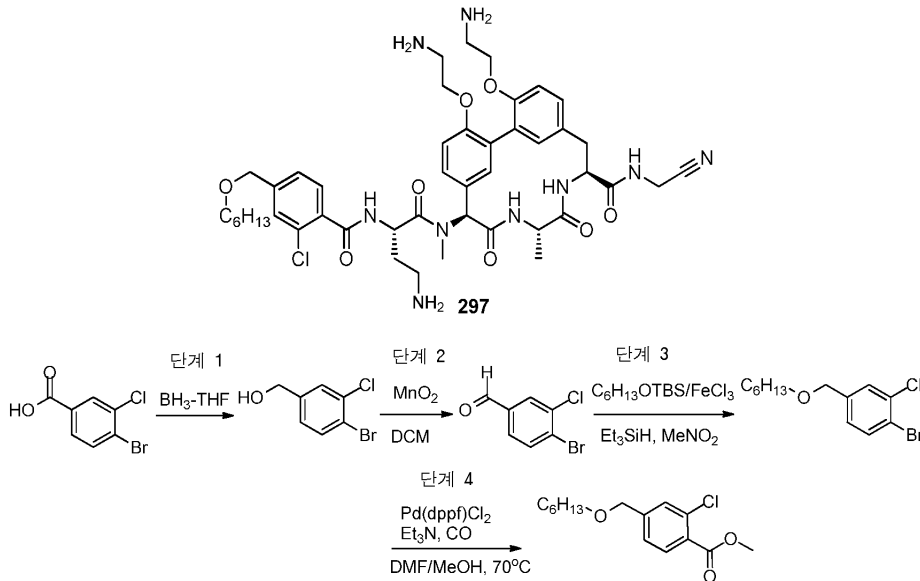
[1560] 실시예 201: 화합물 296의 합성



[1561]

[1562] 화합물 296(포름산 염)은 실시예 197(화합물 292)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.738$ min, $[M + H]^+ = 878.4$.

[1563] 실시예 202: 화합물 297의 합성



[1564]

[1565] 단계 1: 보란-THF 착체(31.85 ml, 31.85 mmol)를 4-브로모-3-클로로벤조산(1.5 g, 6.37 mmol)에 0°C에서 첨가하고, 0°C에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응을 메탄올(50 ml)에 의하여 켄칭시키고, 감압 하에서 농축시켜 (4-브로모-3-클로로페닐)메탄올(1.3 g, 5.8696 mmol, 92.1% 수율)을 담황색 오일로서 얻었다.

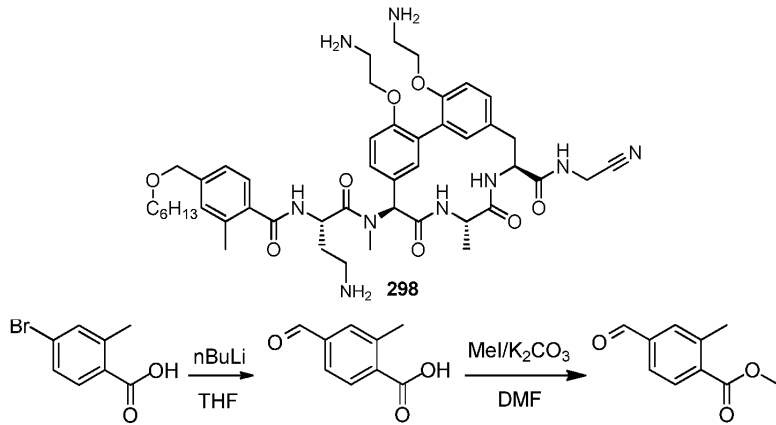
[1566] 단계 2: 1,2-디클로로에탄(20 ml) 중의 (4-브로모-3-클로로페닐)메탄올(1.3 g, 5.87 mmol)의 용액에 25°C에서 이산화망간(5.1 g, 58.7 mmol)을 첨가하고, 25°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(석유 에테르 중의 5-10% EtOAc)에 의하여 정제하여 4-브로모-3-클로로벤즈알데히드(600 mg, 46.6% 수율)를 담황색 오일로서 얻었다.

[1567] 단계 3: 니트로메탄(10 ml) 중의 무수 염화제2철(14.2 mg, 0.09 mmol) 및 4-브로모-3-클로로벤즈알데히드(462.4 mg, 2.11 mmol)의 현탁액에 tert-부틸(헥실옥시)디메틸실란(380.0 mg, 1.76 mmol) 및 트리에틸실란(449.1 mg, 3.86 mmol)을 0°C에서 질소 하에서 연속적으로 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 반응을 인산염 완충제로 pH=7이 될 때까지 켄칭시키고, DCM(45 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 ml×3)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 5% EtOAc)에 의하여 정제하여 1-브로모-2-클로로-4-((헥실옥시)메틸)벤젠(450 mg, 83.9% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[1568] 단계 4: 메톡시카르보닐화 절차(일반적인 방법 카르보닐화)에 이어서 1-브로모-2-클로로-4-((헥실옥시)메틸)벤젠(200.0 mg, 0.65 mmol)을 메틸 2-클로로-4-((헥실옥시)메틸)벤조에이트(125 mg, 67.1% 수율)로 무색 오일로서 전환시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.46 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 6H), 0.88 (t, J=6.6Hz, 3H).

[1569] 화합물 297(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.719$ min, $[M+H]^+ = 890.9$.

[1570] 실시예 203: 화합물 298의 합성



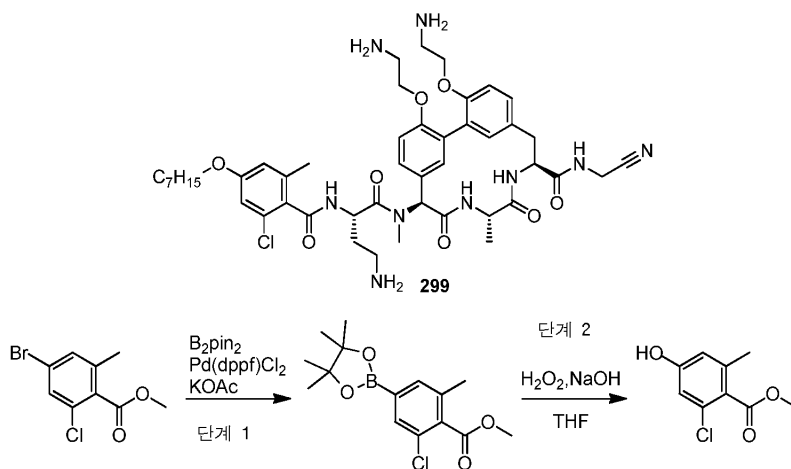
[1571]

[1572] 테트라히드로푸란(30 ml) 중의 4-브로모-2-메틸벤조산(3.0 g, 13.95 mmol)의 용액에 -78℃에서 헥산 중의 2M nBuLi(13.95 ml, 27.9 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 3 시간 동안 교반하였다. DMF(2.0 g, 27.9 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응을 1N HCl(20 ml)으로 쉐킹시키고, EtOAc(200 ml×4)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 황색 고체를 석유 에테르로 세정하여 미정제 4-포르밀-2-메틸-벤조산(900 mg, 5.4825 mmol, 39.3% 수율)을 얻고, 이를 그 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1573] N,N-디메틸포름아미드(5 ml) 중의 4-포르밀-2-메틸-벤조산(0.9 g, 5.48 mmol)의 용액에 20℃에서 K₂CO₃(2269.8 mg, 16.45 mmol) 및 요오도메탄(2.84 g, 20.01 mmol)을 첨가하고, 10 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl(15 ml)으로 희석하고, EtOAc(30 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30 ml×3)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(석유 에테르 중의 5% EtOAc)에 의하여 정제하여 메틸 4-포르밀-2-메틸-벤조에이트(900 mg, 5.0511 mmol, 92.1% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.03 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

[1574] 화합물 298(포름산 염)은 실시예 202(화합물 297)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.726 min, [M+H]⁺ = 870.5.

[1575] 실시예 204: 화합물 299의 합성



[1576]

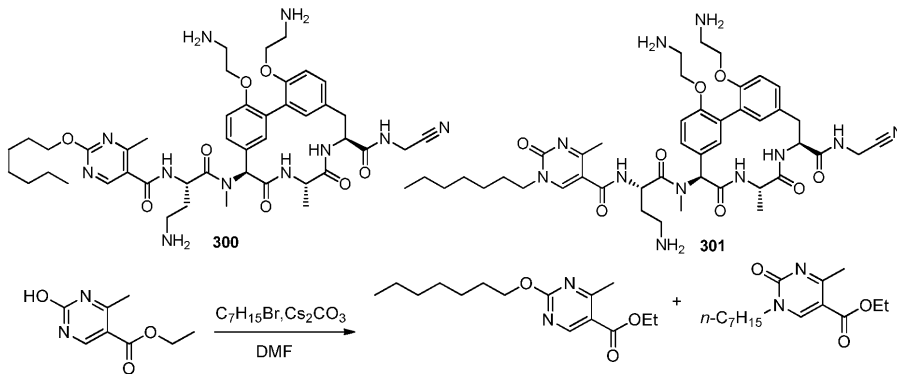
[1577] 단계 1: 디메틸 슬록시드(5 ml) 중의 메틸 4-브로모-2-클로로-6-메틸벤조에이트(300 mg, 1.14 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론(361.4 mg, 1.42 mmol)의 용액에 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드(83.3 mg, 0.11 mmol) 및 아세트산칼륨(290.5 mg, 2.96 mmol)을 첨가하고, 100℃에서 16 시간 동안 N₂ 하에서 교반하

였다. 반응 혼합물을 물(5 ml)로 희석하고, EtOAc(10 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 9% EtOAc, Rf=0.5)에 의하여 정제하여 메틸 2-클로로-6-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(260 mg, 73.5% 수율)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.32 (s, 12H).

[1578] 단계 2: 테트라히드로푸란(3 ml) 중의 메틸 2-클로로-6-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(260.0 mg, 0.84 mmol)의 용액에 과산화수소(187.1 mg, 1.93 mmol) 및 1M 수성 수산화나트륨(0.84 ml, 0.84 mmol)을 첨가하고, 28°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 ml)로 희석하고, EtOAc(10 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 메틸 2-클로로-4-히드록시-6-메틸벤조에이트(150 mg, 89.3% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.654 min, [M+H]⁺ = 200.9.

[1579] 화합물 299(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 172(화합물 267)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.756 min, [M+H]⁺ = 904.5.

[1580] 실시예 205: 화합물 300 및 301의 합성



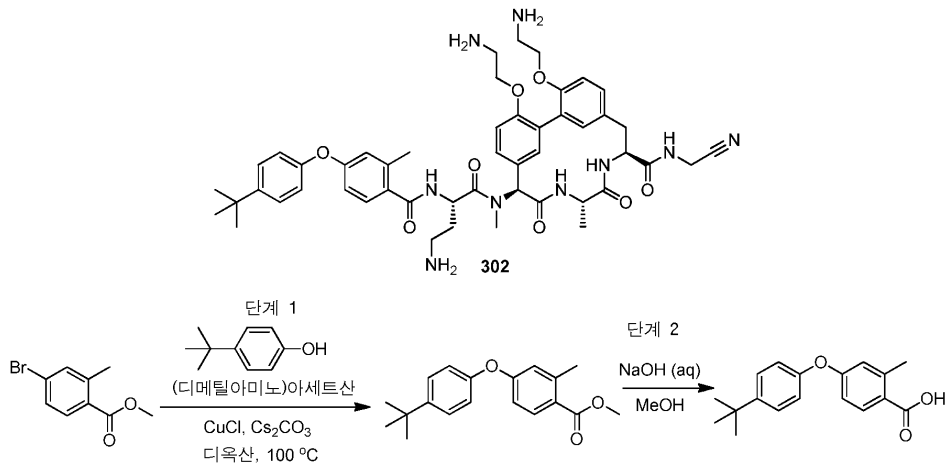
[1581]

[1582] N,N-디메틸포름아미드(5 ml) 중의 에틸 2-히드록시-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(200.0 mg, 1.1 mmol)의 용액에 탄산세슘(1073.1 mg, 3.29 mmol) 및 1-브로모헵탄(636.03 mg, 3.29 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 16 시간 동안 교반하고, 무수 상태로 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(50 ml) 중에서 취하고, 물(50 ml×2) 및 염수(50 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC에 의하여 정제하여 에틸 2-(헵틸옥시)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(55 mg, 0.1962 mmol, 17.9% 수율; 석유 에테르 중의 5% EtOAc, Rf=0.3) 및 에틸 1-헵틸-4-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트(130 mg, 0.4637 mmol, 42.2% 수율; 석유 에테르 중의 50% EtOAc, Rf=0.3)를 둘다 백색 고체로서 얻었다.

[1583] 화합물 299(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 에틸 2-(헵틸옥시)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.722 min, [M+H]⁺ = 872.4.

[1584] 화합물 300(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 에틸 1-헵틸-4-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.646 min, [M+H]⁺ = 872.6.

[1585] 실시예 206: 화합물 302의 합성



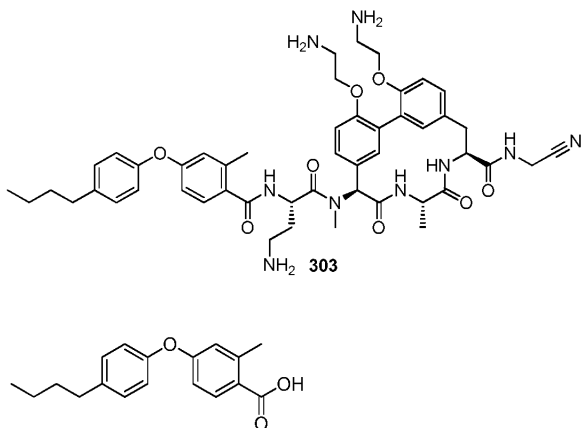
[1586]

[1587] 단계 1: 1,4-디옥산(10 ml) 중의 4-tert-부틸페놀(275.4 mg, 1.83 mmol), 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트(350.0 mg, 1.53 mmol), (디메틸아미노)아세트산(86.7 mg, 0.84 mmol), 염화제1구리(75.6 mg, 0.76 mmol) 및 탄산세슘(995.7 mg, 3.06 mmol)의 탈기된 혼합물을 105°C에서 16 시간 동안 질소 하에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응을 EtOAc(15 ml)로 희석하고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 2% EtOAc, Rf=0.5)에 의하여 정제하여 메틸 4-(4-(tert-부틸)펜옥시)-2-메틸벤조에이트(240 mg, 52.6% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[1588] 단계 2: 메틸 4-(4-(tert-부틸)펜옥시)-2-메틸벤조에이트(240.0 mg, 0.80 mmol)를 상기 기재된 바와 같이(일반적인 방법 NaOH) 가수분해하여 4-(4-(tert-부틸)펜옥시)-2-메틸벤조산(210 mg, 91.8% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.89-6.78 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

[1589] 화합물 302(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.777 min, [M + H]⁺ = 904.6.

[1590] 실시예 207: 화합물 303의 합성



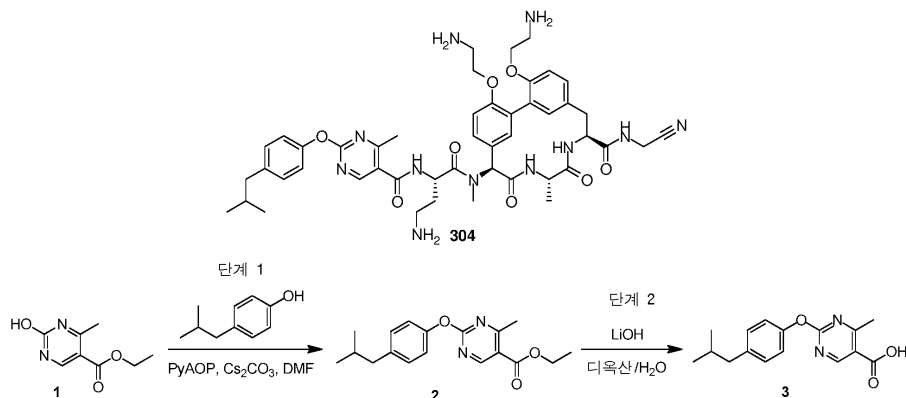
[1591]

[1592] 실시예 206에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 4-(4-부틸펜옥시)-2-메틸벤조산(180 mg, 94.4% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.86-6.77 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 5H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H).

[1594] 화합물 303(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법

5-95 AB, ESI): $t_R = 0.756 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 904.4$.

[1595] 실시예 208: 화합물 304의 합성



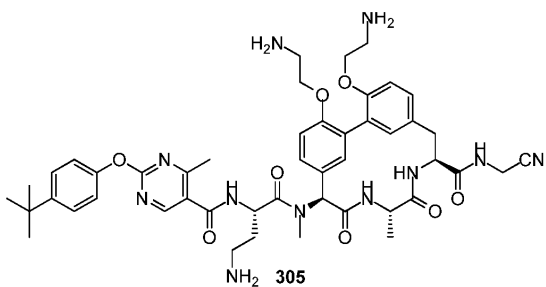
[1596]

[1597] 단계 1: N,N-디메틸포름아미드(5 ml) 중의 에틸 2-히드록시-4-메틸-피리미딘-5-카르복실레이트(50.0 mg, 0.27 mmol), PyAOP(485.5 mg, 1.1 mmol) 및 Cs_2CO_3 (179 mg, 0.55 mmol)의 혼합물을 25°C에서 1 시간 동안 교반한 후, 4-이소부틸페놀(164.9 mg, 1.1 mmol) 및 Cs_2CO_3 (179 mg, 0.55 mmol)을 첨가하였다. 반응을 마이크로파에서 75°C에서 1 시간 동안 교반하고, 물(20 ml)로 희석하고, EtOAc(25 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(25 ml×3)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 10% EtOAc)에 의하여 정제하여 에틸 2-(4-이소부틸펜옥시)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(110 mg, 63.7% 수율)를 얻었다.

[1598] 단계 2: 에틸 2-(4-이소부틸펜옥시)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트(110.0 mg, 0.35 mmol)를 LiOH(일반적인 방법 LiOH)로 가수분해시켜 2-(4-이소부틸펜옥시)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산(60 mg, 59.9% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.07 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.50 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.95-1.80 (m, 1H), 0.94 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H).

[1599] 화합물 304(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.722 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 906.4$.

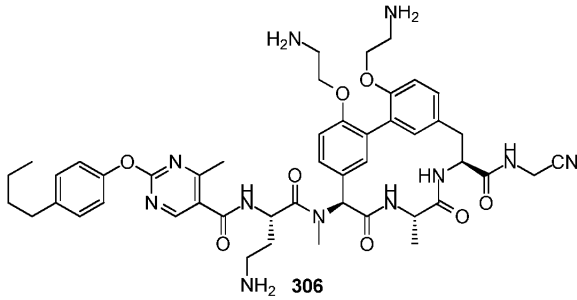
[1600] 실시예 209: 화합물 305의 합성



[1601]

[1602] 화합물 305(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 208(화합물 304)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.706 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 906.5$.

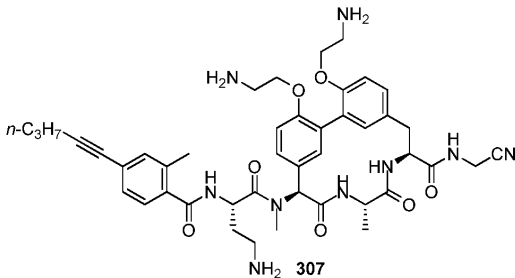
[1603] 실시예 210: 화합물 306의 합성



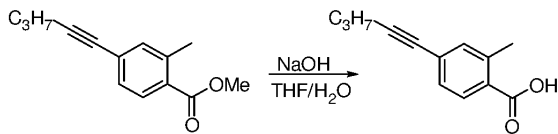
[1604]

[1605] 화합물 306(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 208(화합물 304)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.718$ min, $[M+H]^+ = 906.7$.

[1606] 실시예 211: 화합물 307의 합성



[1607]



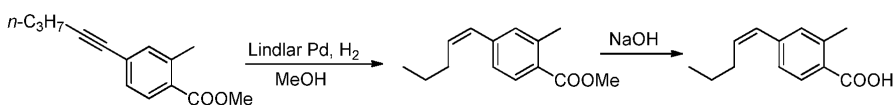
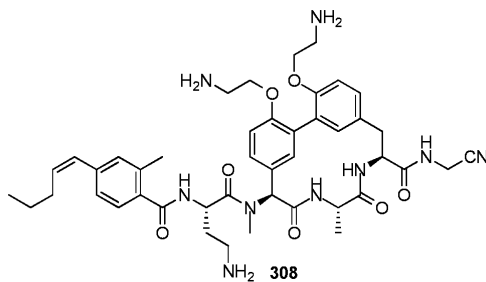
[1608]

[1609] 알킬닐 방향족 화합물의 제조는 소노가시로 커플링 및 염기 가수분해에 의하여 달성하였다. 메틸 2-메틸-4-(펜트-1-인-1-일)벤조에이트는 화합물 197(실시예 103)의 제조에서 중간체이다.

[1610] 실시예 47에 따라 NaOH를 사용한 에스테르 가수분해는 2-메틸-4-(펜트-1-인-1-일)벤조산을 얻었다.

[1611] 화합물 307(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.686$, $[M + H]^+ = 822.4$.

[1612] 실시예 212: 화합물 308의 합성



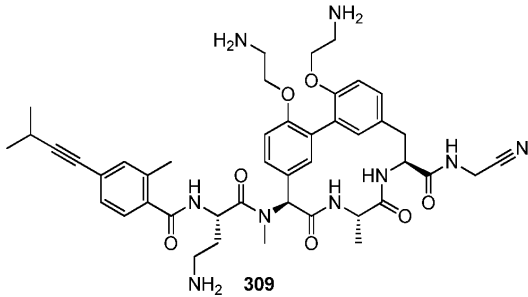
[1613]

[1614] 단계 1: MeOH(50 ml) 중의 메틸 2-메틸-4-(펜트-1-인-1-일)벤조에이트(실시예 103)(300 mg, 1.4 mmol)의 용액에 린들라(Lindlar) Pd 촉매(30 mg, 0.46 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 H₂(15 psi) 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 여과액을 농축시켜 (Z)-메틸 2-메틸-4-(펜트-1-엔-1-일)벤조에이트(200 mg, 65% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. LCMS (5-95 AB, 2 min, ESI): t_R = 1.464, [M + H]⁺ = 219.2.

[1615] 단계 2: NaOH를 사용한 에스테르 가수분해 절차(실시예 47)를 (Z)-메틸 2-메틸-4-(펜트-1-엔-1-일)벤조에이트(100 mg, 0.45 mmol)에 적용하여 (Z)-2-메틸-4-(펜트-1-엔-1-일)벤조산(80 mg, 85.4% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1616] 화합물 308(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.573, [M + H]⁺ = 824.4; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.49 (brs, 2H, HCOOH), 7.39 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.16 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.43 (d, J=12.0Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 5.12-5.16 (m, 1H), 4.82-4.78 (m, 2H), 4.36-4.16 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.37-3.10 (m, 8H), 2.93 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.33-2.15 (m, 3H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.94 (t, J=7.2Hz, 3H).

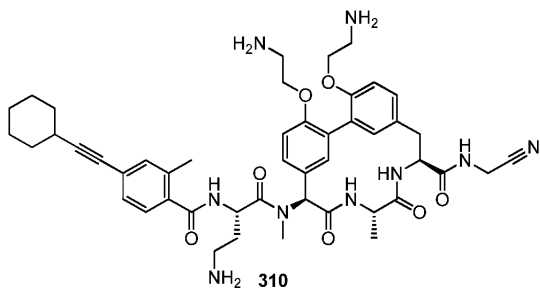
[1617] 실시예 213: 화합물 309의 합성



[1618]

[1619] 화합물 309(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 211(화합물 307)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.567 min, [M+H]⁺ = 822.7.

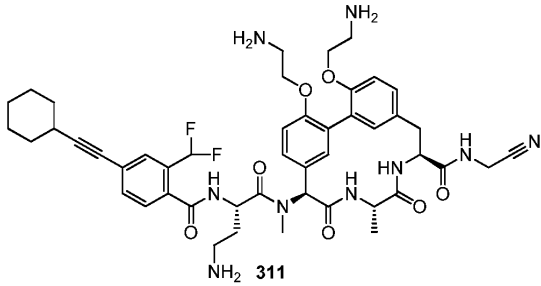
[1620] 실시예 214: 화합물 310의 합성



[1621]

[1622] 화합물 310(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 211(화합물 307)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.743 min, [M+H]⁺ = 862.5.

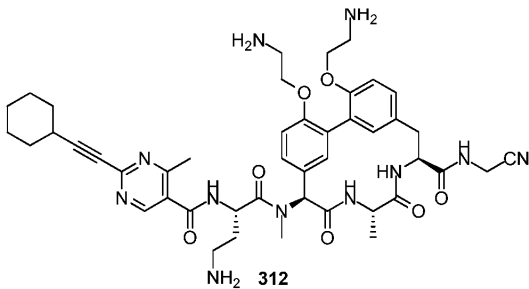
[1623] 실시예 215: 화합물 311의 합성



[1624]

[1625] 화합물 311(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 211(화합물 307)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.743 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 898.7$.

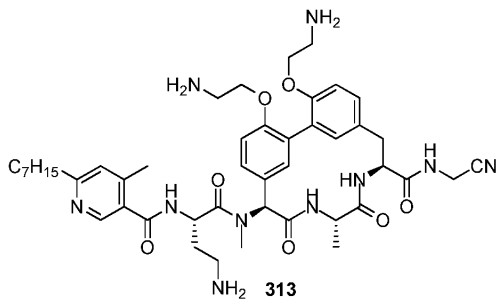
[1626] 실시예 216: 화합물 312의 합성



[1627]

[1628] 화합물 312(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 211(화합물 307)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $RT = 0.662 \text{ min}$, $[M+Na]^+ = 887.7$.

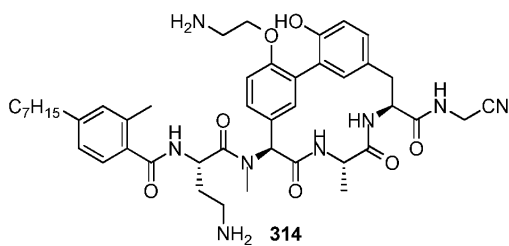
[1629] 실시예 217: 화합물 313의 합성



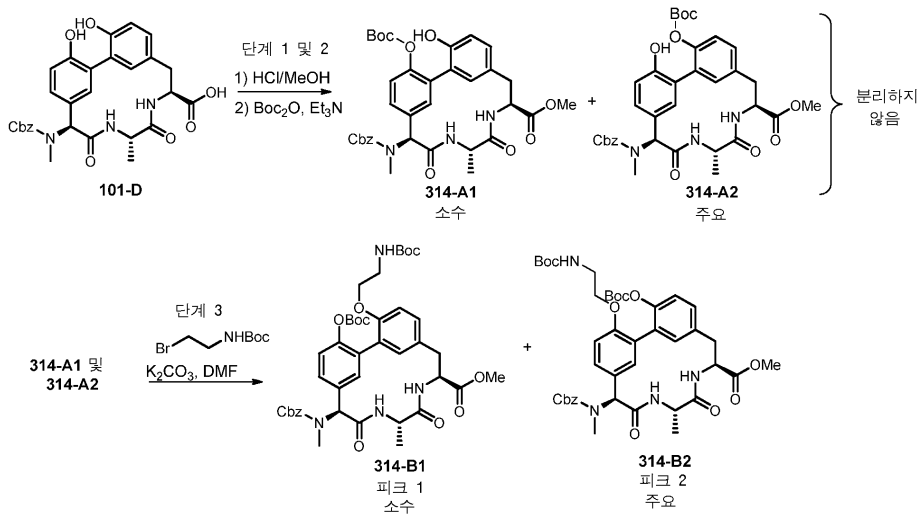
[1630]

[1631] 화합물 313(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 133(화합물 227)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $RT = 0.611 \text{ min}$, $[M+Na]^+ = 878.4$.

[1632] 실시예 218: 화합물 314의 합성



[1633]



[1634]

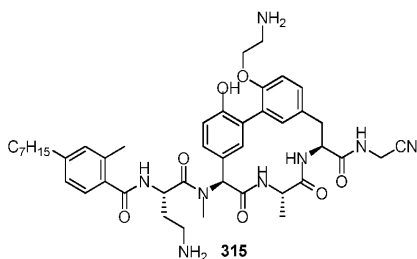
[1635] 단계 1: 화합물 101-D(2.0 g, 3.65 mmol)를 1.25N HCl/MeOH(150 ml)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하여 정제물을 백색 고체로서 얻었다.

[1636] 단계 2: 상기 미정제물을 DCM(5 ml) 중에 용해시키고, 혼합물을 Boc₂O(0.93 g, 4.27 mmol) 및 TEA(1.08 g, 10.7 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 화합물 314-A1 및 314-A2를 위치이성질체의 혼합물(1.8 g, 76.4% 수율)로서 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.880$, $[M + H]^+ = 684.6$.

[1637] DMF(5 ml) 중의 화합물 314-A1 및 314-A2(1.8 g, 2.72 mmol) 및 *t*-부틸 (2-브로모에틸)카르바메이트(3.0 g, 13.6 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃(3.8 g, 27.2 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(50 ml)과 함께 첨가하고, 2N HCl, 포화 NaHCO₃ 및 염수(20 ml 각각)로 세정하였다. 그 후, 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼 상에서 정제하여 위치이성질체의 혼합물을 얻고, SFC(OD, 250 mm×30 mm, 5 μm)에 의하여 추가로 정제하여 화합물 314-B1(80 mg, 3.6% 수율) 및 화합물 314-B2(1.6 g, 73.2% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[1638] 화합물 314(유리 염기)는 실시예 5 및 실시예 7로부터의 것과 유사한 방법을 사용하여 화합물 314-B2로부터 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.782$, $[M + H]^+ = 811.5$; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.28-7.15 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.92 (brs, 1H), 6.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.61 (brs, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 12H), 0.91 (t, J=7.2Hz, 3H).

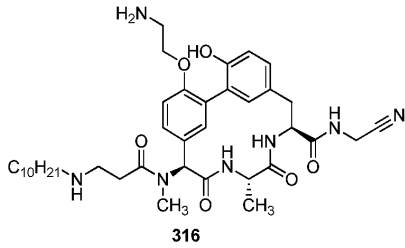
[1639] 실시예 219: 화합물 315의 합성



[1640]

[1641] 화합물 315(유리 염기)는 실시예 5 및 실시예 7로부터의 것과 유사한 방법을 사용하여 화합물 314-B1로부터 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.788$, $[M + H]^+ = 811.4$.

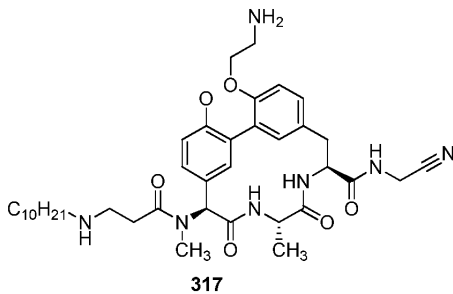
[1642] 실시예 220: 화합물 316의 합성



[1643]

[1644] 화합물 316(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 37(화합물 131)에서의 방법을 사용하여 화합물 314-B2로부터 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.794$, $[M + H]^+ = 706.3$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.53 (brs, 1H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.94 (brs, 1H), 6.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.78 (brs, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.83-4.87 (m, 3H), 4.32-4.36 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 3.16-3.05 (m, 4H), 2.93 (brs, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.66-1.80 (m, 2H), 1.35-1.42 (m, 19H), 0.92 (t, $J=6.4$ Hz, 3H).

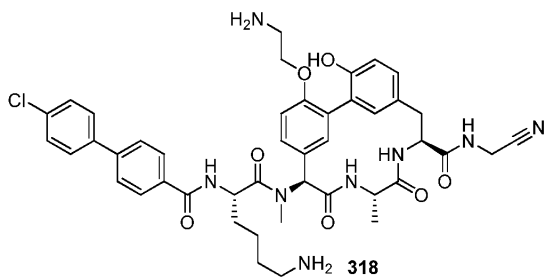
[1645] 실시예 221: 화합물 317의 합성



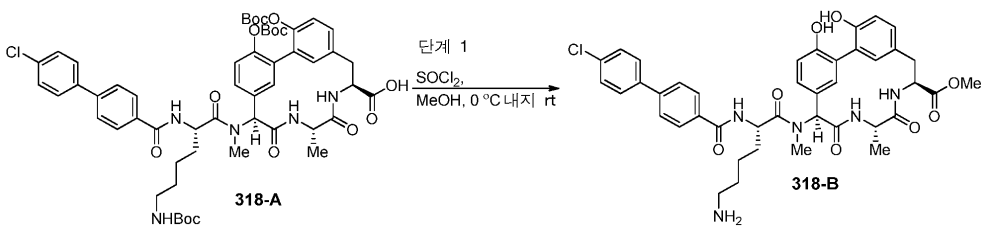
[1646]

[1647] 화합물 317(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 37(화합물 131)에서의 방법을 사용하여 화합물 314-B1로부터 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.640$, $[M + H]^+ = 706.3$

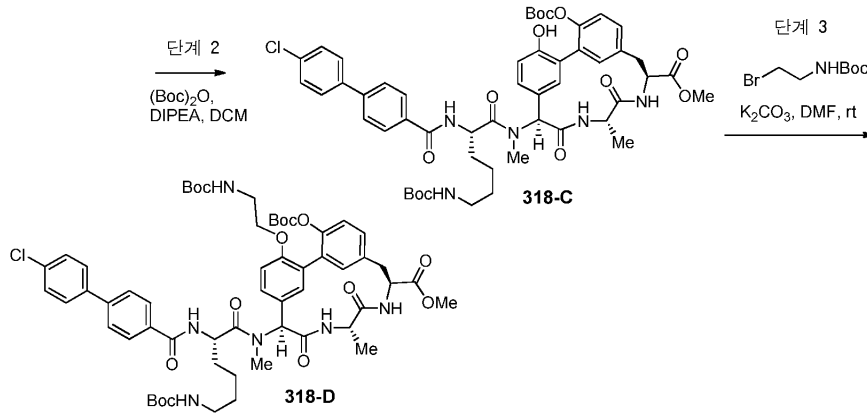
[1648] 실시예 222: 화합물 318의 합성



[1649]



[1650]



[1651]

[1652]

단계 1: 무수 MeOH(5ml) 중의 화합물 318-A(211 mg, 0.2 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 SOCl_2 (0.2 ml)를 서서히 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 고 진공 하에서 건조시키고, 그 다음 반응에 직접 사용하여 화합물 318-B를 얻었다. LCMS: MS (ESI) for $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{ClN}_5\text{O}_8$: m/z 770.1 (M + H)⁺.

[1653]

단계 2: 화합물 318-B(0.3 mmol)를 CH_2Cl_2 (8 ml) 및 Et_3N (140 μl , 1.0 mmol, 5eq) 중에 용해시키고, 그러한 교반된 용액에 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (106 μl , 0.46 mmol, 2.3 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 염수 용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(DCM-5% DCM-MeOH)에 의하여 정제하여 152 mg(78%, 2 단계에 걸쳐)의 화합물 318-C를 백색 고체로서 얻었다. ($\text{C}_{51}\text{H}_{60}\text{ClN}_5\text{O}_{12}$)에 대한 MS (ESI): m/z 970.2 (M + H)⁺.

[1654]

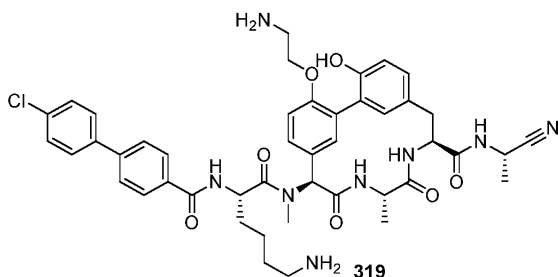
단계 3: 무수 DMF(5 ml) 중의 화합물 318-C(145 mg, 0.15 mmol)의 교반된 용액에 K_2CO_3 (42 mg, 0.3 mmol, 2 eq)에 이어서 tert-부틸 (2-브로모에틸)카르바메이트(100 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, 분쇄된 얼음을 첨가하고, 생성된 백색 부연 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(DCM-5% DCM-MeOH)에 의하여 정제하여 118 mg(71%)의 화합물 318-D를 백색 고체로서 얻었다. ($\text{C}_{58}\text{H}_{73}\text{ClN}_6\text{O}_{14}$)에 대한 MS (ESI): m/z 1113.4 (M + H)⁺.

[1655]

화합물 318(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 235(화합물 331)에서의 방법을 사용하여 화합물 318-D로부터 생성하였다. LCMS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 837.4$.

[1656]

실시예 223: 화합물 319의 합성



[1657]

[1658]

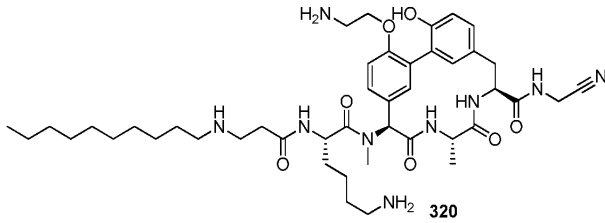
(S)-2-아미노프로판나이트릴은 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산을 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고, (R)-2-아미노프로판나이트릴(실시예 42)과 유사한 방식으로 생성하였다.

[1659]

화합물 319(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 235(화합물 331)에서의 방법을 사용하여 (S)-2-아미노프로판나

트릴로부터 생성하였다. LCMS (ESI): $[M + H]^+ = 851.4$.

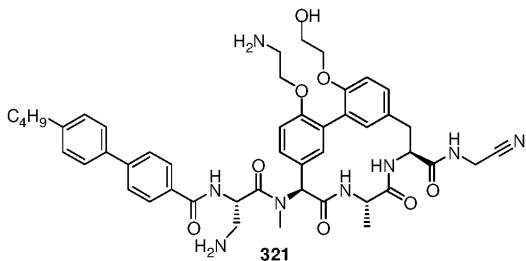
[1660] 실시예 224: 화합물 320의 합성



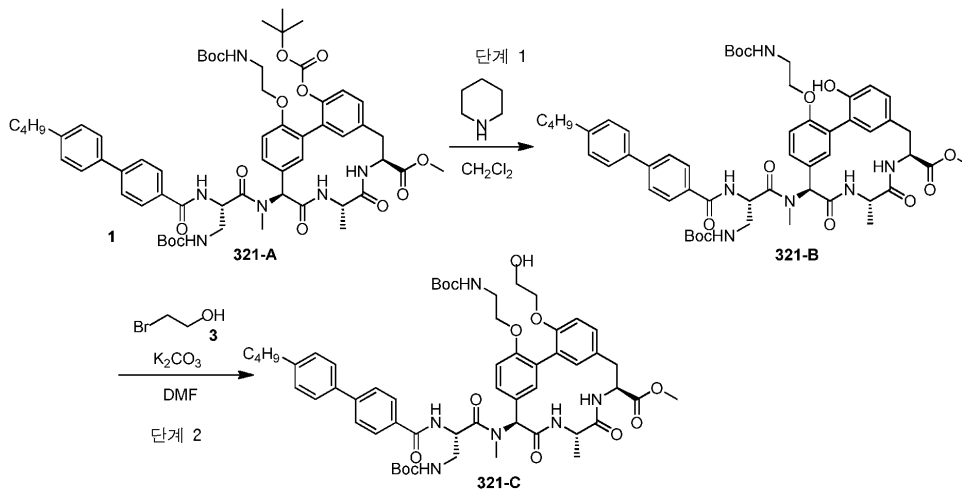
[1661]

[1662] 화합물 320(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 222에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (ESI): $[M + H]^+ = 834.6$.

[1663] 실시예 225: 화합물 321의 합성



[1664]



[1665]

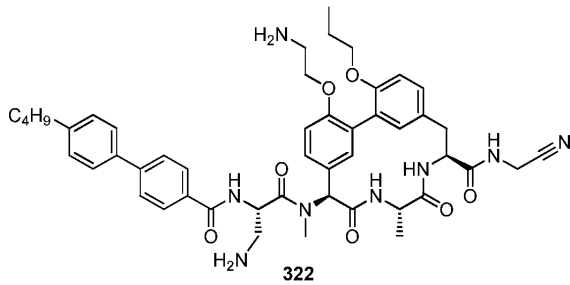
[1666] 화합물 321-A은 실시예 218에서의 방법을 사용하여 생성하였다.

[1667] 디클로로메탄(4 ml) 중의 321-A(410.0 mg, 0.38 mmol) 및 피페리딘(1 ml, 11.74 mmol)의 용액을 25°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응을 DCM(50 ml)으로 희석하고, 10% 수성 시트르산에 의하여 산성화하였다. 유기층을 물(20 ml×2) 및 염수(20 ml)로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 321-B(300 mg, 0.3021 mmol, 80.5% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 1.062$ min, $[M+H]^+ = 993.6$.

[1668] N,N-디메틸포름아미드(1.5 ml) 중의 321-B(50.0 mg, 0.05 mmol), 2-브로모에탄올(188.7 mg, 1.51 mmol) 및 탄산칼륨(208.7 mg, 1.51 mmol)의 혼합물을 25°C에서 48 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수(10 ml)에 붓고, EtOAc(20 ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(15 ml×2) 및 염수(20 ml)로 추출하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(DCM 중의 10% 메탄올, $R_f=0.3$)에 의하여 정제하여 321-C(30 mg, 57.5% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 1.055$ min, $[M+H]^+ = 1038.2$.

[1669] 화합물 321(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7로부터의 것과 유사한 방법을 사용하여 화합물 321-C를 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.787 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 861.7$.

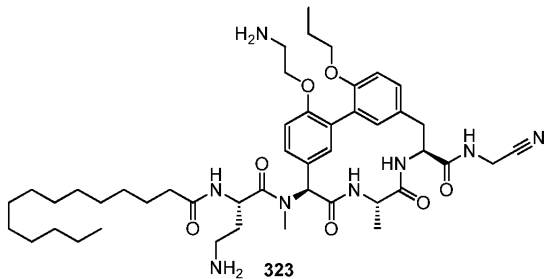
[1670] 실시예 226: 화합물 322의 합성



[1671]

[1672] 화합물 322(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 225(화합물 321)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.804 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 859.8$.

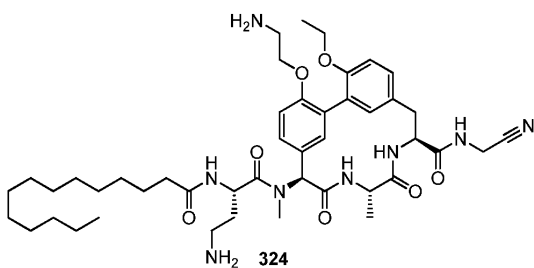
[1673] 실시예 227: 화합물 323의 합성



[1674]

[1675] 화합물 323(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 225(화합물 321)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.823 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 847.5$.

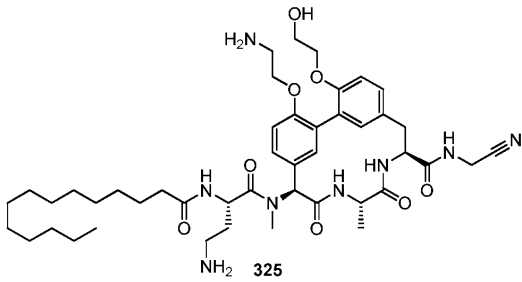
[1676] 실시예 228: 화합물 324의 합성



[1677]

[1678] 화합물 324(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 225(화합물 321)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.823 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 834.7$.

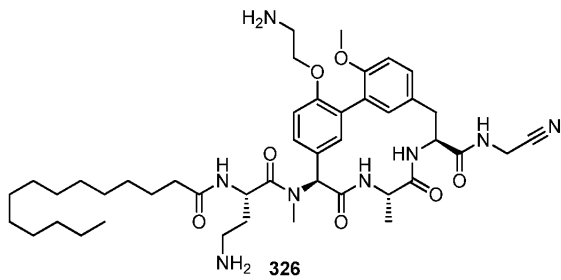
[1679] 실시예 229: 화합물 325의 합성



[1680]

[1681] 화합물 325(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 225(화합물 321)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.816$ min, $[M + H]^+ = 849.4$.

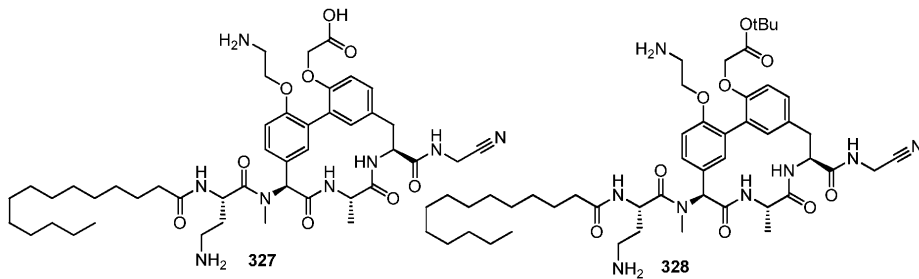
[1682] 실시예 230: 화합물 326의 합성



[1683]

[1684] 화합물 326(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 225(화합물 321)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.692$ min, $[M + H]^+ = 819.5$.

[1685] 실시예 231: 화합물 327 및 화합물 328의 합성

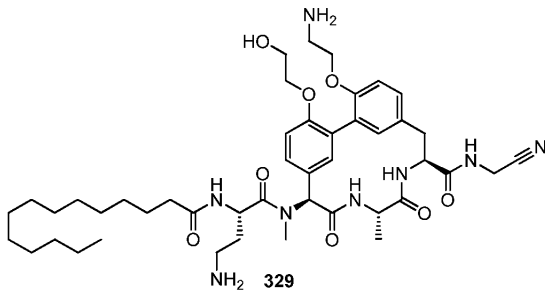


[1686]

[1687] 화합물 327(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 225(화합물 321)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.822$ min, $[M + H]^+ = 863.4$.

[1688] 화합물 328(포름산 염)은 백색 고체로서 Boc-중간체의 불완전 탈보호의 결과로서 화합물 327의 제조 중에 분리시켰다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.717$ min, $[M+H]^+ = 919.4$.

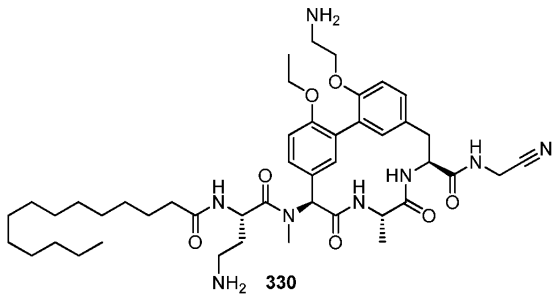
[1689] 실시예 232: 화합물 329의 합성



[1690]

[1691] 화합물 329(포름산 염)는 페놀의 제1의 알킬화가 (2-브로모에톡시)(tert-부틸)디메틸실란을 사용하여 수행하며, 제2의 알킬화가 tert-부틸 (2-브로모에틸)카르바메이트를 사용하여 수행한 것을 제외하고, 백색 고체로서 실시예 225(화합물 321)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.825 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 849.9$.

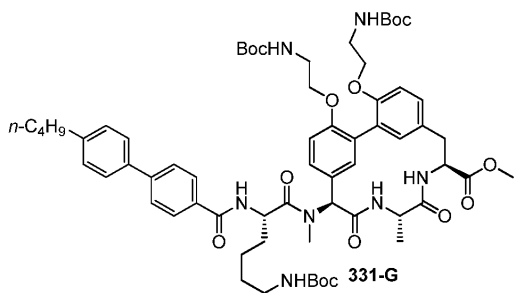
[1692] 실시예 233: 화합물 330의 합성



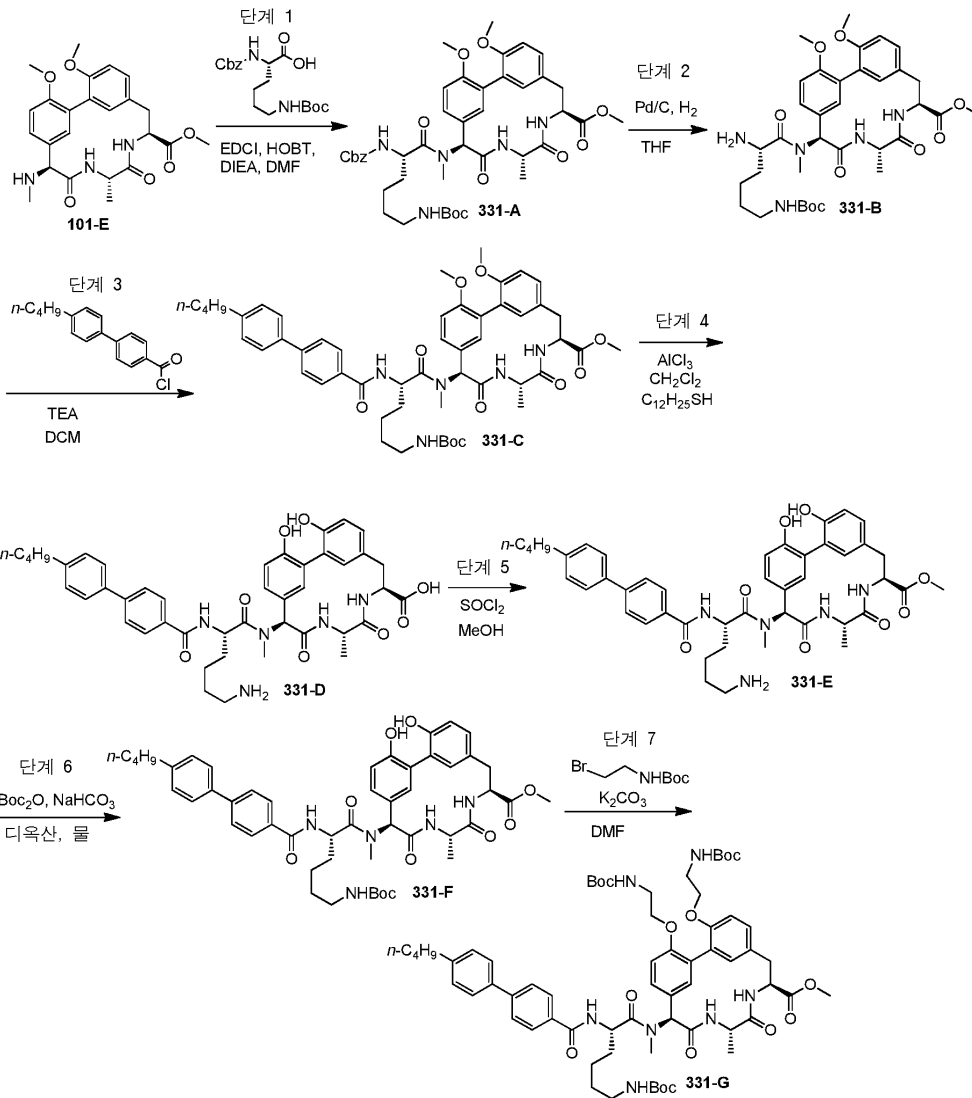
[1693]

[1694] 화합물 330(포름산 염)은 페놀의 제1의 알킬화가 브로모에탄을 사용하여 수행하고, 제2의 알킬화가 tert-부틸 (2-브로모에틸)카르바메이트를 사용하여 수행한 것을 제외하고, 백색 고체로서 실시예 225(화합물 321)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.839 \text{ min}/1.5 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 833.6$.

[1695] 실시예 234: 화합물 331-G의 합성



[1696]



[1697]

[1698]

[1699]

단계 1: DMF(15 ml) 중의 화합물 101-E(800 mg, 1.76 mmol)의 용액에 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-6-((tert-부톡시카르보닐)아미노)헥산산(735 mg, 1.93 mmol), 3-[(E)-에틸아조]-N,N-디메틸-프로판-1-아민 히드로클로라이드(946.77 mg, 5.27 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸(711.94 mg, 5.27 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(681 mg, 5.27 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 소비되었다는 것을 나타냈다(석유 에테르 중의 50% 에틸 아세테이트, Rf=0.5). 혼합물을 물(30 ml)에 부었다. 침전물을 여과하고, 물로 세정하고, 메탄올 중에 재용해시키고, 농축시켜 화합물 331-A(1,200 mg, 1.45 mmol, 83.5% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1700]

단계 2: 메탄올(15 ml) 중의 화합물 331-A(1,200 mg, 1.47 mmol)의 용액에 Pd/C(200.0 mg, 1.47 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30°C에서 수소(50 psi) 하에서 16 시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 농축시켜 화합물 331-B(900 mg, 1.12 mmol, 81.6% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95AB_1.5min_1500): $t_R = 0.782 \text{ min}$, $[M + H]^+ 684.4$.

[1701]

단계 3: 산 염화물의 아민으로의 커플링은 일반적인 방법 산 염화물이며, 본 실시예에 기재한다. 티오닐 클로라이드(5.0 ml) 중의 4-(4-부틸페닐)벤조산(200 mg, 0.79 mmol)의 혼합물을 60°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 디클로로메탄(2 ml) 중에 용해시켰다. 디클로로메탄(15 ml) 중의 화합물 331-B(500 mg, 0.73 mmol) 및 트리에틸아민(74 mg, 0.73 mmol)의 용액에 디클로로메탄 중의 4-(4-부틸페닐)벤조일 클로라이드의 상기 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 3 시간 동안 교반하였다. LCMS는 모든 출발 물질이 완전하게 소비되었다는 것을 나타냈다. TLC(메탄올 중의 10% 디클로로메탄, Rf=0.4). 반응을 무수 상태로 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(메탄올 중의 5% 디클로로메탄으로 용출시킴)에 의하여 정제하였다. 원하

는 분획을 농축시켜 화합물 331-C(650 mg, 0.71 mmol, 96.6% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95AB/1.5 min): $t_R = 0.951$ min, $[M + H]^+$ 921.4. 대안으로, 상기 커플링 반응은 4'-부틸-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산을 사용하고, 실시예 4에서의 일반적인 방법 HATU 조건을 사용하여 수행할 수 있다.

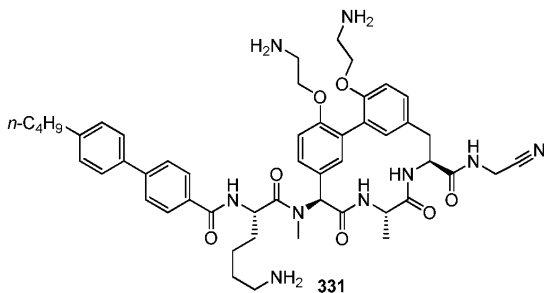
[1702] 단계 4: 디클로로메탄(12 ml) 중의 염화알루미늄(2.8 g, 21.19 mmol) 및 1-도데칸티올(4.3 g, 21.19 mmol)의 혼합물을 26°C에서 5 분 동안 교반한 후, 0°C로 냉각시켰다. 그 후, 화합물 331-C(650 mg, 0.71 mmol)를 서서히 첨가하였다. 용액을 26°C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS는 모든 출발 물질이 완전하게 소비되었다는 것을 나타냈다. 용액을 1N 히드로클로라이드 산에 의하여 퀸칭시키고, 여과하였다. 여과 케이크를 건조시켜 미정제 화합물 331-D를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95AB/1.5 min): $t_R = 0.828$ min, $[M + H]^+$ =778.4.

[1703] 단계 5: 메탄올(10 ml) 중의 화합물 331-D(500 mg, 0.64 mmol) 및 티오닐 클로라이드(229 mg, 1.93 mmol)의 용액을 60°C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS는 모든 출발 물질이 완전하게 소비되었다는 것을 나타냈다. 용액을 농축시켜 화합물 331-E(500 mg, 0.63 mmol, 98.2% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95AB/1.5 min): $t_R = 0.856$ min, $[M + H]^+$ = 792.8.

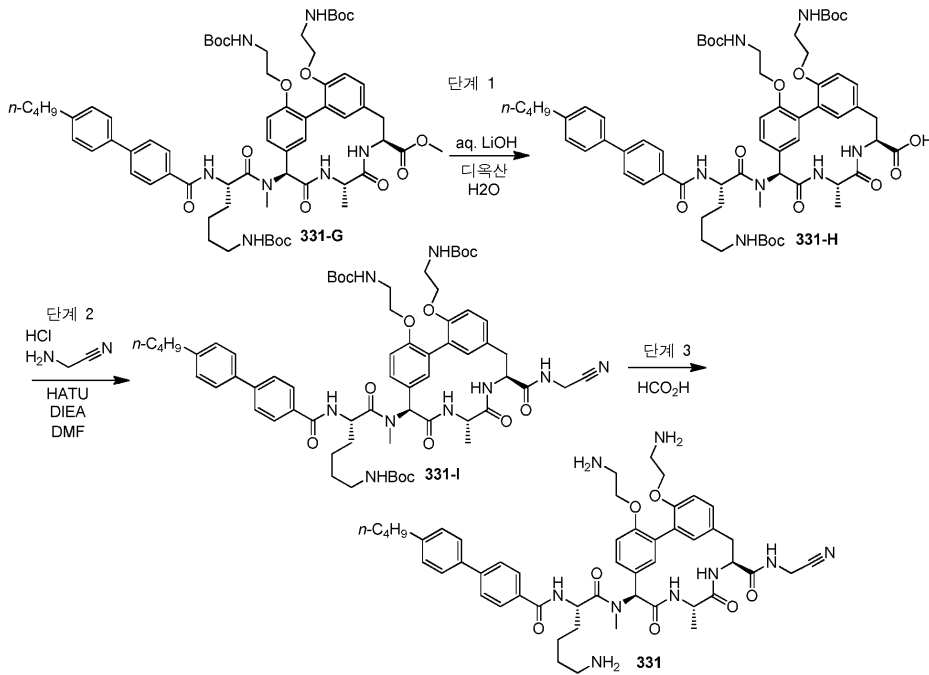
[1704] 단계 6: 1,4-디옥산(6 ml) 및 물(2 ml) 중의 화합물 331-E(500 mg, 0.63 mmol) 및 중탄산나트륨(10.6 mg, 0.13 mmol)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트(138 mg, 0.63 mmol)를 첨가하였다. LCMS는 모든 출발 물질이 완전하게 소비되었다는 것을 나타냈다. TLC(메탄올 중의 5% 디클로로메탄, $R_f=0.2$). 반응을 무수 상태로 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트(50 ml) 중에서 취하였다. 이를 물(20 ml×2) 및 염수(10 ml)로 세정하고, 건조시키고(황산나트륨), 농축시켰다. 미정제물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(메탄올 중의 5% 디클로로메탄으로 용출시킴)에 의하여 정제하였다. 원하는 분획을 진공 하에서 농축시켜 화합물 331-F(500 mg, 0.56 mmol, 88.8% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95AB/1.5 min): $t_R = 1.048$ min, $[M + H]^+$ = 892.4.

[1705] 단계 7: N,N-디메틸포름아미드(20 ml) 중의 화합물 331-F(500 mg, 0.56 mmol), tert-부틸 2-브로모에틸카르바메이트(1.25 g, 5.61 mmol) 및 탄산칼륨(2.32 g, 16.82 mmol)의 혼합물을 26°C에서 96 시간 동안 교반하였다. LCMS는 모든 출발 물질이 완전하게 소비되었다는 것을 나타냈다. 반응을 빙수(5 ml)로 퀸칭시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트(20 ml) 중에서 취하였다. 유기층을 물(20 ml×2) 및 염수(10 ml)로 세정하고, 건조시키고(황산나트륨), 농축시켰다. 미정제물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트로 용출시킴)에 의하여 정제하였다. 원하는 분획을 농축시켜 화합물 331-G(450 mg, 0.38 mmol, 68.1% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. LCMS (5-95AB/1.5min): $t_R = 0.995$ min, $[M + H]^+$ 1179.0.

[1706] 실시예 235: 화합물 331의 합성



[1707]



[1708]

[1709]

단계 1: 1,4-디옥산(2 ml) 및 물(1 ml) 중의 화합물 331-G(80 mg, 0.07 mmol) 및 수성 수산화리튬 수화물(0.41 ml, 0.2 mmol, 0.5 M)의 혼합물을 26°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 5% 수성 중황산칼륨 용액으로 pH=6으로 켄칭시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트(20 ml) 중에서 취하였다. 유기물을 물(20 ml×2) 및 염수(10 ml)로 세정하고, 건조시키고(황산나트륨), 농축시켜 화합물 331-H(50 mg, 0.043 mmol, 63.2% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95AB/1.5min): $t_R = 1.103$ min, $[M + H]^+$ 1164.9.

[1710]

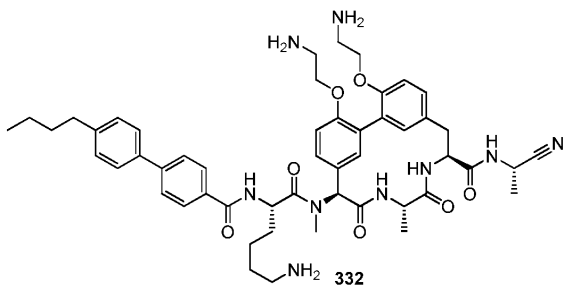
단계 2: 화합물 331-H(50.0 mg, 0.04 mmol) 및 2-아미노아세트니트릴 히드로클로라이드(39.7 mg, 0.43 mmol)로부터 출발하여 일반적인 방법 HATU(실시예 5)를 사용하여 화합물 331-I(30 mg, 58.2% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95AB_1.5min): $t_R = 1.103$ min, $[M + H]^+$ 1204.1.

[1711]

단계 3: 니트 포름산을 사용한 N-Boc 기의 탈보호를 기재하며, 일반적인 방법 FA로서 지칭한다. 포름산 중의 화합물 331-I(30.0 mg, 0.025 mmol)의 혼합물을 15°C에서 1 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 고체로 동결건조시켰다. 정제용 HPLC(아세트니트릴/0.22% 포름산을 갖는 물)로 화합물 331(3.7 mg, 16%)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.49 (s, 3H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.57 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.32-7.11 (m, 5H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.06-4.95 (m, 1H), 4.80-4.79 (m, 2H), 4.29-4.15 (m, 5H), 3.18-3.10 (m, 5H), 2.99-2.85 (m, 5H), 2.71-2.64 (m, 3H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.82-1.45 (m, 6H), 1.43-1.38 (m, 6H), 0.97 (t, J=7.2Hz, 3H). LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.753$ min, $[M + H]^+ = 903.1$.

[1712]

실시예 236: 화합물 332의 합성



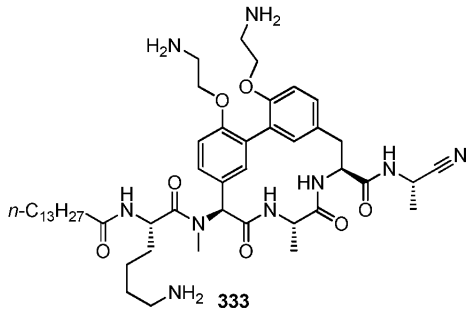
[1713]

[1714]

화합물 332(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 235(화합물 331)로부터의 방법을 사용하여 화합물 331-H 및

(S)-2-아미노프로판나이트릴 포름산 염으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.770 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 916.7$.

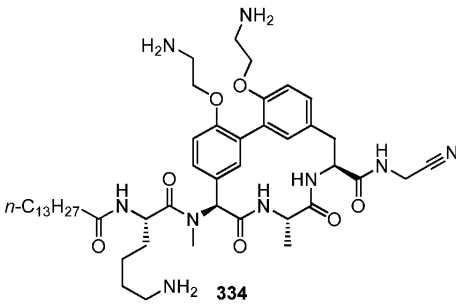
[1715] 실시예 237: 화합물 333의 합성



[1716]

[1717] 화합물 333(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 236(화합물 332)으로부터의 방법을 사용하여 테트라데칸산을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 10-80AB): $t_R = 2.785 \text{ min}/7 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 891.8$.

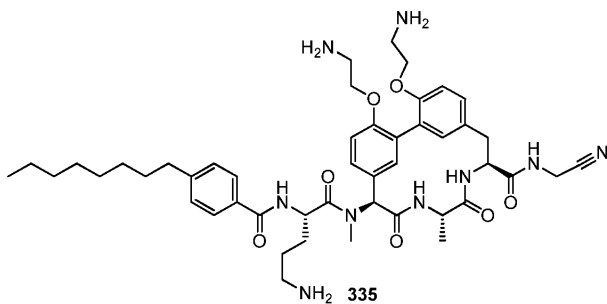
[1718] 실시예 238: 화합물 334의 합성



[1719]

[1720] 화합물 334(포름산 염)는 백색 고체로서 화합물 331(실시예 235)의 제조로부터의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.769 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 876.5$.

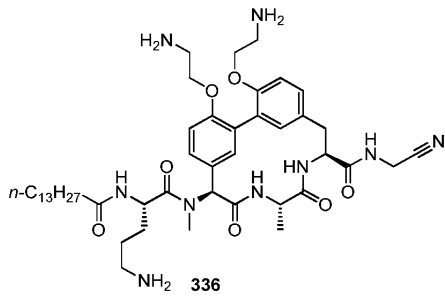
[1721] 실시예 239: 화합물 335의 합성



[1722]

[1723] 화합물 335(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 235(화합물 331)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.753 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 868.6$.

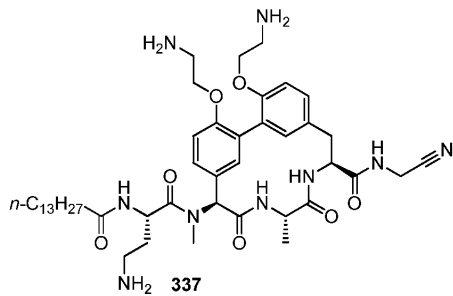
[1724] 실시예 240: 화합물 336의 합성



[1725]

[1726] 화합물 336(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 235(화합물 331)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.783$ min, $[M + H]^+ = 862.9$.

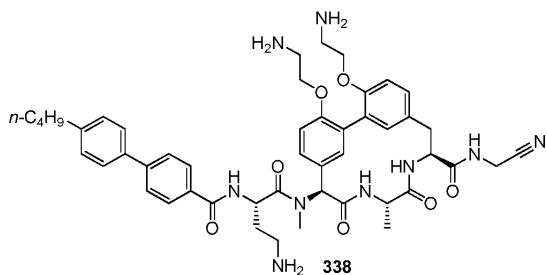
[1727] 실시예 241: 화합물 337의 합성



[1728]

[1729] 화합물 337(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 235(화합물 331)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.771$ min, $[M + H]^+ = 848.7$.

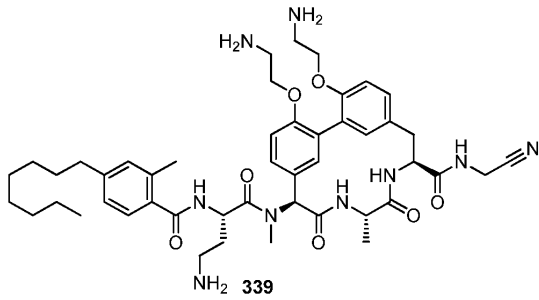
[1730] 실시예 242: 화합물 338의 합성



[1731]

[1732] 화합물 338(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 235(화합물 331)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.746$ min, $[M + H]^+ = 874.7$.

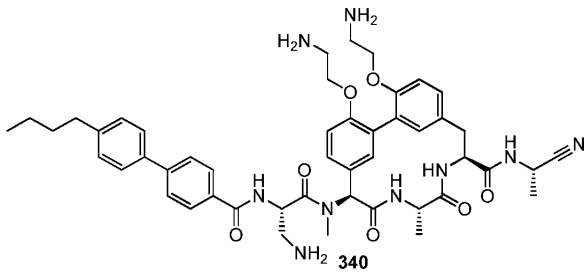
[1733] 실시예 243: 화합물 339의 합성



[1734]

[1735] 화합물 339(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 235(화합물 331)에서의 방법을 사용하여 2-메틸-4-옥틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.778 \text{ min}$, $[M+Na]^+ = 890.5$.

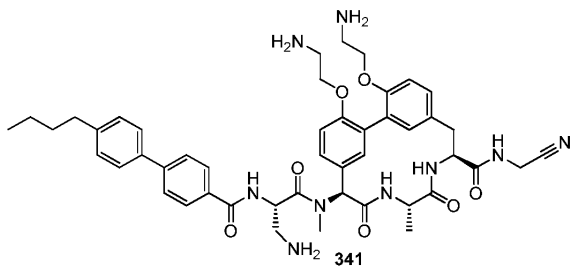
[1736] 실시예 244: 화합물 340의 합성



[1737]

[1738] 화합물 340(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 236(화합물 332)의 제조로부터의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 10-80AB): $t_R = 0.885 \text{ min}/2 \text{ min}$, $[M + Na]^+ = 896.3$.

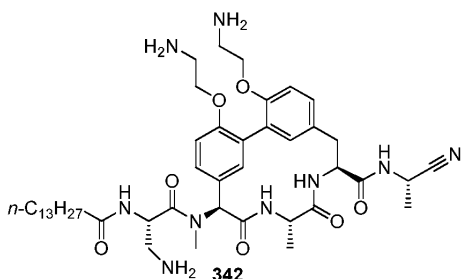
[1739] 실시예 245: 화합물 341의 합성



[1740]

[1741] 화합물 341(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 235(화합물 331)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.733 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 860.8$.

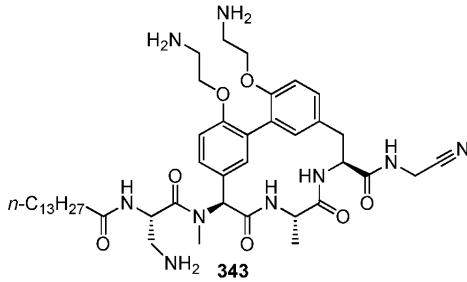
[1742] 실시예 246: 화합물 342의 합성



[1743]

[1744] 화합물 342(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 236(화합물 332)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.813 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 848.4$.

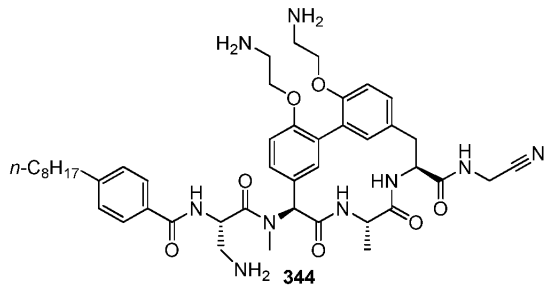
[1745] 실시예 247: 화합물 343의 합성



[1746]

[1747] 화합물 343(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 235(화합물 331)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.802 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 834.5$.

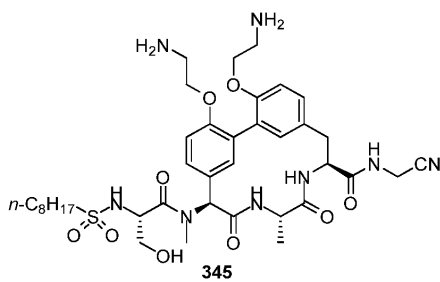
[1748] 실시예 248: 화합물 344의 합성



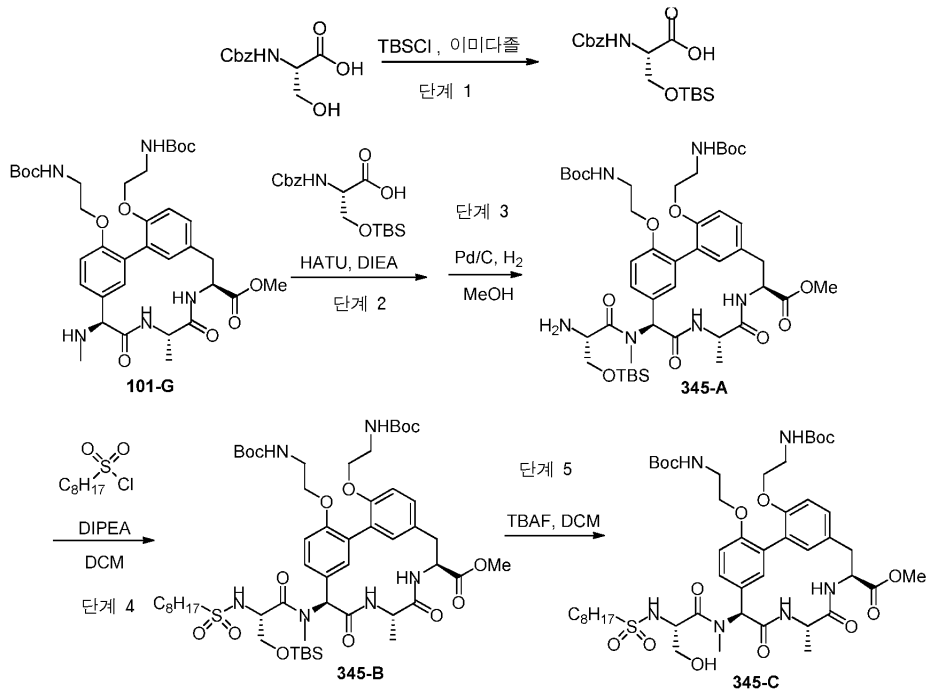
[1749]

[1750] 화합물 344(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 235(화합물 331)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.754 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 840.8$.

[1751] 실시예 249: 화합물 345의 합성



[1752]



[1753]

[1754] 단계 1: DMF(500 ml) 중의 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-히드록시프로판산(10.0 g, 42 mmol) 및 이미다졸 (5.7 g, 84 mmol)의 혼합물에 TBSCl(6.3 g, 42 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 또 다른 16 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 EtOAc(1,000 ml) 중에서 취하고, EtOAc 층을 1N HCl, 포화 NaHCO₃ 및 염수(500 ml 각각)로 순차적으로 세정하였다. EtOAc 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판산(7.0 g, 48% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[1755] 단계 2: 통상의 HATU 커플링 조건을 화합물 101-G(실시예 4)(100 mg, 0.14 mmol) 및 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판산(99 mg, 0.28 mmol)에 적용하여 회백색 고체(120 mg, 82% 수율)를 얻었다.

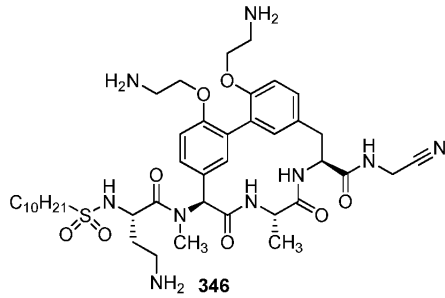
[1756] 단계 3: 통상의 수소화 조건(Pd/C, H₂)을 (120 mg, 0.11 mmol)에 적용하여 화합물 345-A(100 mg, 96% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[1757] 단계 4: DCM(5 ml) 중의 화합물 345-A(100 mg, 0.11 mmol) 및 옥탄-1-술포닐 클로라이드 화합물(93 mg, 0.44 mmol)의 용액에 DIPEA(71 mg, 0.55 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 생성된 잔류물을 EtOAc(50 ml) 중에서 취하고, 염수(50 ml×2)로 세정하였다. EtOAc 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 화합물 345-B(98 mg, 83% 수율)를 백색 고체로서 얻었다

[1758] 단계 5: DCM(5 ml) 중의 화합물 345-B(98 mg, 0.09 mmol)의 용액에 TBAF 수화물(47 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 화합물 345-C(80 mg, 92% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.857, [M + H]⁺ = 1000.3.

[1759] 화합물 345는 백색 고체로서 화합물 101(실시예 7)에 대한 방법을 사용하여 화합물 345-C로부터 생성하였다. LCMS (5-95AB_30 min, ESI): t_R = 14.41, [M + H]⁺ = 801.3. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.51 (brs, 2H, HCOOH), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.45 (s, 0.6H), 6.23 (s, 0.4H), 4.80-4.33 (m, 2H), 4.28-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.30-3.00 (m, 6H), 2.94 (s, 3H), 2.75 (brs, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 13H), 0.91 (t, J=6.8Hz, 3H).

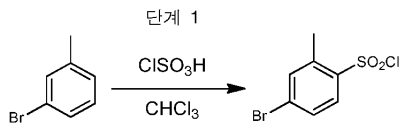
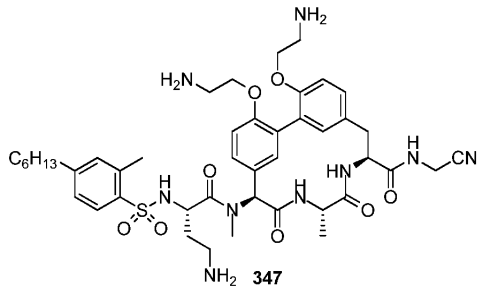
[1760] 실시예 250: 화합물 346의 합성



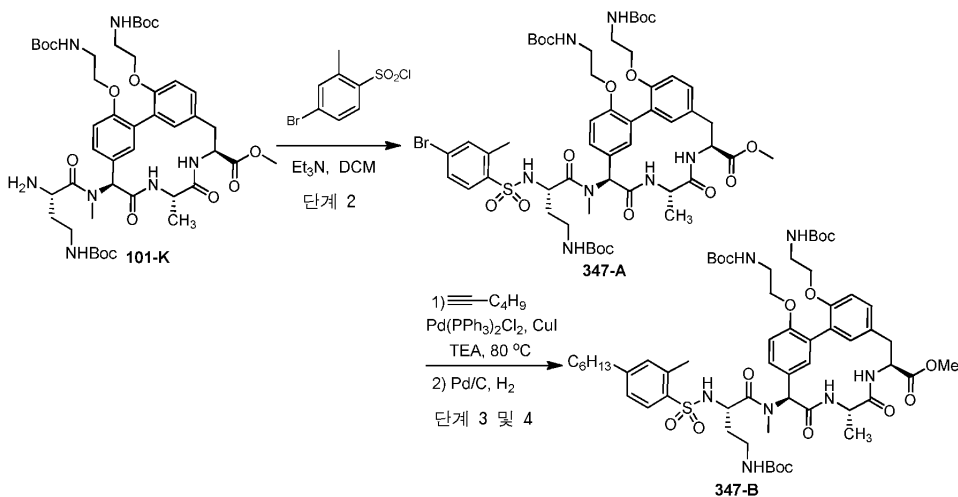
[1761]

[1762] 화합물 346(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 249(화합물 345)에서의 방법을 사용하여 화합물 101-K(실시예 5)로부터 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.765$, $[M + H]^+ = 842.6$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.49 (brs, 2H, HCOOH), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.89 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.80-4.75 (m, 2H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.39-4.13 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.23-3.03 (m, 8H), 2.87 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.67-2.65 (m, 1H), 2.13-1.90 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.54-1.23 (m, 17H), 0.90 (t, $J=6.0$ Hz, 3H).

[1763] 실시예 251: 화합물 347의 합성



[1764]



[1765]

[1766] 단계 1: $CHCl_3$ (10 ml) 중의 1-브로모-3-메틸벤젠 (500 mg, 2.9 mmol)의 용액에 클로로술포산 (1.2 ml)을 서서히 0 °C에서 첨가하고, 반응을 동일한 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 분쇄된 얼음 (50 ml)에 붓고, $CHCl_3$ (30 ml \times 3)에 의하여 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (60 ml \times 2)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 4-브로모-2-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (600 mg, 76% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. 1H NMR (400

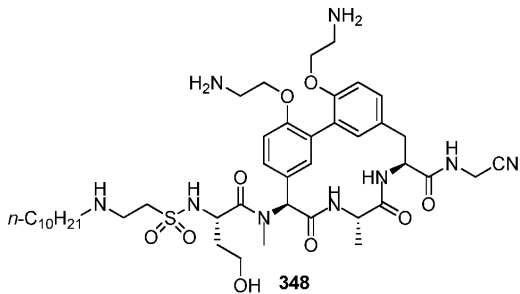
MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 2.75 (s, 3H).

[1767] 단계 2: 실시예 249(화합물 345)로부터의 술폰아미드 형성 절차를 화합물 101-K(200 mg, 0.22 mmol)에 적용하여 화합물 347-A(160 mg, 63.7% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

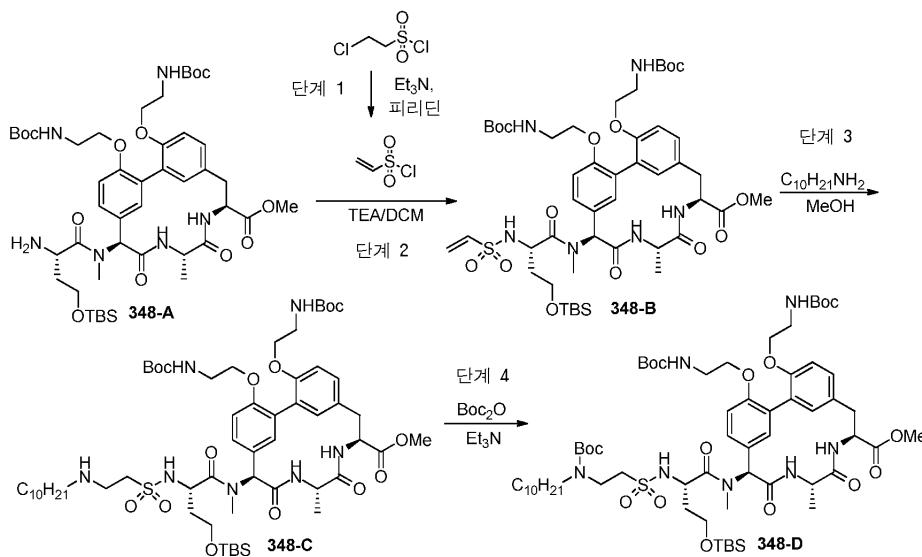
[1768] 단계 3 및 4: 화합물 347-A의 소노가시라(Sonogashira) 커플링 및 환원(일반적인 방법 소노가시로)으로 화합물 347-B를 얻었다.

[1769] 화합물 347(포름산 염)은 백색 고체로서 화합물 101(실시예 7)에 대한 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.731, [M + H]⁺ = 876.6; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.47 (brs, 2H, HCOOH), 7.85 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.29 (brs, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 2H), 6.83-6.74 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 4.76-4.66 (m, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.29-4.15 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 3.27-2.96 (m, 8H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.13-1.85 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.46-1.24 (m, 9H), 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H).

[1770] 실시예 252: 화합물 348의 합성



[1771]



[1772]

[1773] 단계 1: DCM(10 ml) 중의 2-클로로에탄술폰일 클로라이드(0.64 ml, 6.1 mmol)의 용액에 피리딘(0.97 g, 12.2 mmol)을 -78°C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 동일한 온도에서 20 분 동안 교반하였다. 반응을 교반하면서 실온으로 가온시키고, 또 다른 20 분 동안 동일한 온도에서 교반하였다.

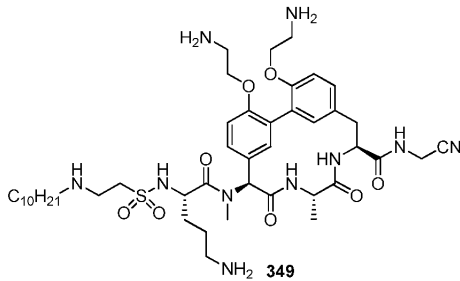
[1774] 단계 2: DCM(20 ml) 중의 화합물 348-A(290 mg, 0.31 mmol) 및 Et₃N(474 mg, 4.7 mmol)의 용액에 상기 용액을 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온시키고, 1 시간 동안 동일한 온도에서 교반하였다. 그 후, DCM(50 ml)을 첨가하고, 혼합물을 포화 시트르산, 포화 NaHCO₃ 및 염수(50 ml 각각)로 세정하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 정제용 LC에 의하여 정제하여 348-B(210 mg, 66% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95 AB, ESI): RT = 1.056, M+Na⁺ = 1041.5.

[1775] 단계 3: MeOH(2 ml) 중의 348-B(0.21 g, 0.206 mmol)의 용액에 1-아미노데칸 (0.31 g, 2 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 가온시키고, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 화합물 348-C(180 mg, zz % 수율)를 얻었다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 1.051$, $[M + H]^+ = 1176.6$.

[1776] 단계 4: 통상의 Boc 보호 조건(Boc₂O, 1.5 equiv, Et₃N)을 화합물 348-C(180 mg, 0.15 mmol)에 적용하여 348-D(170 mg, 87% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

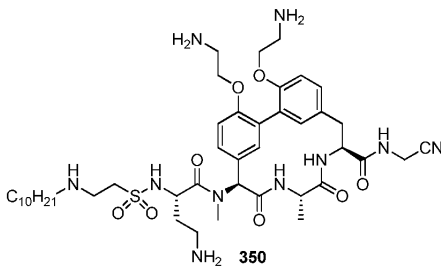
[1777] 화합물 348(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.748$, $[M + H]^+ = 887.0$. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.50 (brs, 2H, HCOOH), 7.33-7.11 (m, 3H), 7.12 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.40 (s, 0.7H), 5.98 (s, 0.3H), 4.80-4.54 (m, 3H), 4.29-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.54-3.42 (m, 4H), 3.26-3.03 (m, 7H), 2.90 (s, 3H), 2.73(brs, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 3H), 1.42-1.32 (m, 18H), 0.91 (t, J=4.0Hz, 3H).

[1778] 실시예 253: 화합물 349의 합성



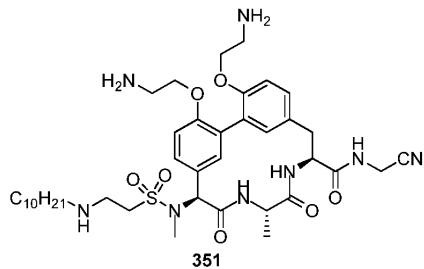
[1779] 화합물 349(유리 염기)는 백색 고체로서 실시예 348에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.583$, $[M + H]^+ = 899.5$; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.27-7.17 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.78-4.73 (m, 2H), 4.42 (brs, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.12-3.95 (m, 4H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 3H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.84-2.67 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 2H), 1.94-1.63 (m, 6H), 1.58-1.45 (m, 3H), 1.43-1.23 (m, 14H), 0.90 (t, J=6.4Hz, 3H).

[1781] 실시예 254: 화합물 350의 합성



[1782] 화합물 350(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 252(화합물 348)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.572$, $[M + H]^+ = 885.7$.

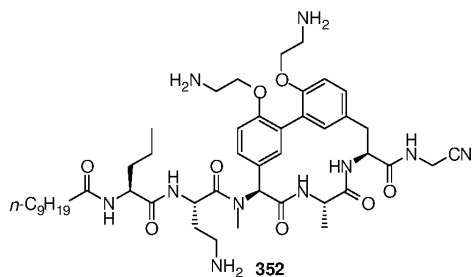
[1784] 실시예 255: 화합물 351의 합성



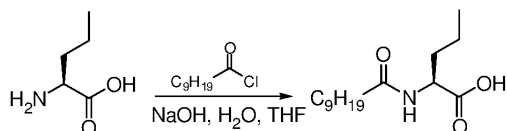
[1785]

[1786] 화합물 351(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 252(화합물 348)에서의 방법을 사용하여 화합물 101-G로부터 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.747, [M + H]⁺ = 785.3.

[1787] 실시예 256: 화합물 352의 합성



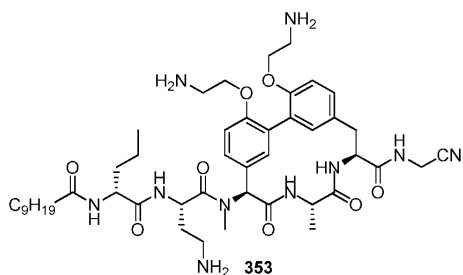
[1788]



[1789] THF(5 ml) 중의 데카노일 클로라이드(500 mg, 2.6 mmol)의 교반된 용액에 (S)-2-아미노펜탄산(461 mg, 3.9 mmol) 및 2N NaOH(5.0 ml)을 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물의 pH는 1N HCl을 사용하여 pH=2로 조절하고, EtOAc(20 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml×2)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 (S)-2-데칸아미도펜탄산(630 mg, 88.5% 수율)을 백색 고체로서 얻었다, 이를 그 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.904, [M + H]⁺ = 272.0.

[1790] 화합물 352(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.620, [M + H]⁺ = 891.4; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.50 (brs, 3H, HCOOH), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.87 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 4.85-4.77 (m, 3H), 4.23-4.15 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.34-3.33 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 7H), 2.82 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 5H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 5H), 1.35-1.30 (m, 14H), 0.98 (t, J=7.6Hz, 3H), 0.91 (t, J=7.6Hz, 3H).

[1791] 실시예 257: 화합물 353의 합성

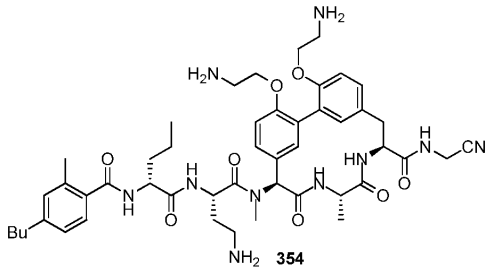


[1792]

[1793] 화합물 353(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 256(화합물 352)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-

95 AB, ESI): $t_R = 0.733$, $[M + H]^+ = 891.6$.

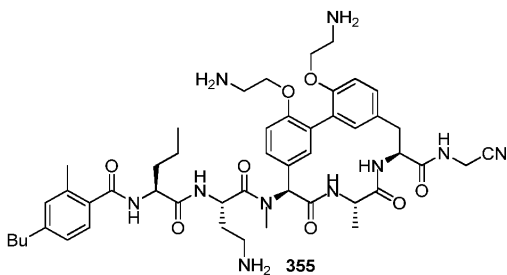
[1794] 실시예 258: 화합물 354의 합성



[1795]

[1796] 화합물 354(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 256(화합물 352)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.730$, $[M + H]^+ = 911.4$.

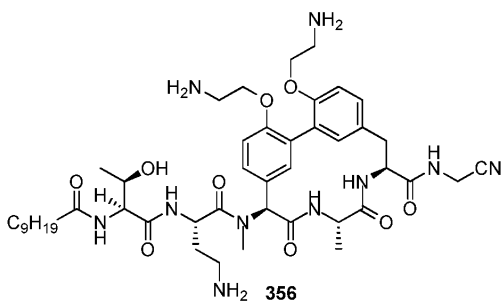
[1797] 실시예 259: 화합물 355의 합성



[1798]

[1799] 화합물 355(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 256(화합물 352)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.732$, $[M + H]^+ = 911.5$.

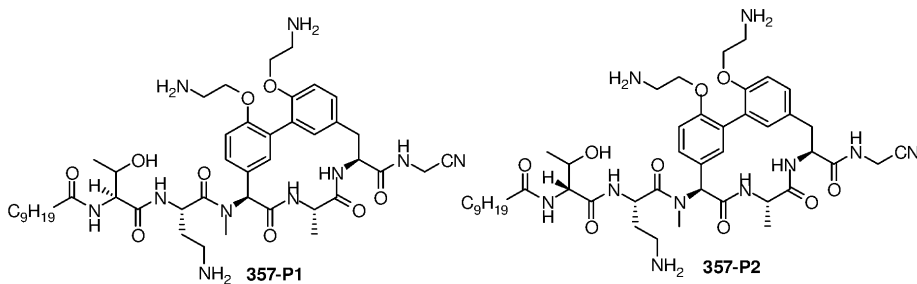
[1800] 실시예 260: 화합물 356의 합성



[1801]

[1802] 화합물 356(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 256(화합물 352)에서의 방법을 사용하여 (2S,3R)-3-(tert-부톡시)-2-데칸아미도부탄산으로부터 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.720$, $[M + H]^+ = 893.5$.

[1803] 실시예 261: 화합물 357-P1 및 화합물 357-P2의 합성



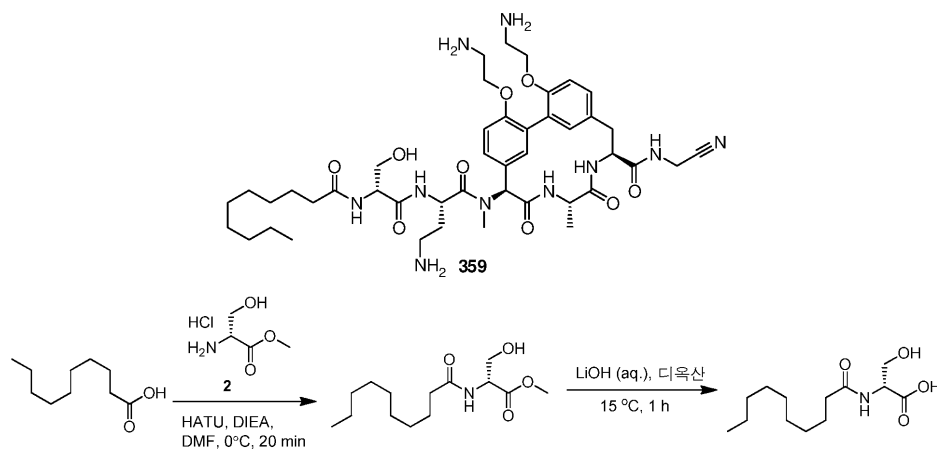
[1804]

[1805] 화합물 357-P1 및 화합물 357-P2(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 256(화합물 352)에서의 방법을 사용하여 (D,L)-(에리트르)-2-데칸아미도-3-히드록시부탄산으로부터 생성하였다. 화합물은 라세미-알로 트레오닌으로부터 유래하며, 이들 위치에서의 입체화학 할당은 임의적이다. 이들은 화합물 357-P1을 피크 1로서 및 화합물 357-P2를 피크 2로서 갖는 역상 HPLC로부터의 용출에 의하여 구별된다.

[1806] 화합물 357-P1에 대한 데이터: LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.574$, $[M + H]^+ = 893.5$.

[1807] 화합물 357-P2에 대한 데이터: LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.709$, $[M + H]^+ = 893.7$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.21-7.18 (m, 2H), 7.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.77 (brs, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.83-4.75 (m, 2H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.10-3.95 (m, 5H), 3.35-3.15 (m, 1H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 7H), 2.34-2.32 (m, 3H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 3H), 1.33-1.19 (m, 16 H), 0.91 (t, $J=6.6$ Hz, 3H).

[1808] 실시예 263: 화합물 359의 합성



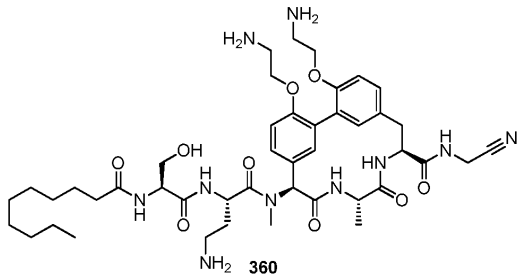
[1809]

[1810] 단계 1: 데칸산 및 (R)-메틸 2-아미노-3-히드록시프로판오에이트 히드록로라이드를 일반적인 방법 HATU로 처리하여 (R)-메틸 2-데칸아미도-3-히드록시프로판오에이트를 얻었다.

[1811] 단계 2: (R)-메틸 2-데칸아미도-3-히드록시프로판오에이트를 일반적인 방법 LiOH로 처리하여 (R)-2-데칸아미도-3-히드록시프로판산을 얻었다.

[1812] 화합물 359(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 (R)-2-데칸아미도-3-히드록시프로판산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.576$ min, $[M/2+H]^+ = 440.3$.

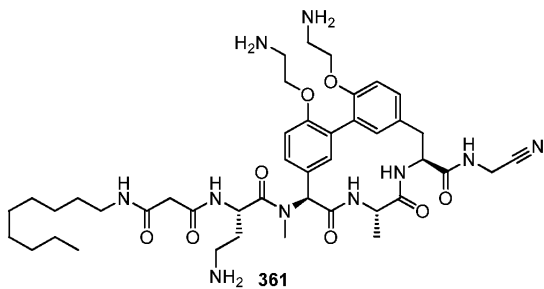
[1813] 실시예 264: 화합물 360의 합성



[1814]

[1815] 화합물 360(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 263(화합물 359)에서의 방법을 사용하여 (S)-2-데칸아미도-3-히드록시프로판산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.709 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 879.7$.

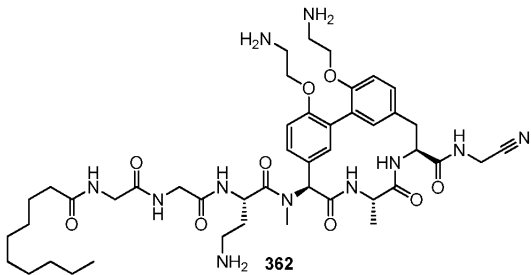
[1816] 실시예 265: 화합물 361의 합성



[1817]

[1818] 화합물 361(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 263(화합물 359)에서의 방법을 사용하여 3-(노닐아미노)-3-옥소프로판산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.718 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 850.6$.

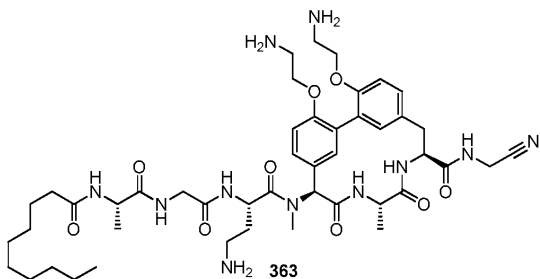
[1819] 실시예 266: 화합물 362의 합성



[1820]

[1821] 화합물 362(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 263(화합물 359)에서의 방법을 사용하여 2-(2-데칸아미도아세트아미도)아세트산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.719 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 906.5$.

[1822] 실시예 267: 화합물 363의 합성

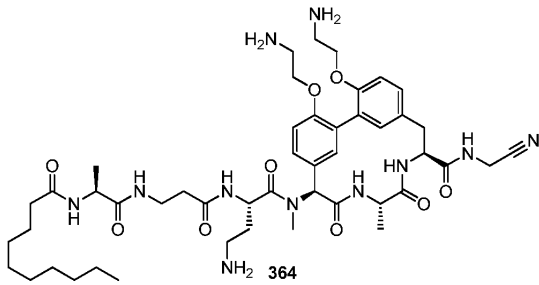


[1823]

[1824] 화합물 363(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 263(화합물 359)에서의 방법을 사용하여 (S)-2-(2-데칸아미도

프로판아미도)아세트산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.718 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 920.6$.

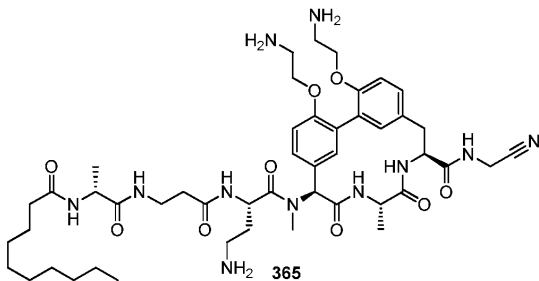
[1825] 실시예 268: 화합물 364의 합성



[1826]

[1827] 화합물 364(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 263(화합물 359)에서의 방법을 사용하여 (S)-3-(2-데칸아미도프로판아미도)프로판산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.726 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 934.7$.

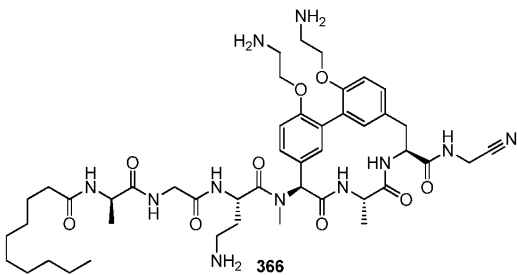
[1828] 실시예 269: 화합물 365의 합성



[1829]

[1830] 화합물 365(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 263(화합물 359)에서의 방법을 사용하여 (R)-3-(2-데칸아미도프로판아미도)프로판산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.729 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 934.5$.

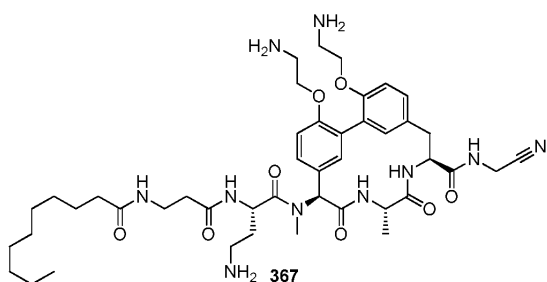
[1831] 실시예 270: 화합물 366의 합성



[1832]

[1833] 화합물 366(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 263(화합물 359)에서의 방법을 사용하여 (R)-2-(2-데칸아미도프로판아미도)아세트산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.609 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 920.5$.

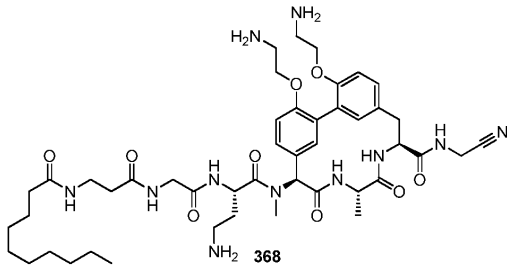
[1834] 실시예 271: 화합물 367의 합성



[1835]

[1836] 화합물 367(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 263(화합물 359)에서의 방법을 사용하여 3-데칸아미도프로판산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.578 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 863.3$.

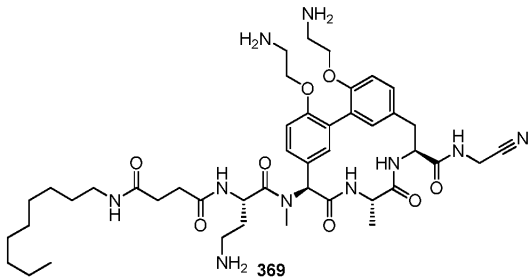
[1837] 실시예 272: 화합물 368의 합성



[1838]

[1839] 화합물 368(포름산 염)은 백색 고체로서 상기 기재된 방법을 사용하여 2-(3-데칸아미도프로판아미도)아세트산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.573 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 920.4$.

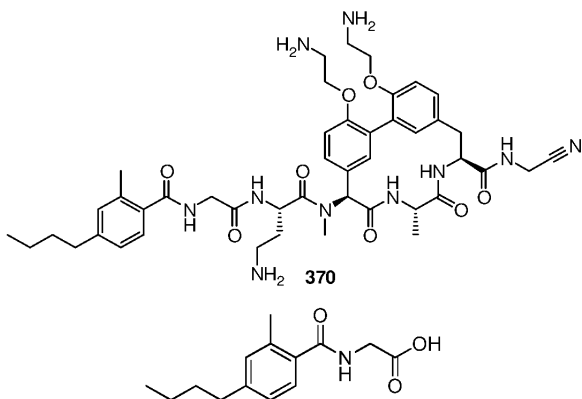
[1840] 실시예 273: 화합물 369의 합성



[1841]

[1842] 화합물 369(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 263(화합물 359)에서의 방법을 사용하여 4-(노닐아미노)-4-옥소부탄산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.713 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 863.5$.

[1843] 실시예 274: 화합물 370의 합성

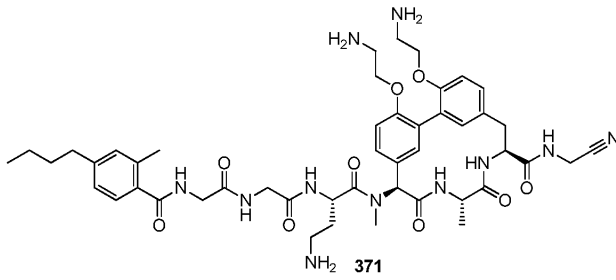


[1844]

[1845] 백색 고체인 2-(4-부틸-2-메틸벤즈아미도)아세트산은 상기 기재된 방법으로부터 생성하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.35 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.60 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

[1846] 화합물 370(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.593 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 870.3$.

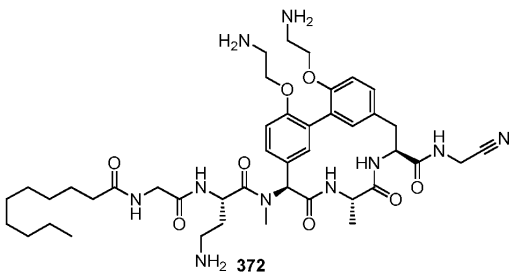
[1847] 실시예 275: 화합물 371의 합성



[1848]

[1849] 화합물 371(포름산 염)은 백색 고체로서 상기 기재된 방법을 사용하여 2-(2-(4-부틸-2-메틸벤즈아미도)아세트아미도)아세트산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.599 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 926.3$.

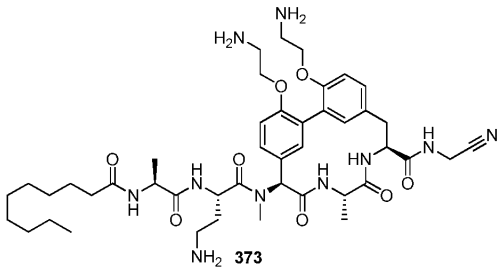
[1850] 실시예 276: 화합물 372의 합성



[1851]

[1852] 화합물 372(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 263(화합물 359)에서의 방법을 사용하여 2-데칸아미도아세트산 으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.717 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 849.5$.

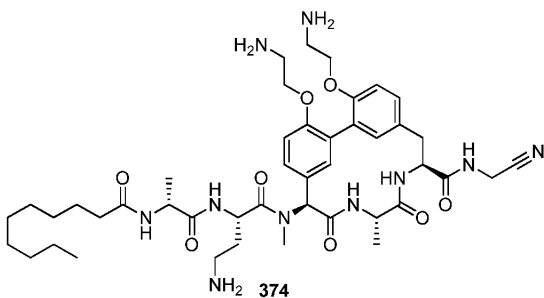
[1853] 실시예 277: 화합물 373의 합성



[1854]

[1855] 화합물 373(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 263(화합물 359)에서의 방법을 사용하여 (S)-2-데칸아미도프로 판산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.722 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 863.6$.

[1856] 실시예 278: 화합물 374의 합성

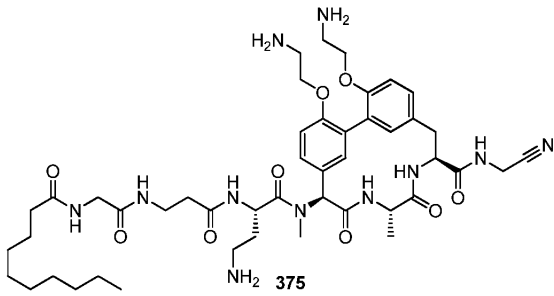


[1857]

[1858] 화합물 374(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 263(화합물 359)에서의 방법을 사용하여 (R)-2-데칸아미도프로

관산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.718 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 863.6$.

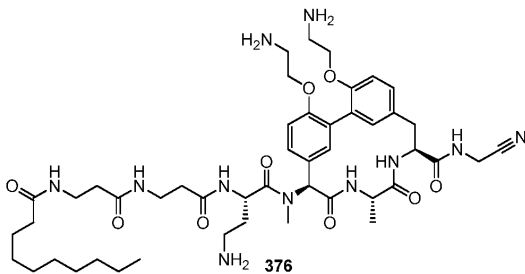
[1859] 실시예 279: 화합물 375의 합성



[1860]

[1861] 화합물 375(포름산 염)는 백색 고체로서 상기 기재된 방법을 사용하여 3-(2-데칸아미도아세트아미도)프로판산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.588 \text{ min}$, $[M+Na]^+ = 943.1$.

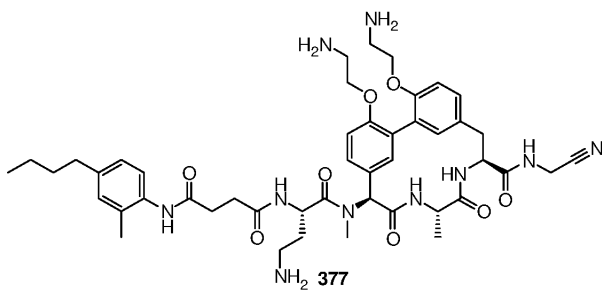
[1862] 실시예 280: 화합물 376의 합성



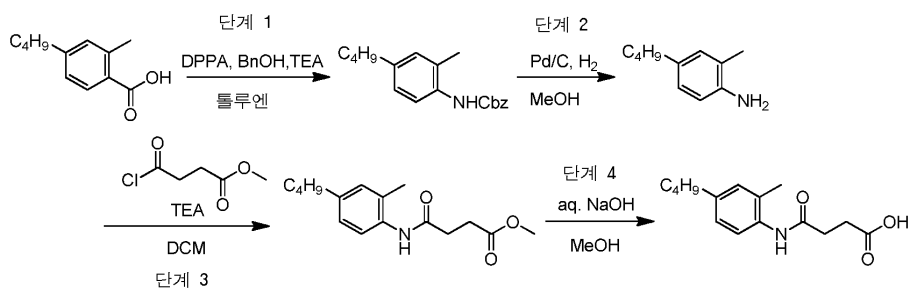
[1863]

[1864] 화합물 376(포름산 염)은 백색 고체로서 상기 기재된 방법을 사용하여 3-(3-데칸아미도프로판아미도)프로판산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.584 \text{ min}$, $[M + Na]^+ = 956.6$.

[1865] 실시예 281: 화합물 377의 합성



[1866]



[1867]

[1868] 단계 1: 톨루엔(10 ml) 중의 4-부틸-2-메틸벤조산(150.0 mg, 0.78 mmol), 디페닐포스포릴 아지드(300 mg, 1.09 mmol), 벤질 알코올(252 mg, 2.34 mmol) 및 트리에틸아민(220 mg, 2.19 mmol)의 혼합물을 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 ml)로 희석하고, EtOAc(30 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(20 ml

×2) 및 염수(20 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피(석유 에테르 중의 10% EtOAc, Rf=0.5)에 의하여 정제하여 벤질 N-(4-부틸-2-메틸-페닐)카르바메이트(100 mg, 0.34 mmol, 64.6% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 5H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 2.50 (t, J=7.6Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.6Hz, 1H).

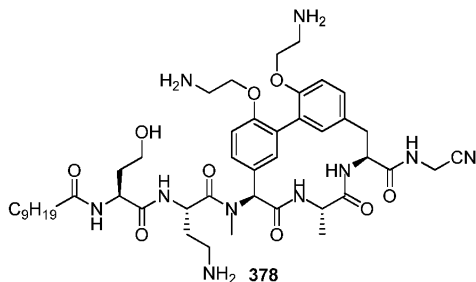
[1869] 단계 2: 메탄올(10 ml) 중의 벤질 N-(4-부틸-2-메틸-페닐)카르바메이트(150 mg, 0.50 mmol)의 용액에 10% 탄소상 팔라듐(53.68 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15°C에서 2 시간 동안 H₂ 하에서 15 psi에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 4-부틸-2-메틸-아닐린(80 mg, 0.49 mmol, 97.1% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1870] 단계 3: 디클로로메탄(10 ml) 중의 4-부틸-2-메틸아닐린(70 mg, 0.43 mmol) 및 트리에틸아민(0.18 ml, 1.29 mmol)의 혼합물에 메틸 4-클로로-4-옥소부티레이트 (64.56 mg, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 메틸 4-(4-부틸-2-메틸-아닐리노)-4-옥소-부타노에이트(100 mg, 0.36 mmol, 84.1% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95AB_1.5min): t_R = 0.919 min, [M + H]⁺ 278.0.

[1871] 단계 4: 메틸 4-(4-부틸-2-메틸-아닐리노)-4-옥소-부타노에이트(90 mg, 0.32 mmol)를 통상적으로 가수분해시켜 4-(4-부틸-2-메틸-아닐리노)-4-옥소-부탄산(80 mg, 0.30 mmol, 93.6% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1872] 화합물 377(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.707 min, [M + H]⁺ = 883.7.

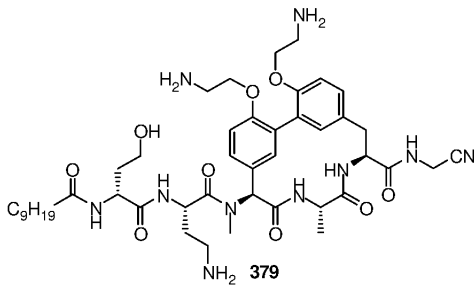
[1873] 실시예 282: 화합물 378의 합성



[1874]

[1875] 화합물 378(포름산 염)은 추가의 펩티드 커플링 및 탈보호 단계를 순서대로 첨가하고, (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((tert-부틸디메틸실틸)옥시)부탄산으로부터 출발한 것을 제외하고, 백색 고체로서 화합물 101(실시예 7)의 제조에 사용된 동일한 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.715, [M + H]⁺ = 893.7; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.50 (brs, 2H, HCOOH), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.03-4.76 (m, 3H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.32-4.18 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.74-3.62 (m, 2H), 3.32-2.95 (m, 7H), 2.84 (s, 3H), 2.34-2.14 (m, 3H), 2.13-1.82 (m, 3H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 16H), 0.92 (t, J=6.4, 3H).

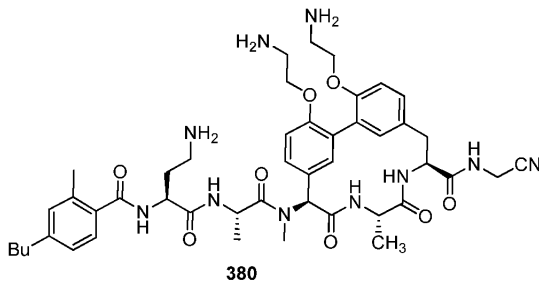
[1876] 실시예 283: 화합물 379의 합성



[1877]

[1878] 화합물 379(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 282(화합물 378)에서의 방법을 사용하여 (R)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부탄산으로부터 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.712$, $[M + H]^+ = 893.6$.

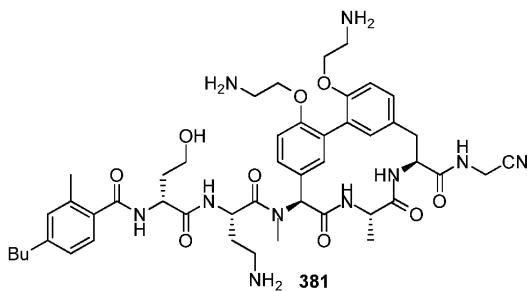
[1879] 실시예 284: 화합물 380의 합성



[1880]

[1881] 화합물 380(포름산 염)은 백색 고체로서 화합물 378의 제조(실시예 282)에 사용된 동일한 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.713$, $[M + H]^+ = 883.5$.

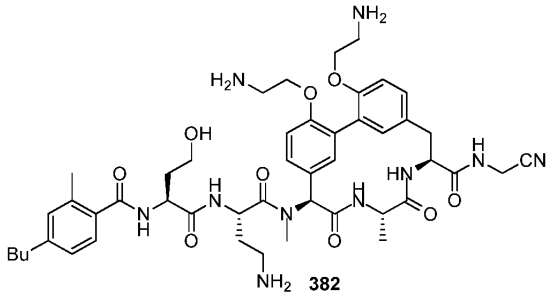
[1882] 실시예 285: 화합물 381의 합성



[1883]

[1884] 화합물 381(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 282(화합물 378)에서의 방법을 사용하여 (R)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부탄산으로부터 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.694$, $[M + H]^+ = 913.7$.

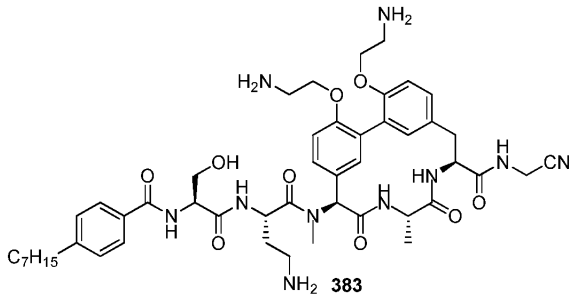
[1885] 실시예 286: 화합물 382의 합성



[1886]

[1887] 화합물 382(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 282(화합물 378)에서의 방법을 사용하여 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부탄산으로부터 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.689$, $[M + H]^+ = 913.9$.

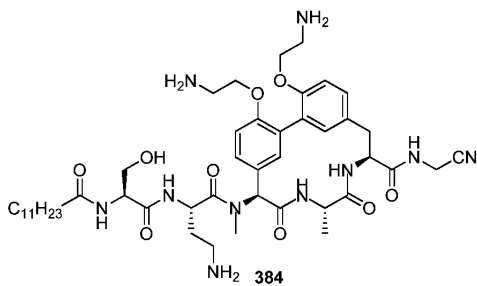
[1888] 실시예 287: 화합물 383의 합성



[1889]

[1890] 화합물 383(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 282(화합물 378)에서의 방법을 사용하여 Cbz-Ser(O-t-Bu)-OH로부터 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.741$, $[M + H]^+ = 927.8$.

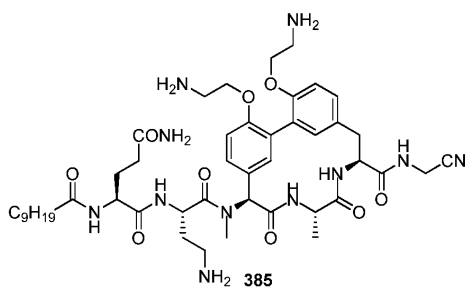
[1891] 실시예 288: 화합물 384의 합성



[1892]

[1893] 화합물 384(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 282(화합물 378)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.751$, $[M + H]^+ = 907.6$.

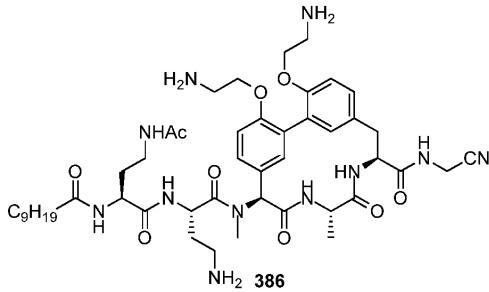
[1894] 실시예 289: 화합물 385의 합성



[1895]

[1896] 화합물 385(유리 염기)는 백색 고체로서 실시예 263(화합물 359)에서의 방법을 사용하여 (S)-5-아미노-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-5-옥소펜탄산으로부터 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.573$, $[M + H]^+ = 921.0$.

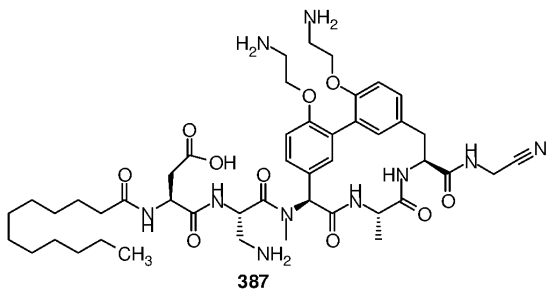
[1897] 실시예 290: 화합물 386의 합성



[1898]

[1899] 화합물 386(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 263(화합물 359)에서의 방법을 사용하여 (S)-4-아세트아미도-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부탄산으로부터 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.716$, $[M + H]^+ = 934.7$.

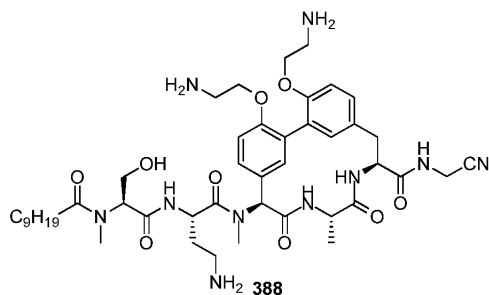
[1900] 실시예 291: 화합물 387의 합성



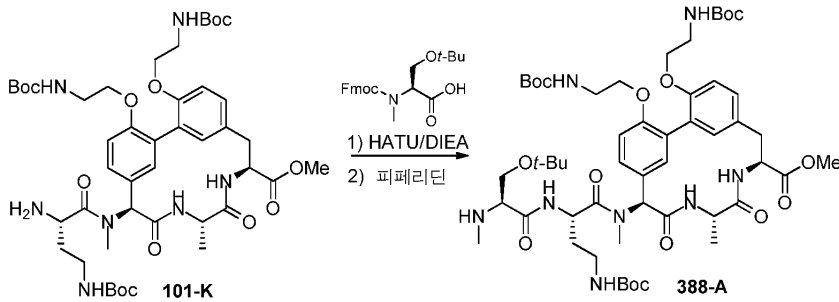
[1901]

[1902] 화합물 387(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 282(화합물 378)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.757$ min, $[M+H]^+ = 921.6$.

[1903] 실시예 292: 화합물 388의 합성



[1904]



[1905]

[1906]

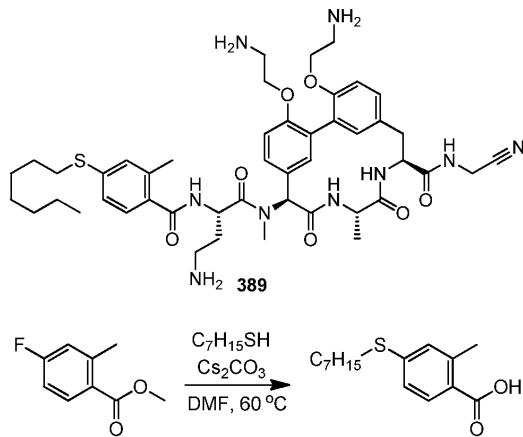
화합물 101-K로부터 출발하여 (S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)(메틸)아미노)-3-(tert-부톡시)프로판산을 사용한 통상의 아미드 커플링(HATU) 및 Fmoc 제거(피페리딘) 절차를 실시하여 화합물 388-A(110 mg)를 백색 고체로서 얻었다.

[1907]

화합물 388(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 화합물 388-A로부터 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.708$, $[M + H]^+ = 893.5$.

[1908]

실시예 293: 화합물 389의 합성



[1909]

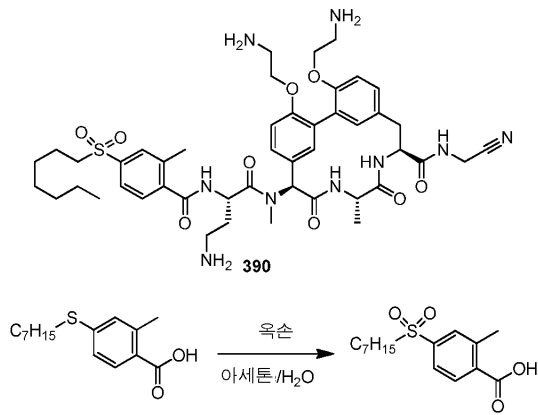
[1910]

N,N-디메틸포름아미드(10 ml) 중의 메틸 4-플루오로-2-메틸벤조에이트(200.0 mg, 1.19 mmol)의 용액에 1-헵탄티올(0.91 ml, 5.95 mmol) 및 탄산세슘(1,937.6 mg, 5.95 mmol)을 첨가하고, 60°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응을 5% 수성 KHSO₄에 의하여 pH=6까지 켄칭시키고, H₂O(20 ml)로 희석하고, EtOAc(20 ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(40 ml×2) 및 염수(20 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르로 분쇄하였다. 생성된 백색 고체를 여과하고, 석유 에테르로 세정하고, 건조시켜 4-(헵틸티오)-2-메틸벤조산(198 mg, 62.5% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.84 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 3.00 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 6H), 0.90 (t, J=7.0Hz, 3H).

[1911]

화합물 389(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): RT = 0.649 min, $[M+Na]^+ = 908.5$.

[1912] 실시예 294: 화합물 390의 합성

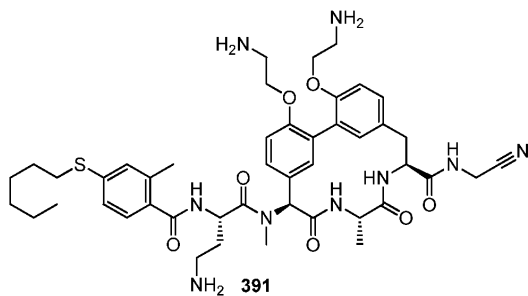


[1913]

[1914] 아세트산(3 ml) 중의 4-헵틸설폰-2-메틸-벤조산(50.0 mg, 0.19 mmol)의 용액에 물(1 ml) 중의 퍼옥시모노황산칼륨(230.8 mg, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 2 시간 동안 교반하고, 포화 Na₂SO₃ 수용액에 의하여 켄칭시키고, EtOAc(20 ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(40 ml×2) 및 염수(20 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 4-헵틸설폰-2-메틸-벤조산(50 mg, 89.3% 수율)을 백색 고체로서 얻고, 이를 직접 사용하였다.

[1915] 화합물 390(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.590 min, [M+H]⁺ = 918.4.

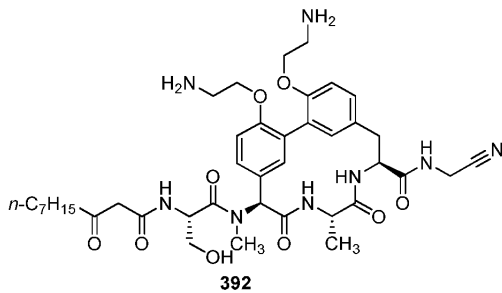
[1916] 실시예 295: 화합물 391의 합성



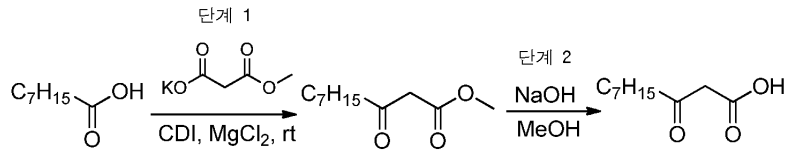
[1917]

[1918] 화합물 391(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 293(화합물 389)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.637 min, [M+Na]⁺ = 894.4.

[1919] 실시예 296: 화합물 392의 합성



[1920]



[1921]

[1922]

단계 1: THF(100 ml) 중의 옥탄산(5.0 g, 34.7 mmol)의 용액에 포타슘 3-메톡시-3-옥소프로파노에이트(6.2 g, 38.1 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, MgCl₂(3.3 g, 34.7 mmol) 및 CDI(5.7 g, 36.4 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C로 3 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 여과액을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc(150 ml)에 의하여 취하고, 염수(150 ml×2)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 메틸 3-옥소데카노에이트(4.4 g, 63.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1923]

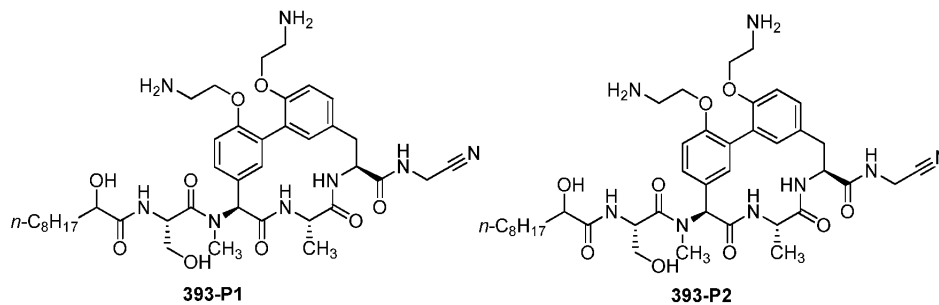
단계 2: 일반적인 방법 NaOH(NaOH 에스테르 가수분해) 절차를 메틸 3-옥소데카노에이트(200 mg, 1.0 mmol)에 적용하여 3-옥소데칸산(150 mg, 81% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1924]

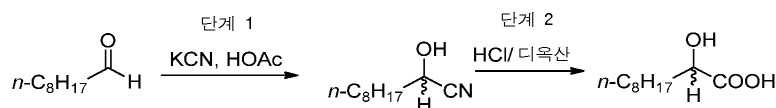
화합물 392(포름산 염)는 3-옥소데칸산을 커플링 단계에 사용한 것을 제외하고, 백색 고체로서 화합물 231(실시예 137)의 제조에 사용된 동일한 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.574, [M + H]⁺ = 793.2.

[1925]

실시예 297: 화합물 393-P1 및 화합물 393-P2의 합성



[1926]



[1927]

[1928]

단계 1: EtOAc/MeOH(80 ml, v/v=1:1) 중의 KCN(2.59 g, 39.7 mmol)의 혼합물에 순차적으로 HOAc(2.39 g, 39.7 mmol) 및 노난알(5.0 g, 35.2 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 반응을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 H₂O(50 ml)에 붓고, EtOAc(40 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 (±)-2-히드록시데칸니트릴(5.8 g, 97.5% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

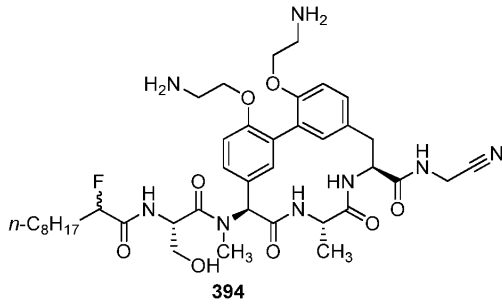
[1929]

단계 2: 니트릴의 산으로의 산성 가수분해를 기재하며, 일반적인 방법 니트릴 가수분해로 지칭한다. 1,4-디옥산 (10 ml) 중의 (±)-2-히드록시데칸니트릴(2.0 g, 11.8 mmol)의 용액에 36% HCl 용액(10 ml)을 첨가하고, 혼합물을 교반하면서 100°C로 가열하고, 동일한 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하여 (±)-2-히드록시데칸산(1.6 g, 60.3% 수율)을 백색 고체로서 얻었다, 이를 그 다음 단계에 직접 사용하였다.

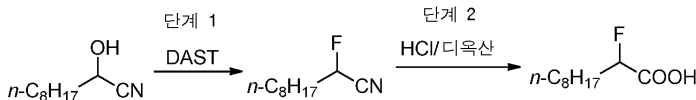
[1930]

화합물 393-P1(포름산 염) 및 화합물 393-P2는 (±)-2-히드록시데칸산을 커플링 단계에 사용한 것을 제외하고, 백색 고체로서 화합물 231(실시예 137)의 제조에 사용된 동일한 방법을 사용하여 생성하였다. 부분입체이성질체를 정제용 HPLC 상에서 분리하였다. 화합물 393-P1에 대한 데이터: LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.727, [M + H]⁺ = 795.4. 화합물 393-P2에 대한 데이터: LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.730, [M + H]⁺ = 795.4.

[1931] 실시예 298: 화합물 394의 합성



[1932]



[1933]

[1934]

단계 1: DCM(20 ml) 중의 (±)-2-히드록시데칸니트릴(3.0 g, 17.7 mmol)의 용액에 DAST(6.4 g, 39.9 mmol)를 -78℃에서 0.5 시간 이내에 적가하였다. 반응을 서서히 실온으로 가온시키고, 동일한 온도에서 36 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 EtOAc(100 ml)에 의하여 취하고, 염수(100 ml×2)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 (±)-2-플루오로데칸니트릴(1.5 g, 49.4% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

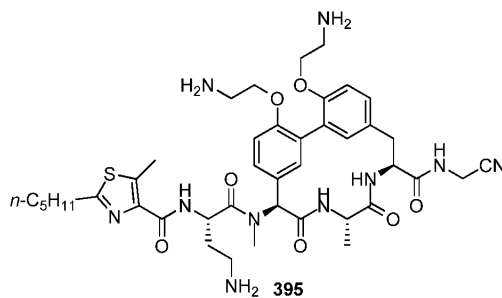
[1935]

단계 2: (±)-2-플루오로데칸니트릴(490 mg, 2.9 mmol)을 일반적인 방법 니트릴 가수분해로 처리하여 (±)-2-플루오로데칸산(450 mg, 83% 수율)을 담황색 고체로서 얻었다.

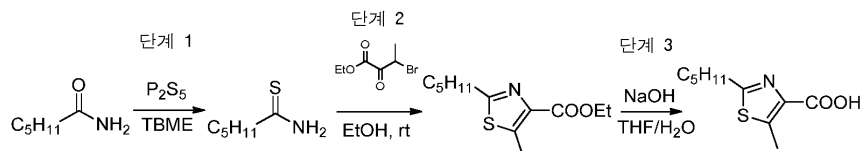
[1936]

화합물 394-P1(포름산 염) 및 화합물 394-P2는 (±)-2-플루오로데칸산을 커플링 단계에서 사용한 것을 제외하고, 백색 고체로서 화합물 231(실시예 137)의 제조에 사용된 동일한 방법을 사용하여 생성하였다. 부분입체이성질체를 정제용 HPLC 상에서 분리하였다. 화합물 394-P1에 대한 데이터: LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.760, [M + H]⁺ = 797.6. 화합물 394-P2에 대한 데이터: LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.773, [M + H]⁺ = 797.4.

[1937] 실시예 299: 화합물 395의 합성



[1938]



[1939]

[1940]

단계 1: TBME(40 ml) 중의 헥산아미드(500 mg, 4.4 mmol)의 용액에 오황화인(241 mg, 1.1 mmol)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼 상에서 정제하여 헥산티오아미드(420 mg, 73.7% 수율)를 담황색 고체로서 얻었다.

[1941]

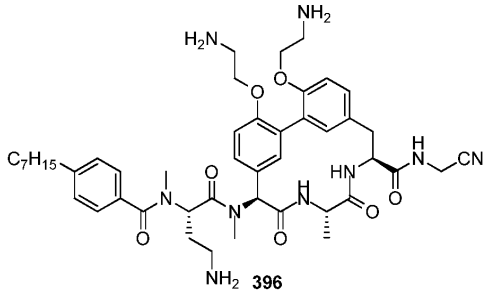
단계 2: EtOH(6 ml) 중의 헥산티오아미드(420 mg, 3.2 mmol)의 용액에 에틸 3-브로모-2-옥소부타노에이트(669 mg, 3.2 mmol)를 N₂ 하에서 0℃에서 적가하고, 혼합물을 서서히 가온시키고, 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 EtOAc(50 ml)에 의하여 취하고, 염수(50 ml)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼 상에서 정제하여 에틸 5-메틸-2-펜틸티

아졸-4-카르복실레이트(390 mg, 50.5% 수율)를 담록색 오일로서 얻었다.

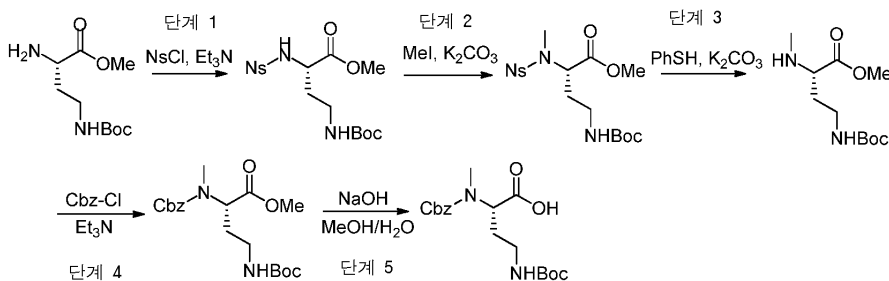
[1942] 단계 3: NaOH 에스테르 가수분해 절차(일반적인 방법 NaOH)를 에틸 5-메틸-2-펜틸티아졸-4-카르복실레이트(390 mg, 1.62 mmol)에 적용하여 5-메틸-2-펜틸티아졸-4-카르복실산(250 mg, 72.5% 수율)을 담황색 고체로서 얻었다.

[1943] 화합물 395(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, E+SI): $t_R = 0.568$, $[M + H]^+ = 833.3$.

[1944] 실시예 300: 화합물 396의 합성



[1945]



[1946]

[1947] 단계 1: DCM(40 ml) 중의 (S)-메틸 2-아미노-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부타노에이트(2.8 g, 12.0 mmol), 2-니트로벤젠설포닐 클로라이드(4.0 g, 18.0 mmol)의 용액에 Et₃N(3.7 g, 36.0 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl(40 ml), 포화 NaHCO₃ 용액(40 ml) 및 염수(40 ml)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 (S)-메틸 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(2-니트로페닐설포나미도)부타노에이트(4.5 g, 89.4% 수율)를 담록색 오일로서 얻었다.

[1948] 단계 2: DMF(10 ml) 중의 (S)-메틸 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(2-니트로페닐설포나미도)부타노에이트(2.3 g, 5.5 mmol), K₂CO₃(3.8 g, 27.5 mmol)의 용액에 메틸 요오다이드(3.9 g, 27.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응에 EtOAc(100 ml)를 첨가하고, 여과를 염수(100 ml×3)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 (S)-메틸 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(N-메틸-2-니트로페닐설포나미도)부타노에이트(2.3 g, 96.7% 수율)를 담황색 오일로서 얻었다.

[1949] 단계 3: DMF(15 ml) 중의 (S)-메틸 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(N-메틸-2-니트로페닐설포나미도)부타노에이트(2.2 g, 5.1 mmol), K₂CO₃(4.2 g, 30.6 mmol)의 용액에 티오펜(6.3 g, 57.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르 중의 50% 에틸 아세테이트, R_f=0.1)는 출발 물질이 소비되었다는 것을 나타냈다. 반응에 EtOAc(100 ml)를 첨가하고, 여과를 염수(100 ml×3)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 (S)-메틸 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(메틸아미노)부타노에이트(830 mg, 66.1% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.15-5.21 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.17-3.32 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.84-1.89 (m, 1H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)

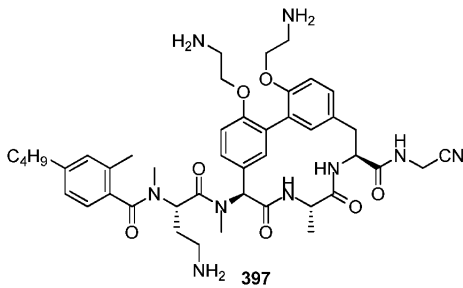
[1950] 단계 4: DCM(50 ml) 중의 (S)-메틸 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(메틸아미노)부타노에이트(730 mg, 2.96 mmol) 및 Et₃N(750 mg, 7.41 mmol)의 용액에 벤질 클로로포르메이트(758 mg, 4.45 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 교반하면서 온도로 가온시키고, 동일한 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl(30

ml) 및 염수(30 ml×2)로 순차적으로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부타노에이트(1.0 g, 88.7% 수율)를 담황색 오일로서 얻었다.

[1951] 단계 5: 통상의 에스테르 가수분해(NaOH/MeOH/H₂O)를 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부타노에이트(1.0 g, 2.63 mmol)에 적용하여 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄산(800 mg, 83% 수율)을 담황색 오일로서 얻었다.

[1952] 화합물 396(6.0 mg)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.739, [M + H]⁺ = 854.6; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.49 (brs, 2H), 7.35-7.22 (m, 6H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 4H), 3.08-3.03 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.72-2.64 (m, 3H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.39-1.25 (m, 10H), 0.90 (t, J=6.6Hz, 3H).

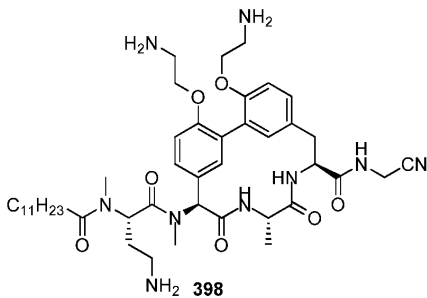
[1953] 실시예 301: 화합물 397의 합성



[1954]

[1955] 화합물 397(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 300에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.688, [M + H]⁺ = 826.5.

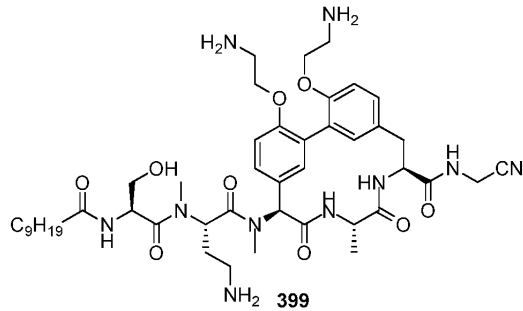
[1956] 실시예 302: 화합물 398의 합성



[1957]

[1958] 화합물 398(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 300에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.753, [M + H]⁺ = 834.6.

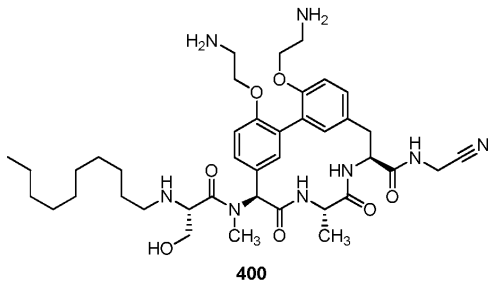
[1959] 실시예 303: 화합물 399의 합성



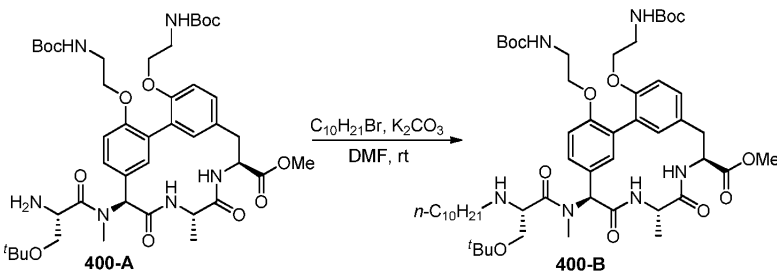
[1960]

[1961] 화합물 399(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 300에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.585$, $[M + H]^+ = 893.6$

[1962] 실시예 304: 화합물 400의 합성



[1963]



[1964]

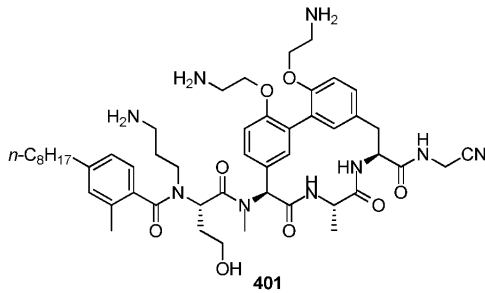
[1965] 화합물 400-A는 화합물 231(실시예 137)의 제조에서 중간체이다.

[1966] DMF(5 ml) 중의 화합물 400-A(150 mg, 0.16 mmol)의 교반된 용액에 1-브로모데칸(697 mg, 3.15 mmol) 및 K_2CO_3 (435 mg, 3.15 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물에 EtOAc(50 ml)를 첨가하고, 염수(50 ml×2)로 세정하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC에 의하여 정제하여 화합물 400-B(70 mg, 44.6% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.851$, $[M + H]^+ = 997.5$.

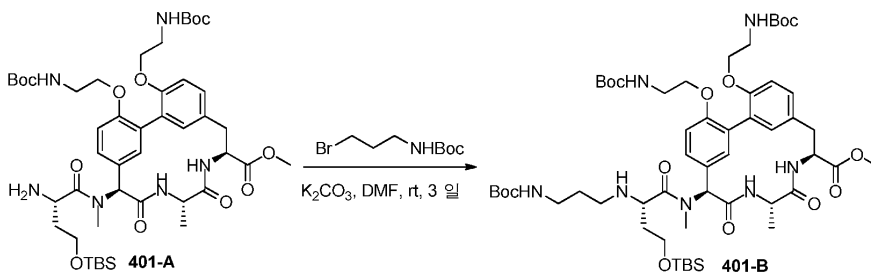
[1967] 화합물 400(포름산 염)은 백색 고체로서 화합물 101(실시예 7)의 제조에 사용된 동일한 방법을 사용하여 화합물 400-B로부터 출발하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.597$, $[M + H]^+ = 765.3$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.31-7.28 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 6H), 4.21 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 7H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.73 (brs, 2H), 1.41-1.20 (m, 17H), 0.93 (t, J=6.0Hz, 3H). LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.597$, $[M + H]^+ = 765.3$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.31-7.28 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.39

(s, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 6H), 4.21 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 7H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.73 (brs, 2H), 1.41-1.20 (m, 17H), 0.93 (t, J=6.0Hz, 3H).

[1968] 실시예 305: 화합물 401의 합성



[1969]



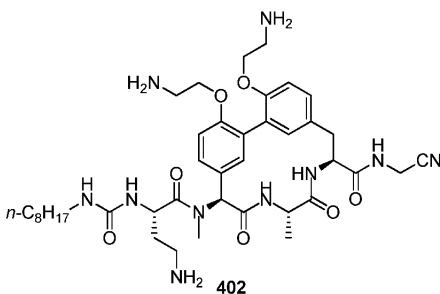
[1970]

[1971] 화합물 401-A는 상기 기재된 방법을 사용하는 화합물 401의 합성에서의 중간체이다.

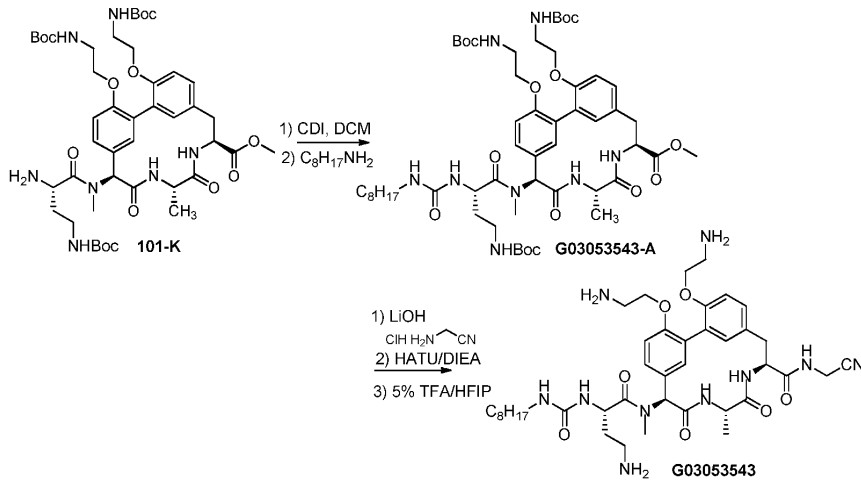
[1972] DMF(3 ml) 중의 화합물 401-A(100 mg, 0.11 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 (3-브로모프로필)카르바메이트 (34 mg, 0.16 mmol), K₂CO₃(37 mg, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 EtOAc(30 ml)를 첨가하고, 염수(30 ml×2)로 세정하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC에 의하여 정제하여 화합물 401-B(30 mg, 25.7% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.833, [M + H]⁺ = 1087.7

[1973] 화합물 401(포름산 염)은 백색 고체로서 화합물 257(실시예 162)의 제조에 사용된 동일한 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.737, [M + H]⁺ = 927.1.

[1974] 실시예 306: 화합물 402의 합성



[1975]



[1976]

[1977]

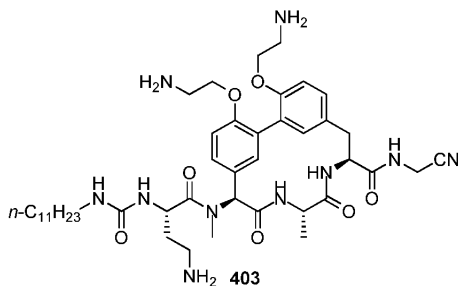
DCM(2 ml) 중의 화합물 101-K(100 mg, 0.20 mmol)의 용액에 CDI(20 mg, 0.20 mmol)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 그 후, 혼합물에 n-C₈H₁₇NH₂(42 mg, 0.33 mmol)를 동일한 온도에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 또 다른 20 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(50 ml)으로 희석한 후, 순차적으로 포화 시트르산, 포화 NaHCO₃ 및 염수(30 ml 각각)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC 상에서 정제하여 화합물 402-A(85 mg, 72.9% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 1.072, [M + H]⁺ = 1070.0.

[1978]

화합물 402-A로부터 출발하여, 화합물 402(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.751, [M + H]⁺ = 793.9; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.50 (brs, 2H, HCOOH), 7.38-7.25 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 6.90 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.00-4.79 (m, 3H), 4.30-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.30-2.88 (m, 10H), 2.87 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 13H), 0.93 (t, J=6.8Hz, 3H).

[1979]

실시예 307: 화합물 403의 합성



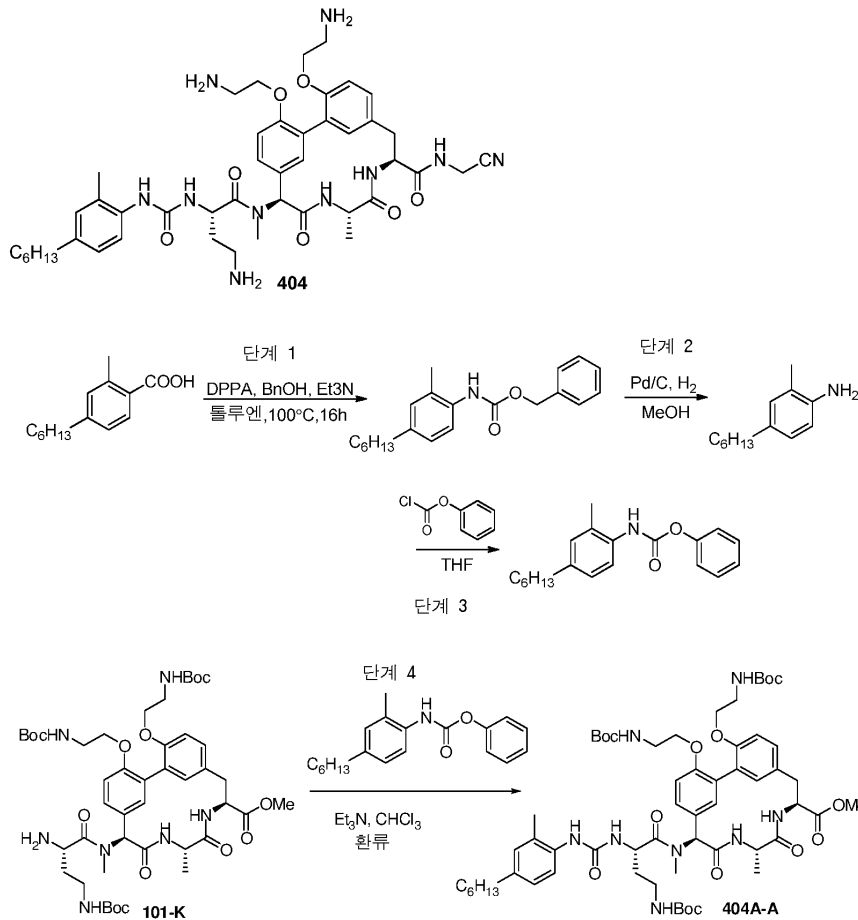
[1980]

[1981]

화합물 403(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 306(화합물 402)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.763, [M + H]⁺ = 835.5.

[1982] 실시예 308: 화합물 404의 합성

[1983]



[1984]

[1985] 단계 1: 톨루엔(10 ml) 중의 4-헥실-2-메틸벤조산(300 mg, 1.4 mmol), 디페닐포스포릴 아지드(450 mg, 1.6 mmol), 벤질 알콜(442 mg, 4.1 mmol) 및 Et₃N(386 mg, 3.8 mmol)의 용액을 100°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 ml)로 희석하고, EtOAc(30 ml×2)에 의하여 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml×2)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 벤질 (4-헥실-2-메틸페닐)카르바메이트(270 mg, 60.9% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 1.099, [M + H]⁺ = 326.0.

[1986] 단계 2: 표준 수소화(Pd/C) 절차(일반적인 방법 수소화)를 벤질 (4-헥실-2-메틸페닐)카르바메이트(270 mg, 0.83 mmol)에 적용하여 4-헥실-2-메틸아닐린(125 mg, 79% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

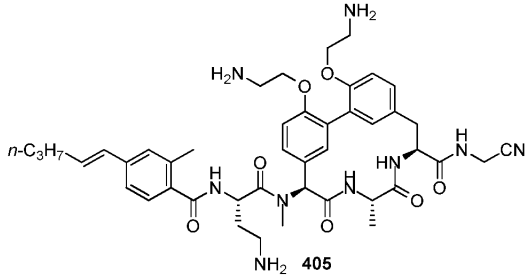
[1987] 단계 3: THF(1 ml) 중의 4-헥실-2-메틸아닐린(30 mg, 0.16 mmol)의 용액에 페닐 클로로포르메이트(27 mg, 0.17 mmol)를 여러 부분으로 나누어 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응을 물(5 ml)로 켄칭시키고, 혼합물을 EtOAc(5 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 페닐 (4-헥실-2-메틸페닐)카르바메이트(40 mg, 81.9% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.960, [M + H]⁺ = 311.9

[1988] 단계 4: CHCl₃(3 ml) 중의 화합물 101-K(80 mg, 0.09 mmol)의 용액에 Et₃N(27 mg, 0.26 mmol) 및 페닐 (4-헥실-2-메틸페닐)카르바메이트(35 mg, 0.11 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 교반하면서 80°C로 가열하고, 동일한 온도에서 3 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 정제용 TLC에 의하여 정제하여 화합물 404A-A(90 mg, 90.9% 수율)를 회백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.983, [M + H]⁺ = 1132.5.

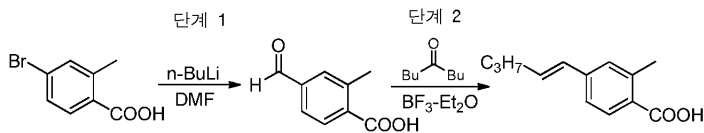
[1989] 화합물 404A-A로부터 출발하여 화합물 404(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사

용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.627$, $[M + H]^+ = 855.5$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.46 (brs, 2H, HCOOH), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.03 (brs, 1H), 6.98 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.80-4.76 (m, 3H), 4.28-4.17 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.27-3.20 (m, 4H), 3.18-3.04 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.55 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.37-1.26 (m, 9H), 0.89 (t, $J=6.4$ Hz, 3H).

[1990] 실시예 309: 화합물 405의 합성



[1991]



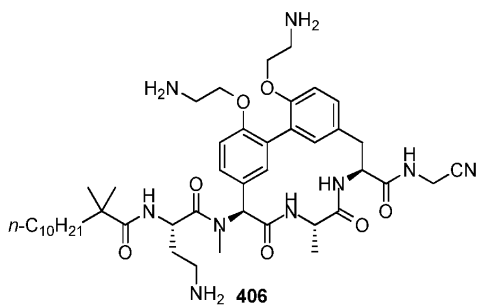
[1992]

[1993] 단계 1: THF(250 ml) 중의 4-브로모-2-메틸벤조산(10.7 g, 50 mmol)의 용액에 -78°C 에서 헥산 중의 2M n-BuLi(6.0 ml)를 적가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 3 시간 동안 교반하였다. 그 후, DMF(3.85 ml, 50 mmol)를 혼합물에 -78°C 에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반하면서 실온으로 서서히 가온시키고, 동일한 온도에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응을 1N HCl(200 ml)로 퀸칭시키고, EtOAc(200 ml \times 3)에 의하여 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 미정제물을 얻고, 석유 에테르로 분쇄하고, 4-포르밀-2-메틸벤조산(3.0 g, 36.7% 수율)을 회백색 고체로서 얻었다.

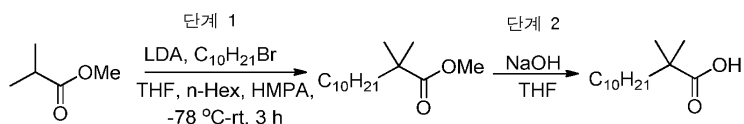
[1994] 단계 2: DCM(10 ml) 중의 4-포르밀-2-메틸벤조산(762 mg, 4.6 mmol), 노난-5-온(600 mg, 4.2 mmol)의 용액에 삼불소화붕소 디에틸 에테레이트(1.07 ml, 8.44 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 45°C 에서 16 시간 동안 교반하였다. DCM(30 ml)을 반응 혼합물에 첨가한 후, 염수(50 ml \times 2)로 세정하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의하여 정제하여 (E)-2-메틸-4-(펜트-1-엔-1-일)벤조산(400 mg, 46.4% 수율)을 회백색 고체로서 얻었다. LCMS (10-80 AB 2 min, ESI): $t_R = 1.221$, $[M + H]^+ = 205.2$.

[1995] 화합물 405(유리 염기)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.700$, $[M + H]^+ = 824.5$.

[1996] 실시예 310: 화합물 406의 합성



[1997]



[1998]

[1999]

THF(15 ml) 중의 메틸 이소부티레이트(1.0 g, 9.8 mmol)의 용액에 THF 중의 2M LDA(5.9 ml, 11.8 mmol)를 -78 °C에서 적가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 그 후, 1-브로모데칸(2.6 g, 11.8 mmol) 및 HMPA(2.1 g, 11.8 mmol)를 -78°C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반하면서 실온 이하로 서서히 가온시키고, 또 다른 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 포화 NH₄Cl 용액(30 ml)으로 퀘칭시키고, EtOAc(30 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 메틸 2,2-디메틸도데카노에이트(1.7 mg, 71.6% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.64 (s, 3H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 16H), 1.14 (s, 6H), 0.86 (t, J=6.4Hz, 3H).

[2000]

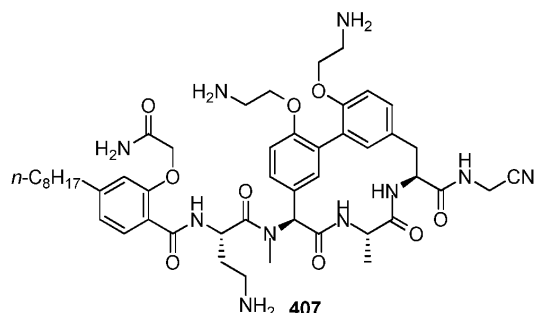
단계 2: NaOH를 사용한 에스테르 가수분해 절차(일반적인 방법 NaOH)를 메틸 2,2-디메틸도데카노에이트(500 mg, 0.45 mmol)에 적용하여 2,2-디메틸도데칸산(330 mg, 70.1% 수율)을 담황색 고체로서 얻었다.

[2001]

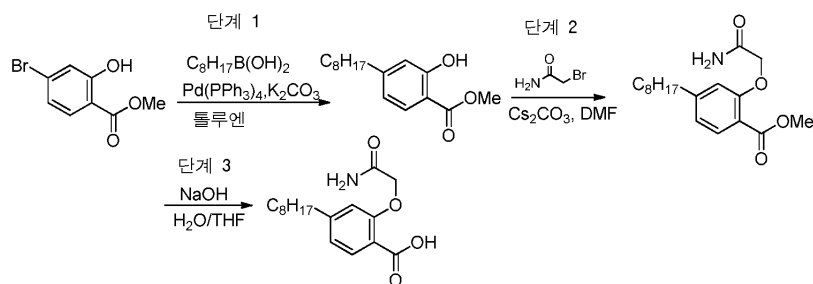
화합물 406(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.609, [M + H]⁺ = 848.5.

[2002]

실시예 311: 화합물 407의 합성



[2003]



[2004]

[2005]

단계 1: 톨루엔(16 ml) 중의 메틸 4-브로모-2-히드록시벤조에이트(600 mg, 2.8 mmol) 및 옥틸보론산(874 mg, 5.6 mmol), Pd(PPh₃)₄(320 mg, 0.28 mmol) 및 K₂CO₃(1.15 g, 8.3 mmol)의 용액을 100°C에서 N₂ 하에서 16 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 메틸 2-히드록시-4-옥틸벤조에이트(706 mg, 96.6% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[2006]

단계 2: DMF(8 ml) 중의 메틸 2-히드록시-4-옥틸벤조에이트(300 mg, 1.13 mmol)의 용액에 2-브로모 아세트아미드(188 mg, 1.36 mmol), Cs₂CO₃(740 mg, 2.27 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(50 ml)로 희석하고, 염수(50 ml×2)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 메틸 2-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-옥틸벤조에이트(172 mg, 47.2% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 1.025, [M + H]⁺ = 322.0.

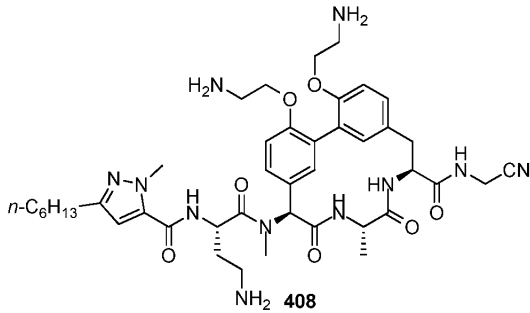
[2007]

단계 3: 통상의 에스테르 가수분해(NaOH/THF)를 메틸 2-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-옥틸벤조에이트(70 mg, 0.22

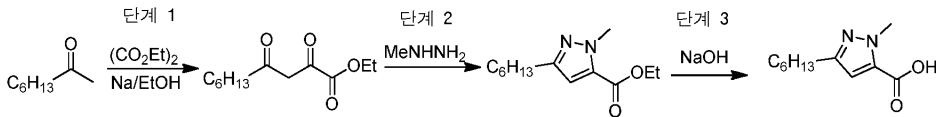
mmol)에 적용하여 2-(2-아미노-2-옥소에톡시)-4-옥틸벤조산(68 mg, 99% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2008] 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 실시하여 화합물 407(21.4 mg)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.756$, $[M + H]^+ = 927.5$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.81 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.90-4.75 (m, 5H), 4.23-4.18 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.35-3.30 (m, 4H), 3.20-3.13 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 13H), 0.89 (t, J=6.0Hz, 3H).

[2009] 실시예 312: 화합물 408의 합성



[2010]



[2011]

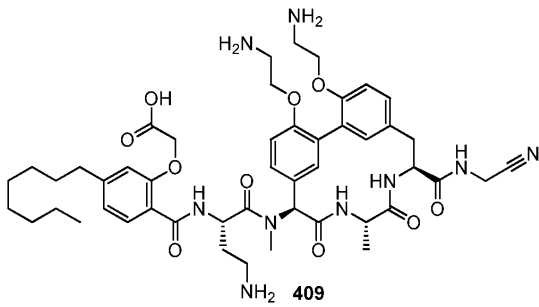
[2012] 단계 1: Na(179 mg, 7.8 mmol)를 교반하면서 EtOH(10 ml)에 여러 부분으로 나누어 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 디에틸 옥살레이트(1.14 g, 7.8 mmol) 및 옥탄-2-온(1.0 g, 7.8 mmol)을 순차로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 EtOAc(50 ml)를 첨가하고, 염수(50 ml \times 2)로 세정하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼 상에서 정제하여 에틸 2,4-디옥소테카노에이트를 담황색 오일(900 mg)로서 얻었다.

[2013] 단계 2: EtOH(10 ml) 중의 에틸 2,4-디옥소테카노에이트(700 mg, 3.1 mmol) 및 메틸 히드라진(155 mg, 3.4 mmol)의 용액을 80 $^\circ$ C에서 3 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 EtOAc(50 ml) 중에서 취하고, 염수(30 ml \times 2)로 세정하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 에틸 3-헥실-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트(280 mg, 38.3% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.61 (s, 1H), 4.31 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.61-2.54 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.33-1.25 (m, 6H), 0.89 (t, J=6.8Hz, 3H).

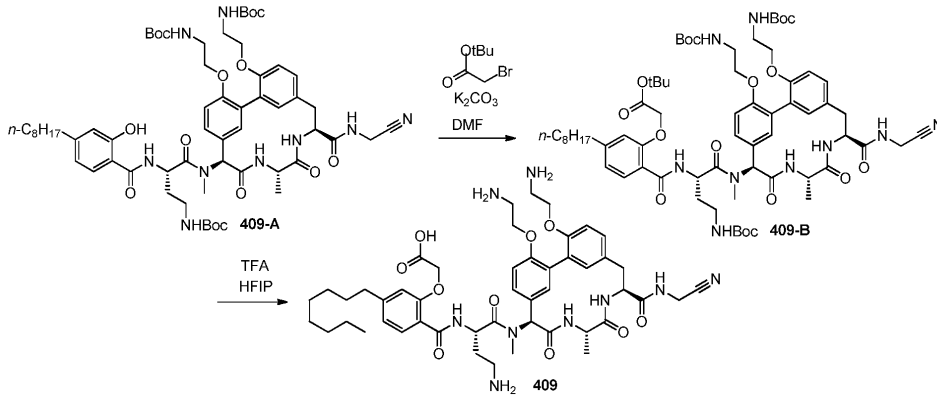
[2014] 단계 3: 통상의 에스테르 가수분해(NaOH/THF) 절차를 에틸 3-헥실-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트(260, 1.1 mmol)에 적용하여 3-헥실-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산(220 mg, 96% 수율)을 고체로서 얻었다.

[2015] 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 실시하여 화합물 408(9.0 mg)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.686$, $[M + H]^+ = 830.5$.

[2016] 실시예 313: 화합물 409의 합성



[2017]



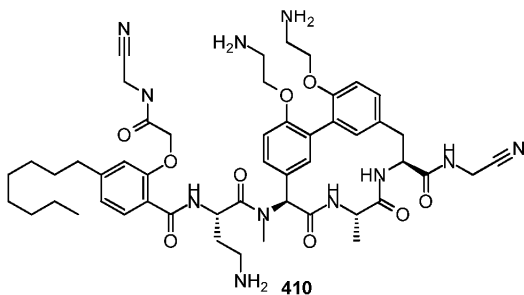
[2018]

[2019] 화합물 409-A는 화합물 193(실시예 99)의 합성 중에 실시예 112(화합물 206)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 1.017 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 1171.0$.

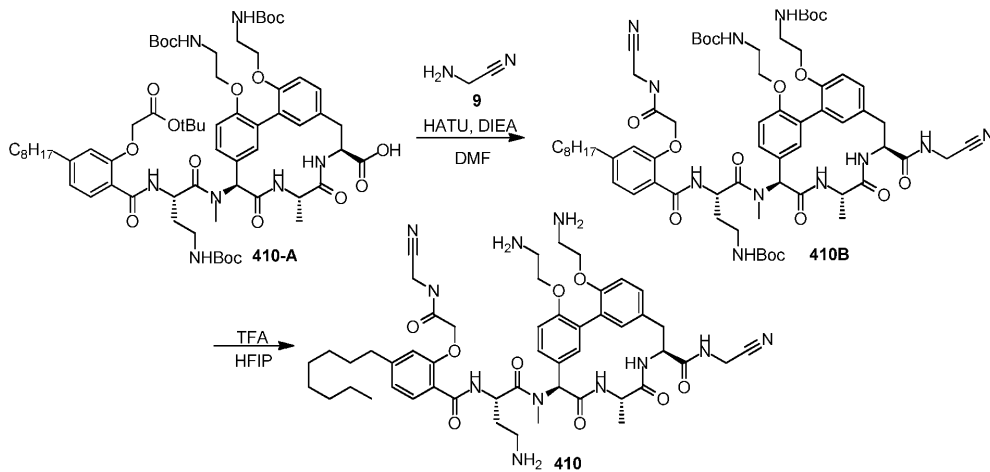
[2020] N,N-디메틸포름아미드(3 ml) 중의 화합물 409-A(30.0 mg, 0.03 mmol), 탄산칼륨(10.6 mg, 0.08 mmol) 및 tert-부틸 브로모아세테이트(15.0 mg, 0.08 mmol)의 혼합물을 15°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 물(3 ml)에 붓고, EtOAc(10 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 물(10 ml×2) 및 염수(10 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(DCM 중의 5% 메탄올, R_f=0.4)에 의하여 정제하여 화합물 409-B(20 mg, 60.7% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 1.035 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 1285.2$.

[2021] 화합물 409(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.627 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 929.0$.

[2022] 실시예 314: 화합물 410의 합성



[2023]



[2024]

[2025]

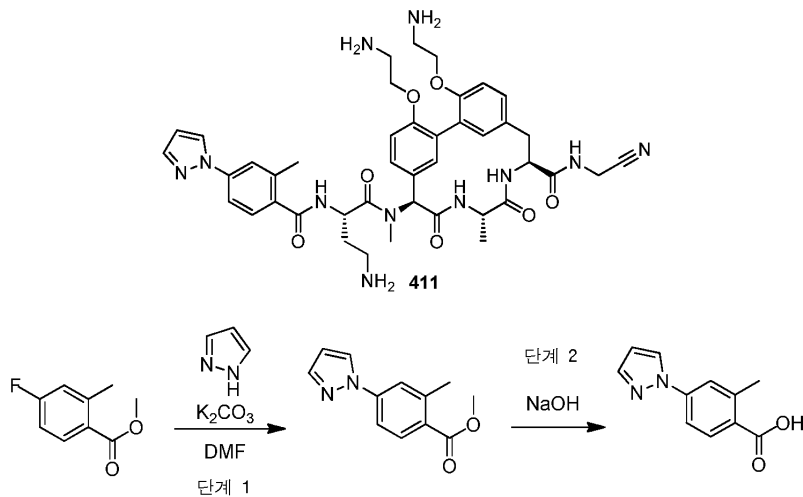
화합물 410-A는 상기 기재된 방법을 사용하여 2-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에톡시)-4-옥틸벤조산으로부터 생성하였다. 일반적인 방법 4(실시예 5)를 사용한 카르복실산으로의 커플링 중에 니트릴의 비스-첨가가 발생하여 화합물 410-B를 형성하였다.

[2026]

화합물 410(포름산 염)은 백색 고체로서 화합물 410-B로부터 실시예 7에서의 TFA 가수분해 조건을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.617$ min, $[M + H]^+ = 966.3$.

[2027]

실시예 315: 화합물 411의 합성



[2028]

[2029]

단계 1: N,N-디메틸피롤리딘(5 ml) 중의 피라졸 (100 mg, 1.47 mmol), 메틸 4-플루오로-2-메틸벤조에이트 (123.51 mg, 0.73 mmol) 및 탄산칼륨(609.0 mg, 4.41 mmol)의 혼합물을 60°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응을 물(5 ml)에 붓고, EtOAc(20 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 물(20 ml×2) 및 염수(10 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 33% 에틸 아세테이트, R_f=0.3)에 의하여 정제하여 메틸 2-메틸-4-(1H-피라졸-1-일)벤조에이트(50 mg, 15.7% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.732$ min, $[M + H]^+ = 216.9$.

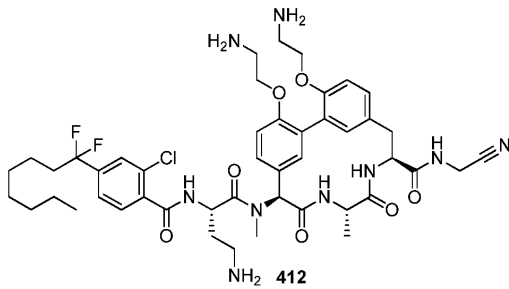
[2030]

단계 2: 메틸 2-메틸-4-(1H-피라졸-1-일)벤조에이트를 상기 기재된 바와 같이(일반적인 방법 NaOH) 가수분해하여 2-메틸-4-(1H-피라졸-1-일)벤조산을 얻었다.

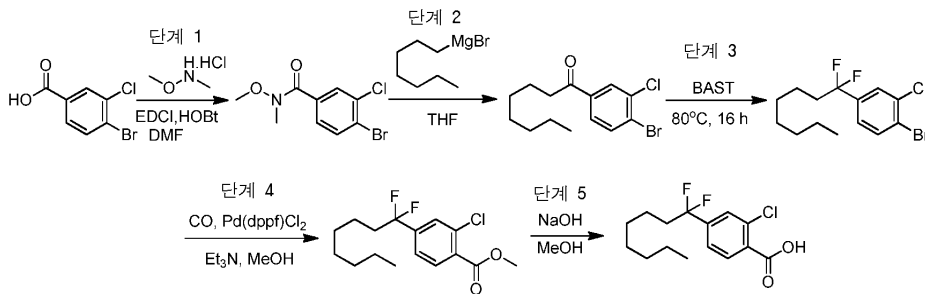
[2031]

화합물 315(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 0-60AB): $t_R = 0.830$ min/2 min, $[M + H]^+ = 822.3$.

[2032] 실시예 316: 화합물 412의 합성



[2033]



[2034]

[2035] 단계 1: N,N-디메틸포름아מיד(10 ml) 중의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드록로라이드 (1.15 g, 6.01 mmol), N,N-디소프로필에틸아민(2.48 ml, 15.03 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸(0.81 g, 6.01 mmol), 4-브로모-3-클로로벤조산(1.18 g, 5.01 mmol) 및 N,O-디메틸히드록실아민 히드록로라이드(0.98 g, 10.02 mmol)의 혼합물을 20℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응을 물(20 ml)로 켄칭시키고, EtOAc(25 ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 컬럼(석유 에테르 중의 30% EtOAc, Rf=0.3)에 의하여 정제하여 4-브로모-3-클로로-N-메톡시-N-메틸-벤즈아미드(1.38 g, 98.9% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[2036] 단계 2: 테트라히드로푸란(3 ml) 중의 헵틸마그네슘 브로마이드(2.37 ml, 2.37 mmol)의 용액에 4-브로모-3-클로로-N-메톡시-N-메틸-벤즈아미드(300.0 mg, 1.08 mmol)를 N₂ 하에서 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NH₄Cl(1 ml)로 켄칭시키고, EtOAc(10 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 1-(4-브로모-3-클로로-페닐)옥탄-1-온(310 mg, 90.6% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.75-7.60 (m, 2H), 2.90 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.70 (quint, J=7.3Hz, 2H), 1.45-1.20 (m, 8H), 0.87 (t, J=7.0Hz, 3H).

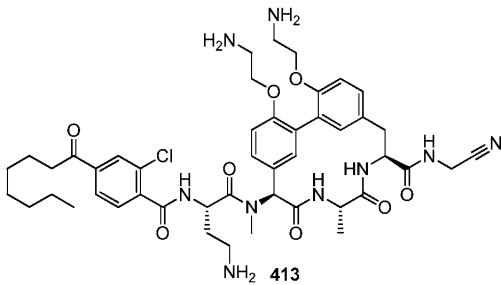
[2037] 단계 3: 테옥소-플루오르(R)(2.14 ml, 11.81 mmol) 중의 1-(4-브로모-3-클로로-페닐)옥탄-1-온(150.0 mg, 0.47 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 Na₂S₂O₃(3 ml) 및 수성 NaHCO₃(3 ml)으로 0℃에서 켄칭시키고, 석유 에테르(10 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 5% EtOAc, Rf=0.5)에 의하여 정제하여 1-브로모-2-클로로-4-(1,1-디플루오로옥틸)벤젠(54 mg, 33.7% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[2038] 단계 4: 메탄올(10 ml) 중의 1-브로모-2-클로로-4-(1,1-디플루오로옥틸)벤젠(50.0 mg, 0.15 mmol) 및 트리에틸아민(44.7 mg, 0.44 mmol)의 용액을 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드(10.8 mg, 0.01 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 CO(45 psi) 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼(석유 중의 10% 에틸 아세테이트)에 의하여 정제하여 메틸 2-클로로-4-(1,1-디플루오로옥틸)벤조에이트(30 mg, 63.9% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

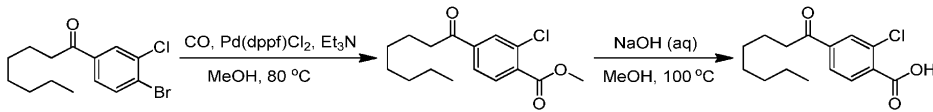
[2039] 단계 5: 메틸 2-클로로-4-(1,1-디플루오로옥틸)벤조에이트(30.0 mg, 0.09 mmol)를 상기 기재된 바와 같이(일반적인 방법 NaOH) 가수분해하여 미정제 2-클로로-4-(1,1-디플루오로옥틸)벤조산(25 mg, 87.2% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2040] 화합물 412(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.664 \text{ min}$, $[M+Na]^+ = 946.4$.

[2041] 실시예 317: 화합물 413의 합성



[2042]

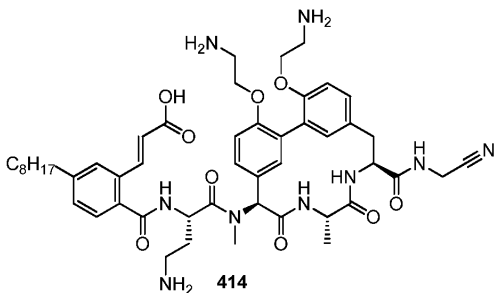


[2043]

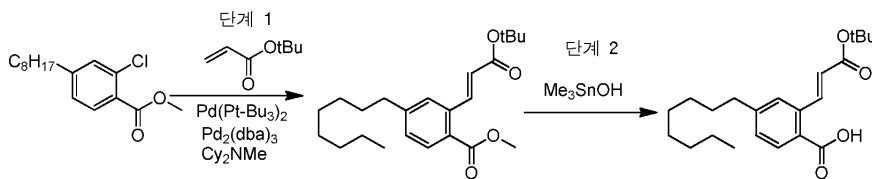
[2044] 1-(4-브로모-3-클로로-페닐)옥탄-1-온을 실시예 316에 기재하였다. 실시예 316에서의 방법(카르보닐화에 이어서 일반적인 방법 NaOH를 사용한 NaOH 에스테르 가수분해)을 사용하여 2-클로로-4-옥타노일벤조산을 합성하였다.

[2045] 화합물 413(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.745 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 902.7$.

[2046] 실시예 318: 화합물 414의 합성



[2047]



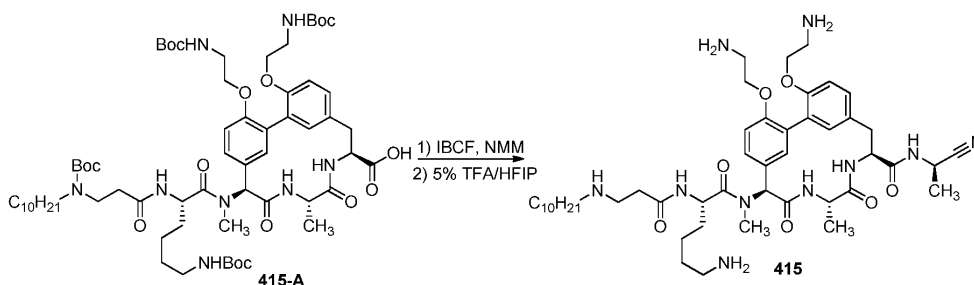
[2048]

[2049] 단계 1: 1,4-디옥산(2 ml) 중의 메틸 2-클로로-4-옥틸-벤조에이트(350.0 mg, 1.24 mmol)의 용액에 t-부틸 아크릴레이트(174.5 mg, 1.36 mmol), 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐(0)(9.5 mg, 0.02 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(34.0 mg, 0.04 mmol) 및 N,N-디시클로헥실메틸아민(265.9 mg, 1.36 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16 시간 동안 N_2 하에서 교반하고, 여과하였다. 여과액을 물(10 ml)로 희석하고, EtOAc(10 ml \times 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유에테르 중의 10% EtOAc, $R_f=0.7$)에 의하여 정제하여 메틸 2-[(E)-3-tert-부톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]-4-옥틸-벤조에이트(290 mg, 62.6% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.35 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.23 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.64 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.33-1.22 (m, 10H), 0.88 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H).

[2050] 단계 2: 1,2-디클로로에탄(2 ml) 중의 메틸 2-[(E)-3-tert-부톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]-4-옥틸-벤조에이트 (290.0 mg, 0.77 mmol)의 용액에 트리메틸주석 히드록시드(1400.2 mg, 7.74 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS (5-95AB/1.5min): $t_R = 1.158$ min, $[M+Na]^+$ 383.1은 36%의 DP 및 51%의 SM을 나타냈다. 혼합물을 0.1N KHSO₄(5 ml)로 희석하고, EtOAc(10 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 50% EtOAc, Rf=0.2)에 의하여 정제하여 2-[(E)-3-tert-부톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]-4-옥틸-벤조산(80 mg, 28.7% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[2051] 화합물 414(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.760$ min, $[M+H]^+ = 924.5$.

[2052] 실시예 319: 화합물 415의 합성



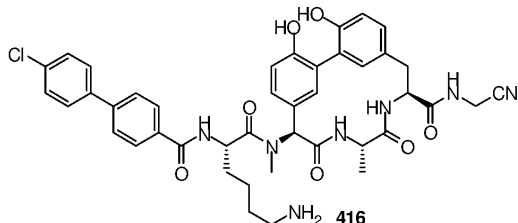
[2053]

[2054] 화합물 415-A는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다.

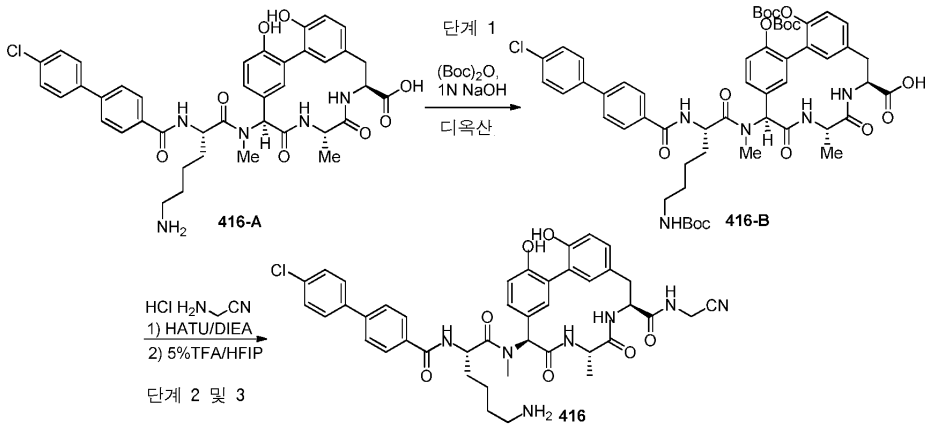
[2055] 화합물 415-A(57.6 mg, 0.05 mmol)를 무수 THF(2 ml) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 0°C로 얼음 배스 내에서 냉각하였다. 이소부틸 클로로포르메이트(10 μl, 0.075 mmol)에 이어서 N-메틸 모르폴린(16 μl, 0.15 mmol)을 N₂ 대기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 출발 물질을 소비한 후(TLC에 의하여 모니터링 함) THF(1.0 ml) 중의 (R)-2-아미노프로판나이트릴(7 mg, 0.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후(LCMS에 의하여 모니터링 함), 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액(1.0 ml)으로 퀀칭시켰다. 반응 혼합물을 염수(2 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세정하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에서 제거하였다.

[2056] 잔류물을 글로벌(global) Boc 탈보호(TFA/HFIP) 절차(실시예 7)에 대하여 처리한 후 표제 화합물(5.0 mg)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.718$, $[M + H]^+ = 891.6$; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.52 (brs, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.87 (brs, 1H), 6.83(brs, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.80-4.76 (m, 3H), 4.27-4.22 (m, 5H), 3.27-3.23 (m, 6H), 3.16-3.12 (m, 2H), 3.02 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.94 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.74 (brs, 2H), 1.87(brs, 2H) 1.71(m, 6H), 1.54 (d, J=8.0Hz, 3H), 1.38-1.31(m, 18H), 0.91-0.88(m, 3H).

[2057] 실시예 320: 화합물 416의 합성



[2058]



[2059]

[2060]

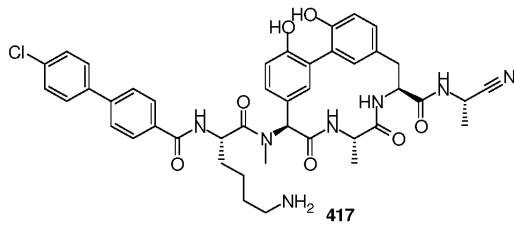
단계 1: 디옥산(20 ml) 중의 화합물 416-A(500 mg, 0.5 mmol)의 용액에 1M NaOH(10 ml, 10 mmol) 및 (Boc)₂O(1.2 ml, 5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 디옥산을 감압 하에서 제거하고, 혼합물을 1M HCl로 산성화하였다. 생성된 백색 페이스트 물질을 건조시켜 화합물 416-B(507 mg, 96%)를 얻었다. (C₅₅H₆₆ClN₅O₁₄)에 대한 MS (ESI): m/z 1056 (M + H)⁺.

[2061]

단계 2 및 3: 416(포름산 염)을 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.658, [M + H]⁺ = 794.0; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.50 (brs, 1H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 1 H), 6.94 (d, J=8.0Hz, 1 H), 6.91 (brs, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.72 (brs, 2H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.10-2.80 (m, 4H), 2.94 (s, 3 H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 4H), 1.37 (d, J=6.8Hz, 3 H).

[2062]

실시예 321: 화합물 417의 합성



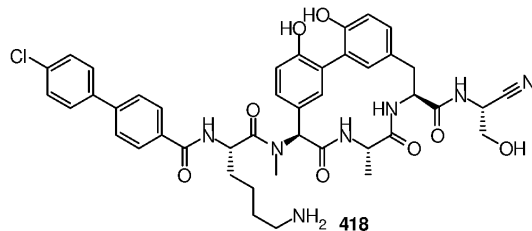
[2063]

[2064]

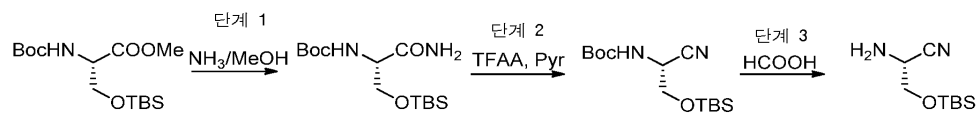
화합물 417(포름산 염)을 상기 기재된 방법을 사용하여 (S)-2-아미노프로판니트릴로부터 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.790, [M + H]⁺ = 808.7.

[2065]

실시예 322: 화합물 418의 합성



[2066]



[2067]

[2068]

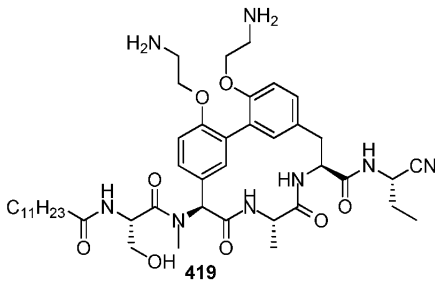
단계 1: (S)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판노에이트(1.0 g, 3

mmol)를 MeOH(50 ml) 중의 포화 NH₃ 용액에 첨가하고, 혼합물을 밀봉된 플라스크에서 18 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하여 (S)-tert-부틸 (1-아미노-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (950 mg, 99.5% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 (brs, 1H), 7.16 (brs, 1H), 6.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 3.76-3.63 (m, 2H), 1.42(s, 9H), 0.88(s, 9H), 0.06 (s, 6H).

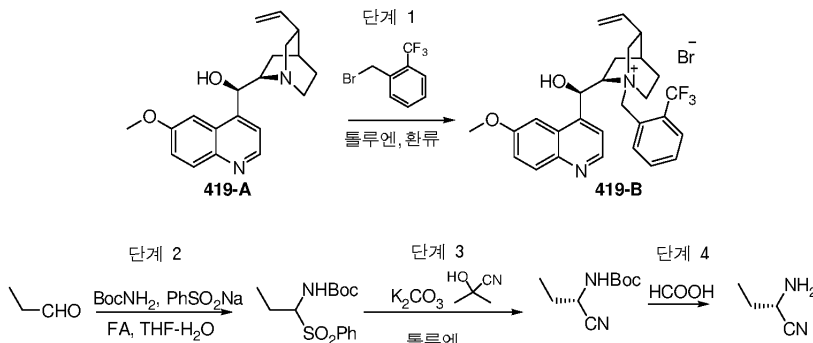
[2069] 단계 2 및 3: (S)-tert-부틸 (1-아미노-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트를 실시예 42(화합물 136)와 동일한 탈수 및 가수분해 조건으로 처리하였다.

[2070] 화합물 418(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.793, [M + H]⁺ = 824.5; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.51(brs, 1H), 7.87 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.85-4.79 (m, 2H), 4.70-4.55 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.09-2.90 (m, 2H), 2.95 (m, 3H), 2.00-1.93 (m, 3H), 1.75-1.58 (m, 5H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H).

[2071] 실시예 323: 화합물 419의 합성



[2072]



[2073]

[2074] 단계 1: 톨루엔(24 ml) 중의 화합물 419-A(2.6 g, 8.0 mmol) 및 1-(브로모메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤젠(2.5 g, 10.4 mmol)의 혼합물을 100℃에서 14 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 침전된 고체를 수집하고, 펜탄으로 세정하고, HPLC에 의하여 추가로 정제하여 화합물 419-B(1.2 g, 27% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[2075] THF(14 ml) 중의 t-부틸 카르바메이트(4.0 g, 34 mmol)의 용액에 소듐 벤젠술페네이트(5.6 g, 34 mmol), 프로피온알데히드(2.18 g, 37.6 mmol) 및 포름산(9.5 g, 205 mmol)을 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고, Hex/EtOAc=4:1 하에서 결정화시켜 tert-부틸 (1-(페닐술포닐)프로필)카르바메이트(5.0 g, 48.9% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95 AB, ESI): RT = 0.816, M+Na⁺ = 321.9

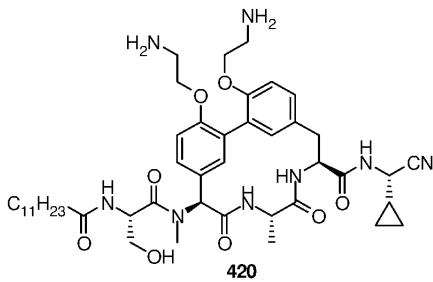
[2076] 톨루엔(100 ml) 중의 tert-부틸 (1-(페닐술포닐)프로필)카르바메이트(3.0 g, 10.0 mmol)의 용액에 화합물 419-B(565 mg, 1.0 mmol) 및 아세톤 시아노히드린(1.7 g, 20.0 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 -20℃로 냉각시킨 후, H₂O(7.0 ml) 중의 K₂CO₃(6.9 g, 50.0 mmol)을 한번에 첨가한 후, 생성된 혼합물을 동일한 온도에서 20 분 동안

안 격렬하게 교반한 후, 서서히 실온으로 교반하면서 가온시키고, 48 시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 5% NaHCO₃ 용액(60 ml)에 의하여 쉐킷시키고, EtOAc(100 ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 ml×3)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 의하여 정제하여 (S)-tert-부틸 (1-시아노프로필)카르바메이트(1.4 g, 76% 수율)를 담황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.87 (brs, 1H), 4.50 (brs, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.08 (t, J=7.6Hz, 3H).

[2077] (S)-tert-부틸 (1-시아노프로필)카르바메이트로부터 출발하여 상기 기재된 방법을 사용한 Boc 제거(FA) 절차로 (S)-2-아미노부탄니트릴(70 mg, 67% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[2078] 화합물 419(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): RT = 0.802, M+H⁺ = 835.5.

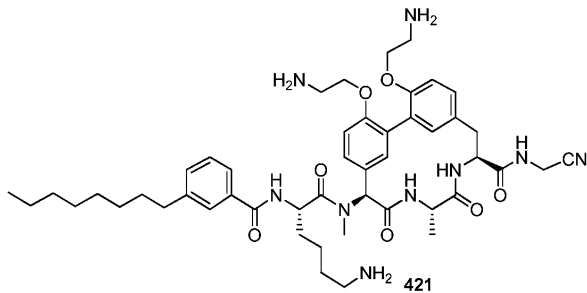
[2079] 실시예 324: 화합물 420의 합성



[2080]

[2081] 화합물 420(포름산 염)은 실시예 323(화합물 419)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): RT = 0.799, M+H⁺ = 847.5.

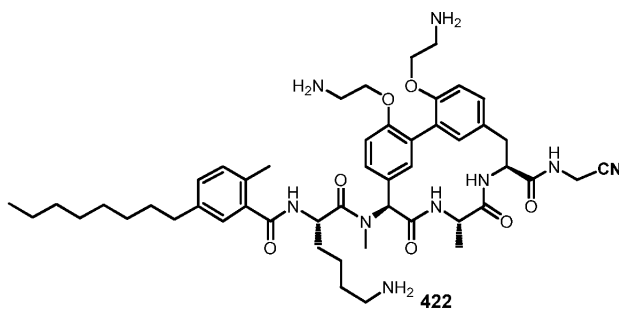
[2082] 실시예 325: 화합물 421의 합성



[2083]

[2084] 화합물 421(포름산 염)은 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: m/z = 882 [M + H]⁺.

[2085] 실시예 326: 화합물 422의 합성

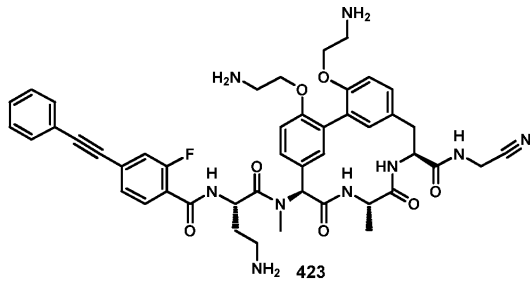


[2086]

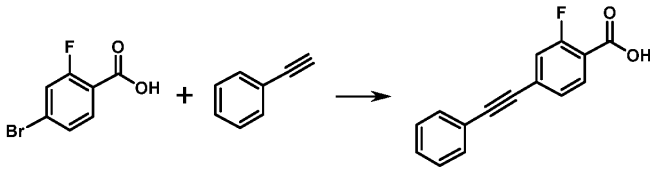
[2087] 화합물 422(포름산 염)는 실시예 90(화합물 184)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: m/z = 896 [M +

H]⁺.

[2088] 실시예 327: 화합물 423의 합성



[2089]



[2090]

[2091]

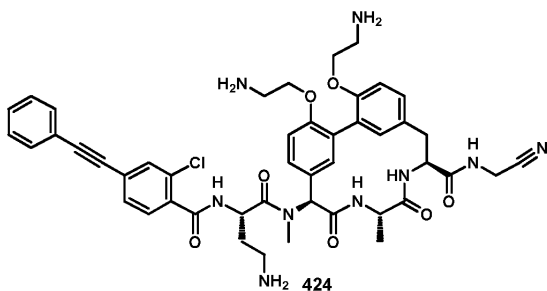
TEA(8 ml) 중의 4-브로모-2-플루오로-벤조산(250 mg, 1.14 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(120.18 mg, 0.17 mmol) 및 요오드화제1구리(32.61 mg, 0.17 mmol)의 혼합물을 N₂로 탈기시켰다. 에틸닐벤젠(349.74 mg, 3.42 mmol)을 첨가하고, 유리 바이알에 마개를 닫고, 오일 배쓰 내에서 60°C에서 밤새 가열하였다. 포화 NH₄Cl로 희석하고, iPrOAc로 세정하였다(2x). 수성층을 1N HCl로 산성화시키고, iPrOAc(2×30 ml)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시키고, 고 진공 하에서 건조시켜 271 mg(99%)의 2-플루오로-4-(2-페닐에틸닐)벤조산을 갈색 고체로서 얻었다. LC-MS: m/z = 241 [M + H]⁺.

[2092]

화합물 423(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: m/z = 860 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.89 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.71 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.40 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.68 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 5H), 7.23 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.73 (t, J=2.9Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 4.79-4.69 (m, 2H), 4.19 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.15-4.06 (m, 4H), 3.20 (d, J=15.8Hz, 1H), 3.03 (dd, J=9.6, 4.8Hz, 5H), 2.93 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.08 (d, J=5.7Hz, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.7Hz, 3H).

[2093]

실시예 328: 화합물 424의 합성

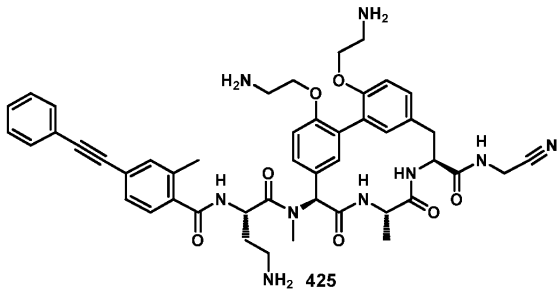


[2094]

[2095]

화합물 424(포름산 염)는 실시예 327(화합물 423)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.97 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.70 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.39 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.51-7.46 (m, 4H), 7.23 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.16 (d, J=1.7Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.76-6.72 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.99 (q, J=7.4Hz, 1H), 4.79-4.68 (m, 2H), 4.18 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.15-4.06 (m, 4H), 3.20 (d, J=16.8Hz, 1H), 3.00 (h, J=11.8, 9.8Hz, 9H), 2.83 (s, 3H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.7Hz, 3H).

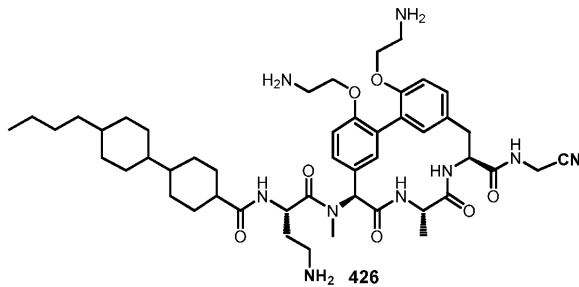
[2096] 실시예 329: 화합물 425의 합성



[2097]

[2098] 화합물 425(포름산 염)는 실시예 327(화합물 423)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.85 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.71 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.39 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 6H), 7.22 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.0Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.74 (dd, J=7.0, 2.1Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.95 (q, J=7.7Hz, 1H), 4.79-4.68 (m, 2H), 4.18 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.09 (dd, J=11.4, 5.7Hz, 4H), 3.19 (d, J=16.7Hz, 1H), 3.05-2.88 (m, 9H), 2.83 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.10-1.93 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.7Hz, 3H).

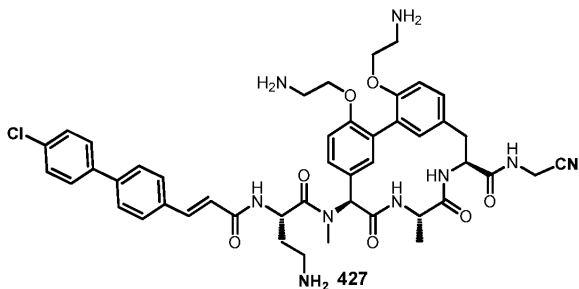
[2099] 실시예 330: 화합물 426의 합성



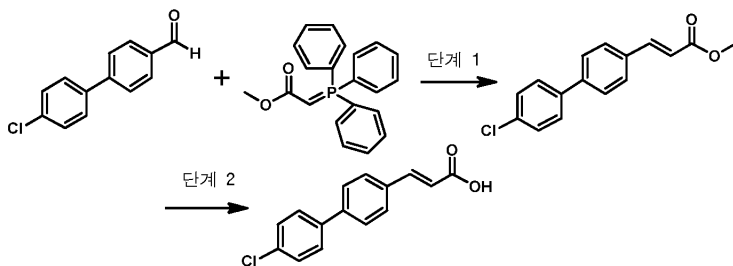
[2100]

[2101] 화합물 426(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: m/z = 886 [M + H]⁺.

[2102] 실시예 331: 화합물 427의 합성



[2103]



[2104]

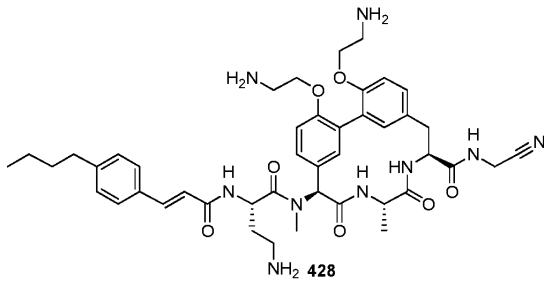
[2105] 단계 1: 아세토니트릴(12 ml) 중의 4-(4-클로로페닐)벤즈알데히드(1.0 g, 4.6 mmol) 및 메틸 2-(트리페닐-λ₅-포스파닐리덴)아세테이트(2.0 g, 6.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 0-30% iPrOAc/헵탄으로

용출시키는 ISCO, 24 g 컬럼으로 정제하여 1.18 g(94%)의 메틸 (E)-3-(4'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-일)아크릴레이트를 백색 고체로서 얻었다. LC-MS: $m/z = 273 [M + H]^+$.

[2106] 단계 2: 1,4-디옥산(16 ml) 및 물(4 ml) 중의 메틸 (E)-3-[4-(4-클로로페닐)페닐]프로프-2-에노에이트(1.18 g, 4.33 mmol) 및 LiOH(327 mg, 13.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 진공 하에서 농축시키고, 물 중에 현탁시키고, 1N HCl을 사용하여 pH-5로 산성화하였다. 백색 침전물을 여과에 의하여 수집하고, 물로 세정하고, 건조시켜 1.11 g(99%)의 (E)-3-(4'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-일)아크릴산을 회백색 고체로서 얻었다. LC-MS: $m/z = 259 [M + H]^+$.

[2107] 화합물 427(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 878 [M + H]^+$.

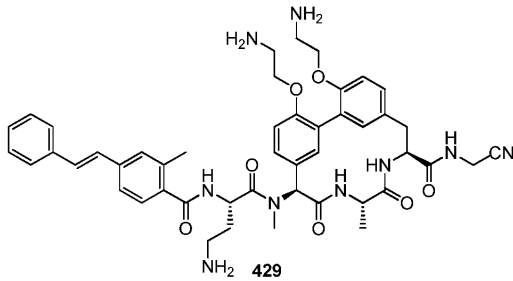
[2108] 실시예 332: 화합물 428의 합성



[2109]

[2110] 화합물 428(포름산 염)은 실시예 331(화합물 427)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 824 [M + H]^+$.

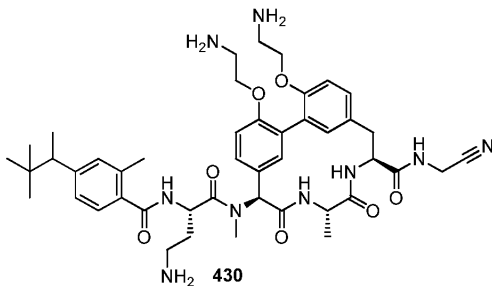
[2111] 실시예 333 화합물 429의 합성



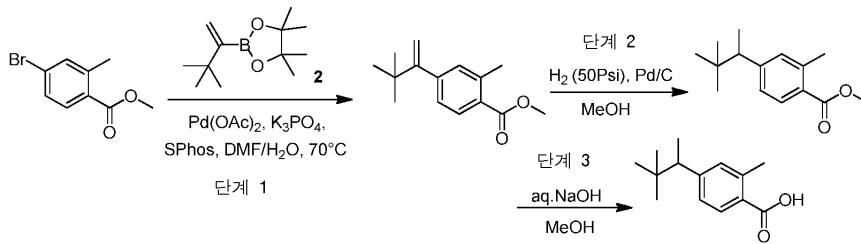
[2112]

[2113] 화합물 429(포름산 염)는 (E)-스티릴보론산을 스즈키 커플링에 사용한 것을 제외하고, 실시예 47(화합물 141)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.705 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 858.9$.

[2114] 실시예 334: 화합물 430의 합성



[2115]



[2116]

[2117]

단계 1: DMF(3 ml) 및 물(0.3 ml) 중의 아세트산팔라듐(II)(29.4 mg, 0.13 mmol), 2-(3,3-디메틸부트-1-엔-2-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(328.6 mg, 1.57 mmol), 인산칼륨, 3염기성(695.0 mg, 3.27 mmol) 및 SPhos(107.5 mg, 0.26 mmol)의 혼합물에 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트(300 mg, 1.31 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70°C에서 16 시간 동안 질소 하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 물(10 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(20 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 10% 에틸 아세테이트)에 의하여 정제하여 메틸 4-(3,3-디메틸부트-1-엔-2-일)-2-메틸벤조에이트(246 mg, 80.9% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[2118]

단계 2: 메탄올(15 ml) 중의 메틸 4-(3,3-디메틸부트-1-엔-2-일)-2-메틸벤조에이트(246 mg, 1.06 mmol) 및 10% 탄소상 팔라듐(56.3 mg, 0.05 mmol)의 혼합물을 15°C에서 H₂(50 psi) 하에서 16 시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과 제거하고, 용매를 증발시켜 메틸 4-(3,3-디메틸부탄-2-일)-2-메틸벤조에이트(220 mg, 88.7% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2119]

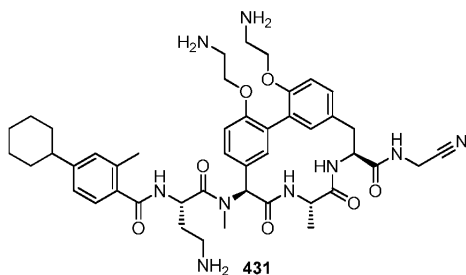
단계 3: 메틸 4-(3,3-디메틸부탄-2-일)-2-메틸벤조에이트(220.0 mg, 0.94 mmol)를 일반적인 방법 NaOH에 따라 가수분해시켜 4-(3,3-디메틸부탄-2-일)-2-메틸벤조산(190 mg, 91.9% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.90 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.06-6.93 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.51 (q, J=7.6Hz, 1H), 1.19 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.81 (s, 9H).

[2120]

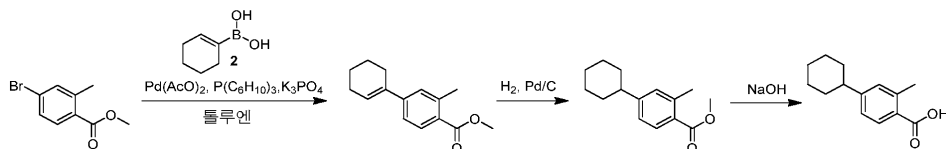
화합물 430(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): t_R = 0.721 min, [M + H]⁺ = 840.5.

[2121]

실시예 335: 화합물 431의 합성



[2122]



[2123]

[2124]

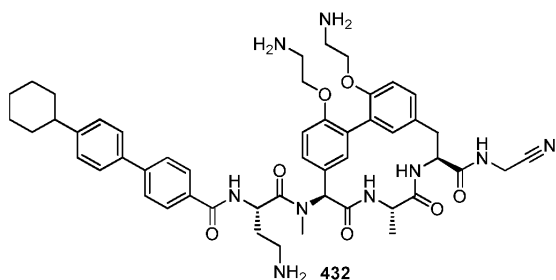
톨루엔(5 ml) 중의 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트(50.0 mg, 0.22 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드(16.0 mg, 0.02 mmol), 탄산칼륨(60.3 mg, 0.44 mmol) 및 1-시클로헥센-1-일 보론산(41.2 mg, 0.33 mmol)의 혼합물을 120°C에서 2 시간 동안 N₂ 하에서 교반하고, 건조 상태로 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(20 ml) 중에서 취하고, 물(20 ml×2) 및 염수(20 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 5% EtOAc, R_f=0.7)에 의하여 정제하여 메틸 4-(시클로헥센-1-일)-2-메틸벤조에이트(40 mg, 79.6% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88

(d, J=8.8Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.23-6.21 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.41-2.39 (m, 2H), 2.23-2.21 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H).

[2125] 4-시클로헥실-2-메틸벤조산은 일반적인 방법 수소화 및 NaOH를 사용하여 메틸 4-(시클로헥센-1-일)-2-메틸벤조에이트로부터 생성하였다.

[2126] 화합물 431(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 4-시클로헥실-2-메틸벤조산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.565$ min, $[M + H]^+ = 838.3$.

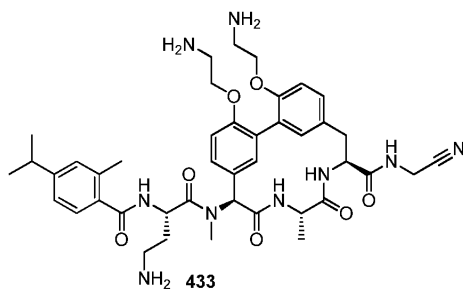
[2127] 실시예 336: 화합물 432의 합성



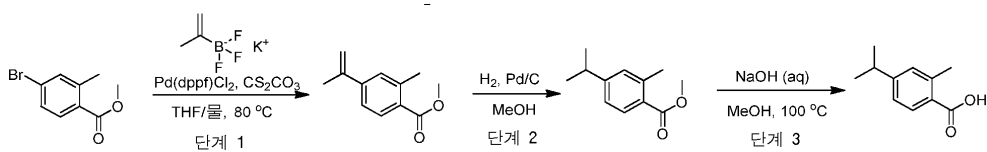
[2128]

[2129] 화합물 432(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 47(화합물 141)과 유사한 방법을 사용하여 메틸 4'-브로모-[1,1'-비페닐]-4-카르복실레이트 및 시클로헥스-1-엔-1-일보론산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.783$ min, $[M+H]^+ = 900.5$.

[2130] 실시예 337: 화합물 433의 합성



[2131]



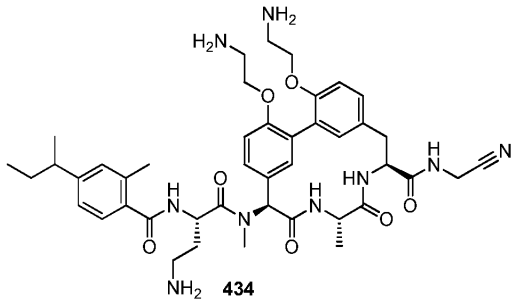
[2132]

[2133] 단계 1: 테트라히드로푸란(100 ml) 및 물(5 ml) 중의 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트(2.29 g, 10.0 mmol), 탄산세슘(6.51 g, 20.0 mmol), 포타슘 이소프로페닐트리플루오로보레이트(2.96 g, 20.0 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드(0.73 g, 1 mmol)의 혼합물을 80°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 반응을 건조 상태로 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(30 ml) 중에서 취하고, 물(20 ml×2) 및 염수(20 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 1% EtOAc)에 의하여 정제하여 메틸 2-메틸-4-(프로프-1-엔-2-일)벤조에이트(1.8 g, 94.6% 수율)를 얻었다.

[2134] 단계 2 및 3: 메틸 2-메틸-4-(프로프-1-엔-2-일)벤조에이트를 상기 기재한 바와 같이 수소화 및 가수분해시켜 4-이소프로필-2-메틸벤조산(340 mg, 96.5% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.28 (d, J=7.2Hz, 6H).

[2135] 화합물 433(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.657$ min, $[M + H]^+ = 798.5$.

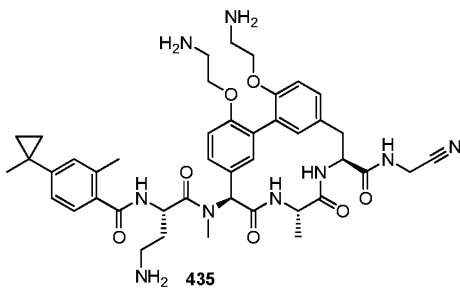
[2136] 실시예 338: 화합물 434의 합성



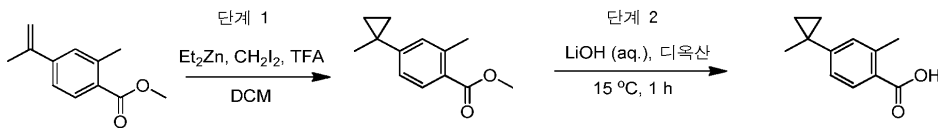
[2137]

[2138] 화합물 434(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 433에서의 동일한 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.694$ min, $[M + H]^+ = 812.5$.

[2139] 실시예 339: 화합물 435의 합성



[2140]



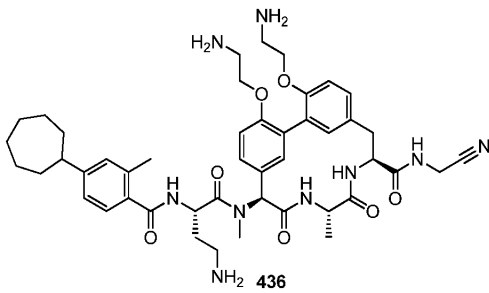
[2141]

[2142] 디클로로메탄(50 ml) 중의 메틸 2-메틸-4-(프로프-1-엔-2-일)벤조에이트(1.0 g, 5.26 mmol)의 용액에 디에틸아연(톨루엔 중의 1 M; 157.7 ml, 157.7 mmol)을 0°C에서 첨가한 후, 디클로로메탄(10 ml) 중의 디요오도메탄(6.35 ml, 78.85 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응을 20°C로 가온되도록 하고, 16 시간 동안 교반하고, 수성 NH₄Cl로 켄칭시키고, EtOAc(50 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 1% EtOAc, R_f=0.7)에 의하여 DP 및 STM의 혼합물로서 정제하고, 정제용 HPLC(아세토니트릴 67-77%/물 중의 0.1% TFA)에 의하여 분리하여 메틸 2-메틸-4-(1-메틸시클로프로필)벤조에이트(80 mg, 7.5% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

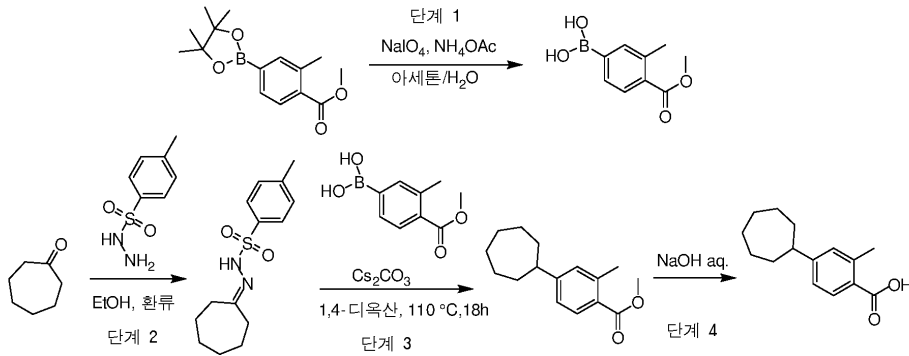
[2143] 메틸 2-메틸-4-(1-메틸시클로프로필)벤조에이트(80.0 mg, 0.39 mmol)를 통상적으로(일반적인 방법 NaOH) 가수분해시켜 2-메틸-4-(1-메틸시클로프로필)벤조산(70 mg, 93.9% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.85-0.75 (m, 2H).

[2144] 화합물 435(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.557$ min, $[M + H]^+ = 810.3$.

[2145] 실시예 340: 화합물 436의 합성



[2146]



[2147]

[2148] 단계 1: 아세톤(8 ml) 및 물(4 ml) 중의 메틸 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(400.0 mg, 1.45 mmol), 과요오드산나트륨(309.8 mg, 1.45 mmol) 및 아세트산암모늄(800.0 mg, 10.38 mmol)의 혼합물을 20°C에서 16 시간 동안 교반하고, 건조 상태로 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(20 ml) 중에서 취하고, 물(20 ml×2) 및 염수(20 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 33% 에틸 아세테이트)에 의하여 정제하여 (4-메톡시카르보닐-3-메틸-페닐)보론산(200 mg, 71.2% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

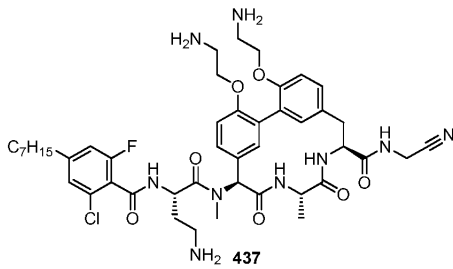
[2149] 단계 2: 에탄올(10 ml) 중의 용액 시클로헥타논(2000.0 mg, 17.83 mmol) 및 4-메틸벤젠술포닐리드(3,320 mg, 17.83 mmol)를 60°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응을 추가의 에탄올(10 ml)로 희석하고, 여과하였다. 여과액을 농축시켜 N-(시클로헥틸리덴아미노)-4-메틸-벤젠술포나미드(4000 mg, 80% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2150] 단계 3: 1,4-디옥산(5 ml) 중의 탄산세슘(313.8 mg, 0.96 mmol), (4-메톡시카르보닐-3-메틸-페닐)보론산(186.8 mg, 0.96 mmol) 및 N-(시클로헥틸리덴아미노)-4-메틸-벤젠술포나미드(180.0 mg, 0.64 mmol)의 혼합물을 110°C에서 16 시간 동안 N₂ 보호 하에서 교반하고, 건조 상태로 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(30 ml) 중에서 취하고, 물(30 ml×2) 및 염수(30 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 10% EtOAc, R_f=0.6)에 의하여 정제하여 메틸 4-시클로헥틸-2-메틸벤조에이트(80 mg, 50.6% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.976 min, [M + H]⁺ = 246.9.

[2151] 단계 4: 메틸 4-시클로헥틸-2-메틸벤조에이트를 상기 기재된 바와 같이(일반적인 방법 NaOH) 가수분해시켜 4-시클로헥틸-2-메틸벤조산을 얻었다.

[2152] 화합물 436(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.654 min, [M + H]⁺ = 852.4.

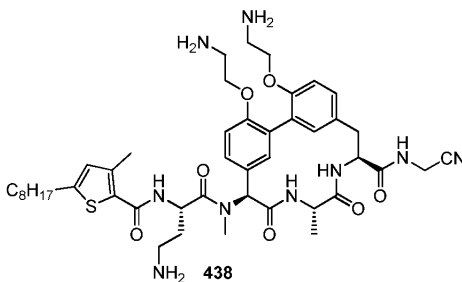
[2153] 실시예 341: 화합물 437의 합성



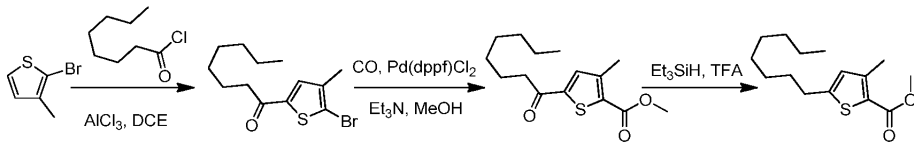
[2154]

[2155] 화합물 437(포름산 염)은 실시예 340(화합물 436) 및 실시예 195(화합물 290)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.625$ min, $[M+H]^+ = 892.4$.

[2156] 실시예 342A: 화합물 438의 합성



[2157]



[2158]

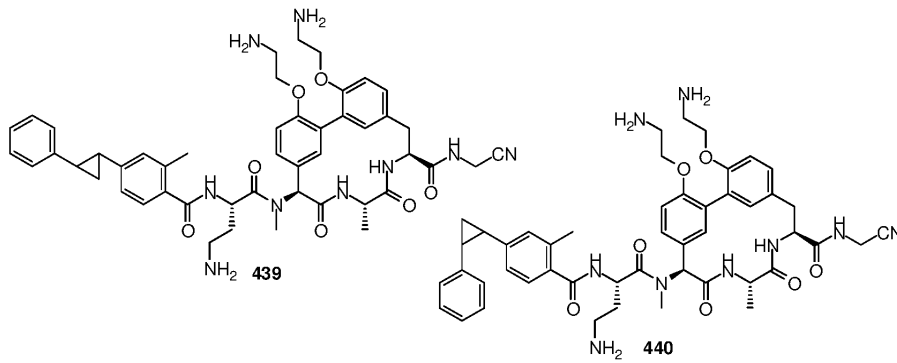
[2159] 단계 1: 1,2-디클로로에탄(3 ml) 중의 2-브로모-3-메틸-티오펜(226.7 mg, 1.28 mmol) 및 염화알루미늄(375.6 mg, 2.82 mmol)의 혼합물에 옥타노일 클로라이드(229.1 mg, 1.41 mmol)를 첨가하고, 20°C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS (5-95AB/1.5min): $RT = 0.991$ min, $[M+H]^+ 302.9$ 는 45%의 DP를 나타냈다. 혼합물을 얼음 상에 붓고, EtOAc(30 ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 5% EtOAc, $R_f=0.5$)에 의하여 정제하여 1-(5-브로모-4-메틸-2-티에닐)옥탄-1-온(160 mg, 41.2% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (s, 1H), 2.86 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.67 (quint, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.43-1.22 (m, 8H), 0.90 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

[2160] 단계 2: 메탄올(10 ml) 중의 1-(5-브로모-4-메틸-2-티에닐)옥탄-1-온(160.0 mg, 0.53 mmol) 및 트리에틸아민(0.22 ml, 1.58 mmol)의 용액을 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드(38.6 mg, 0.05 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 10 시간 동안 CO(45 psi) 하에서 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 중의 7% 에틸 아세테이트)에 의하여 정제하여 메틸 3-메틸-5-옥타노일-티오펜-2-카르복실레이트(120 mg, 80.5% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

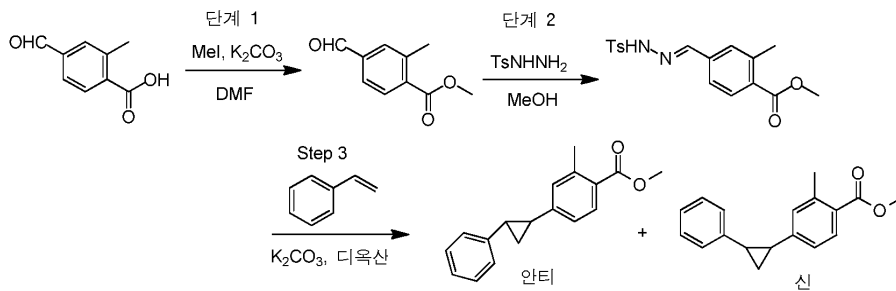
[2161] 단계 3: 2,2,2-트리플루오로아세트산(1 ml) 중의 메틸 3-메틸-5-옥타노일-티오펜-2-카르복실레이트(50.0 mg, 0.18 mmol)의 용액에 트리에틸실란(82.4 mg, 0.71 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 20°C에서 16 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 5% EtOAc, $R_f=0.6$)에 의하여 정제하여 메틸 3-메틸-5-옥틸-티오펜-2-카르복실레이트(38 mg, 80% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $RT = 1.180$ min, $[M+H]^+ = 269.1$.

[2162] 화합물 438(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.785$ min, $[M+H]^+ = 874.4$.

[2163] 실시예 342B: 화합물 439 및 화합물 440의 합성



[2164]



[2165]

[2166] 단계 1: N,N-디메틸포름아미드(5 ml) 중의 4-포르밀-2-메틸벤조산(450.0 mg, 2.74 mmol)의 용액에 30℃에서 K₂CO₃(1.13 g, 8.22 mmol) 및 요오도메탄(1.3 ml, 20.85 mmol)을 첨가하고, 10 시간 동안 교반하였다. 반응을 1N HCl(15 ml)으로 희석하고, EtOAc(50 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30 ml×3)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(석유 중의 5% EtOAc)에 의하여 정제하여 메틸 4-포르밀-2-메틸벤조에이트(400 mg, 81.9% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

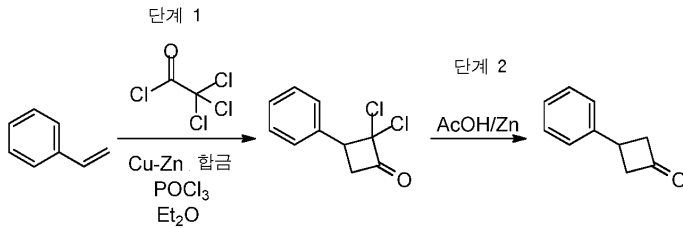
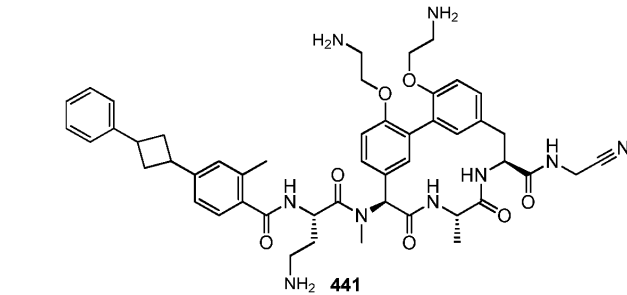
[2167] 단계 2: 메탄올(2 ml) 중의 토실 히드라지드(418.1 mg, 2.24 mmol)의 용액에 메틸 4-포르밀-2-메틸벤조에이트(400.0 mg, 2.24 mmol)를 60℃에서 적가하고, 60℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 미정제 메틸 2-메틸-4-((2-토실히드라조노)메틸)벤조에이트(580.0 mg)를 백색 고체로서 얻고, 이를 그 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2168] 단계 3: 디옥산(4 ml) 중의 메틸 2-메틸-4-((2-토실히드라조노)메틸)벤조에이트(580.0 mg, 1.67 mmol)의 용액에 스티렌(348.8 mg, 3.35 mmol) 및 탄산칼륨(347.1 mg, 2.51 mmol)을 첨가하였다. 반응을 물(10 ml)로 켄칭시키고, EtOAc(20 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(20 ml) 및 염수(20 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 우선 정제용 TLC(석유 에테르 중의 8% 에틸 아세테이트)에 의하여 정제한 후, 역상 크로마토그래피(물 중의 아세토니트릴 70-100/0.225% 포름산)에 의하여 정제하여 (±)-안티(anti)-메틸 2-메틸-4-(2-페닐시클로프로필)벤조에이트(91 mg, 20.4% 수율) 및 (±)-신(syn)-메틸 2-메틸-4-(2-페닐시클로프로필)벤조에이트(40 mg, 9% 수율)를 둘다 무색 오일로서 얻었다.

[2169] 화합물 439(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.715 min, [M+H]⁺ = 872.9.

[2170] 화합물 440(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.708 min, [M+H]⁺ = 872.6.

[2171] 실시예 343A: 화합물 441의 합성



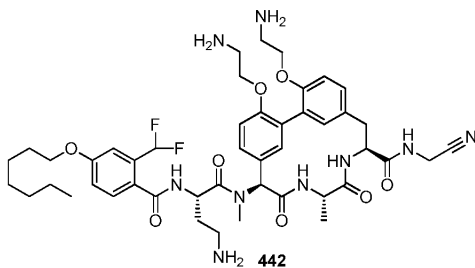
[2172]

[2173] 단계 1: 에테르(25 ml) 중의 트리클로로아세틸 클로라이드(9091.5 mg, 50 mmol) 및 옥시염화인(5.47 g, 35.67 mmol)의 용액을 에테르(50 ml) 중의 스티렌(2,603.8 mg, 25 mmol) 및 아연-구리 커플(couple)(4.9 g, 75 mmol)의 용액에 적가하였다. 생성된 용액을 50°C에서 2 시간 동안 교반한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 에테르(60 ml)로 세정하였다. 여과액에 헥산(200 ml)을 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 온화하게 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 미정제 2,2-디클로로-3-페닐-시클로부타논(4.2 g, 78.1% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46-7.39 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 2H), 4.25 (t, J=10.2Hz, 1H), 3.73 (dd, J=17.6, 10.4Hz, 1H), 3.55 (dd, J=17.6, 10.0Hz, 1H).

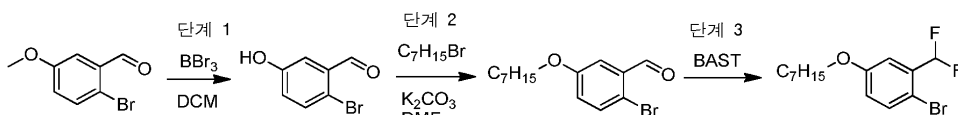
[2174] 단계 2: AcOH(50 ml, 19.53 mmol) 중의 2,2-디클로로-3-페닐-시클로부타논(4.2 g, 19.53 mmol)의 용액에 아연 더스트(5.11 g, 78.11 mmol)를 첨가하고, 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 ml)로 희석하고, 석유 에테르(50 ml×4)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NaHCO₃(30 ml×4) 및 염수(30 ml×3)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(석유 에테르 중의 5% EtOAc)에 의하여 정제하여 3-페닐시클로부타논(1.1 g, 38.5% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.25 (m, 5H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H).

[2175] 화합물 441(포름산 염)은 실시예 340(화합물 436)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.719 min, [M+H]⁺ = 886.5.

[2176] 실시예 343B: 화합물 442의 합성



[2177]



[2178]

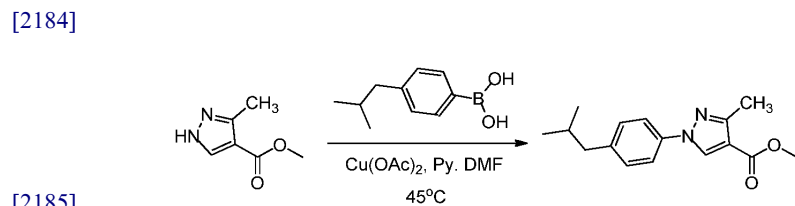
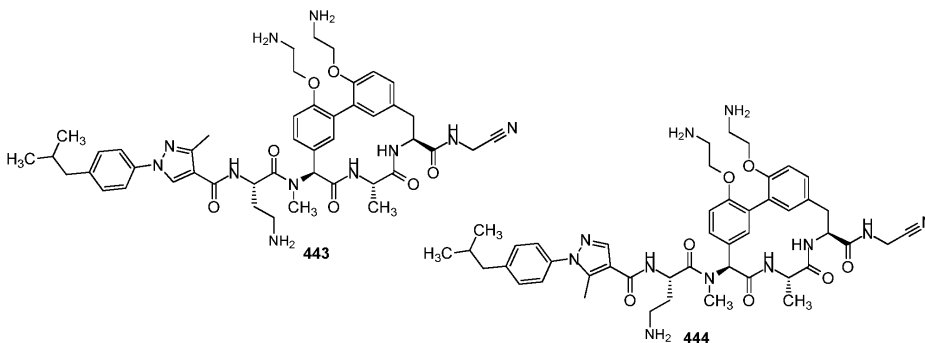
[2179] 단계 1: 디클로로메탄(10 ml) 중의 2-브로모-5-메톡시벤즈알데히드(2000.0 mg, 9.3 mmol)의 혼합물에 삼브롬화 붕소(DCM 중의 2M; 4.65 ml, 9.3 mmol)를 서서히 0°C에서 첨가하였다. 반응을 25°C로 가온시키고, 3 시간 동안 교반하였다. 반응을 물(10 ml)로 0°C에서 켜고, EtOAc(50 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50 ml×2) 및 염수(50 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르)에 의하여 정제하여 2-브로모-5-히드록시벤즈알데히드(1.7 g, 90.9% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[2180] 단계 2: N,N-디메틸포름아미드(3 ml) 중의 2-브로모-5-히드록시벤즈알데히드(100.0 mg, 0.50 mmol)의 용액에 1-브로모헵탄(267.3 mg, 1.49 mmol) 및 탄산칼륨(206.3 mg, 1.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 16 시간 동안 교반하고, 무수 상태로 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(50 ml) 중에서 취하고, 물(50 ml×2) 및 염수(50 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 10% EtOAc, Rf=0.3)에 의하여 정제하여 2-브로모-5-(헵틸옥시)벤즈알데히드(100 mg, 67.2% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.32 (s, 1H), 7.52 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.8, 3.2Hz, 1H), 3.99 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 8H), 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H).

[2181] 단계 3: 테옥소-플루오르(2.0 ml, 1 mmol) 중의 2-브로모-5-(헵틸옥시)벤즈알데히드(100.0 mg, 0.33 mmol)의 혼합물을 80°C에서 16 시간 동안 교반하고, 무수 상태로 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(50 ml) 중에서 취하고, 물(50 ml×2) 및 염수(50 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 5% EtOAc, Rf=0.3)에 의하여 정제하여 1-브로모-2-(디플루오로메틸)-4-(헵틸옥시)벤젠(80 mg, 74.5% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.15 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.00-6.70 (m, 2H), 3.94 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 8H), 0.88 (t, J=6.6Hz, 3H).

[2182] 화합물 442(포름산 염)는 실시예 170(화합물 265)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.781 min, [M+H]⁺ = 906.4.

[2183] 실시예 344: 화합물 443 및 화합물 444의 합성

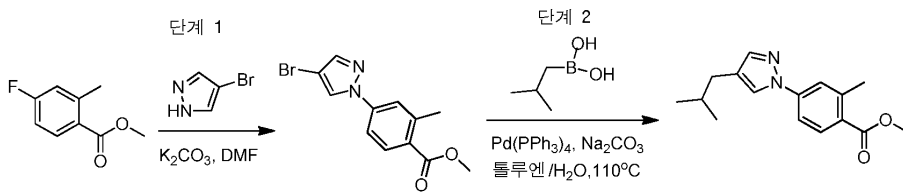
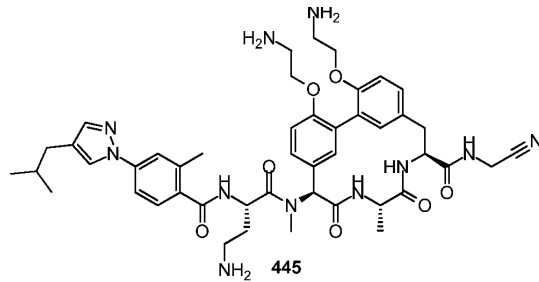


[2186] N,N-디메틸포름아미드(6 ml) 중의 메틸 3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트(250.0 mg, 1.78 mmol), 4-이소부틸 페닐 보론산(412.9 mg, 2.32 mmol), 피리딘(282.2 mg, 3.57 mmol) 및 아세트산구리(II)(486.0 mg, 2.68 mmol)의 혼합물을 25°C에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응을 EtOAc(120 ml)로 희석하고, 염수(50 ml×3)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 20% EtOAc, Rf=0.45)에 의하여 정제하여 메틸 1-(4-이소부틸페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트(350 mg, 72% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.996 min, [M+H]⁺ = 272.9.

[2187] 화합물 443 및 화합물 444(포름산 염)는 실시예 5 및 실시예 7에서의 방법을 사용하여 생성하였다. TFA 탈보호 이전에, 이성질체를 정제용 TLC 상에서 분리하였다. 화합물 443에 대한 데이터: LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R

= 0.726 min, $[M+H]^+$ = 878.5. 화합물 444에 대한 데이터: LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.720 min, $[M+H]^+$ = 878.5.

[2188] 실시예 345: 화합물 445의 합성



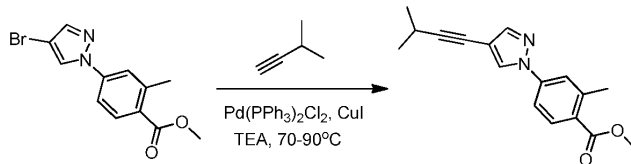
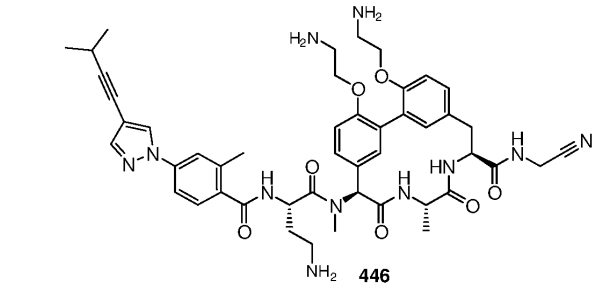
[2189]

[2190] 단계 1: N,N-디메틸포름아미드(20 ml) 중의 메틸 4-플루오로-2-메틸벤조에이트(300.0 mg, 1.78 mmol), 4-브로모-1H-피라졸(393.3 mg, 2.68 mmol) 및 탄산칼륨(739.7 mg, 5.35 mmol)의 혼합물을 70°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 ml)로 희석하고, EtOAc(100 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(50 ml×2) 및 염수(50 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 20% EtOAc, R_f=0.5)에 의하여 정제하여 메틸 4-(4-브로모피라졸-1-일)-2-메틸-벤조에이트(200 mg, 38% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.87 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

[2191] 단계 2: 톨루엔(5 ml) 및 물(1 ml) 중의 메틸 4-(4-브로모피라졸-1-일)-2-메틸-벤조에이트(200.0 mg, 0.68 mmol), 이소부틸 보론산(345.41 mg, 3.39 mmol), 탄산나트륨(359.1 mg, 3.39 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(783.1 mg, 0.68 mmol)의 혼합물을 110°C에서 12 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 정제용 TLC(석유 중의 30% EtOAc, R_f=0.7)에 의하여 정제하여 메틸 4-(4-이소부틸피라졸-1-일)-2-메틸-벤조에이트(40 mg, 21.7% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 1.010 min, $[M+H]^+$ = 272.9.

[2192] 화합물 445(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.585 min, $[M+H]^+$ = 878.5.

[2193] 실시예 346: 화합물 446의 합성

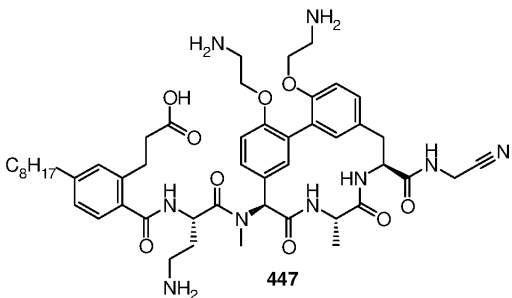


[2194]

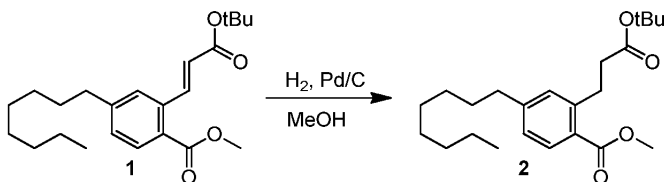
[2195] 트리에틸아민(4.19 ml, 30.03 mmol) 중의 메틸 4-(4-브로모피라졸-1-일)-2-메틸-벤조에이트(150.0 mg, 0.51 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(17.9 mg, 0.03 mmol), 3-메틸-1-부틴(103.9 mg, 1.52 mmol) 및 요오드화구리(I)(4.9 mg, 0.03 mmol)의 혼합물을 100°C에서 18 시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 반응을 물(10 ml)로 퀀칭시키고, 디클로로메탄(10 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(10 ml×2)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의하여 정제하여 메틸 2-메틸-4-[4-(3-메틸부트-1-이닐)피라졸-1-일]벤조에이트(35 mg, 24.4% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 1.014 min, [M+H]⁺ = 283.2.

[2196] 화합물 446(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.709 min, [M+H]⁺ = 888.6.

[2197] 실시예 347: 화합물 447의 합성



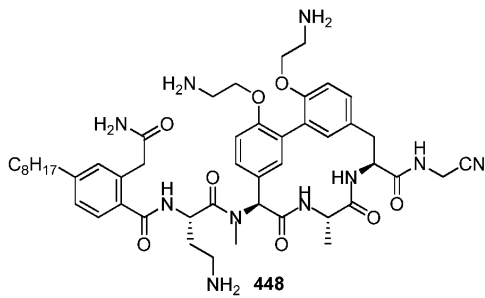
[2198]



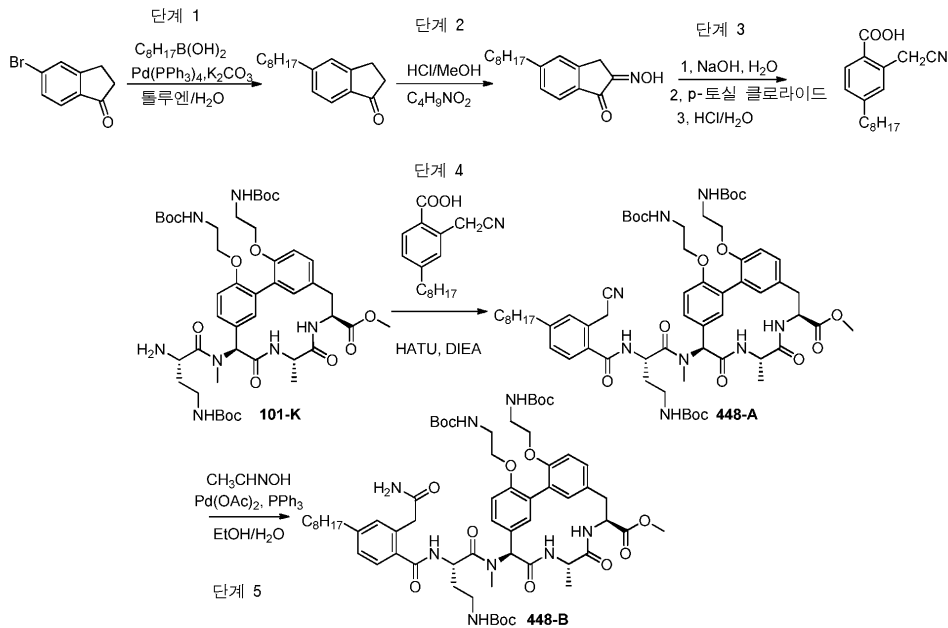
[2199]

[2200] 화합물 447(포름산 염)은 메틸 2-[(E)-3-tert-부톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]-4-옥틸-벤조에이트를 표준 수소화 조건(실시예 4)으로 처리하여 메틸 2-(3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)-4-옥틸벤조에이트를 얻은 것을 제외하고, 실시예 318(화합물 414)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): RT = 0.768 min, [M+H]⁺ = 926.6.

[2201] 실시예 348: 화합물 448의 합성



[2202]



[2203]

[2204]

단계 1: 툴루엔(15 ml) 및 H₂O(1 ml) 중의 5-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(1.0 g, 4.7 mmol), Pd(PPh₃)₄(274 mg, 0.24 mmol), K₂CO₃(1.3 g, 9.5 mmol) 및 옥틸보론산(1.1 g, 7.1 mmol)의 용액을 N₂ 하에서 100°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 EtOAc(100 ml)를 첨가하고, 염수(100 ml)에 의하여 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 5-옥틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(1.1 g, 95% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[2205]

단계 2: Et₂O(15 ml) 중의 5-옥틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(1.1 g, 4.5 mmol)의 용액에 4M HCl/MeOH(5 ml)를 첨가한 후, Et₂O(15 ml) 중의 1-니트로부탄 (511 mg, 5.0 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 후, 생성된 침전물을 수집하고, Et₂O로 세정하고, 건조시켜 2-(히드록시이미노)-5-옥틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(800 mg, 65% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.920, [M + H]⁺ = 274.0.

[2206]

단계 3: H₂O(10 ml) 중의 2-(히드록시이미노)-5-옥틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(800 mg, 2.9 mmol) 및 TsOH(725 mg, 3.8 mmol)의 용액을 50°C로 가열한 후, NaOH(468 mg, 11.7 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C로 또 다른 15 분 동안 추가로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 침전물을 혼합물로부터 제거하고, 여과액을 진한 HCl로 산성화하였다. 생성된 침전물을 수집하고, 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 2-(시아노메틸)-4-옥틸벤조산(700 mg, 87.5% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

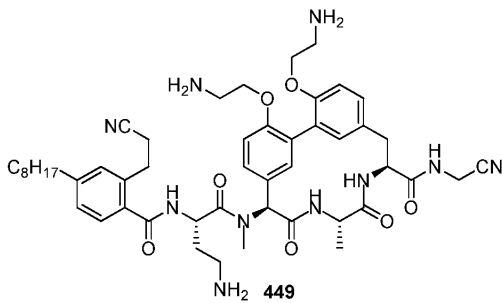
[2207]

단계 4: 통상의 amid 커플링(HATU/DIEA) 절차를 화합물 101-K(100 mg, 0.11 mmol) 및 2-(시아노메틸)-4-옥틸벤조산(39 mg, 0.14 mmol)에 적용하여 상기 기재된 방법을 사용하여 화합물 449-A(120 mg, 94% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

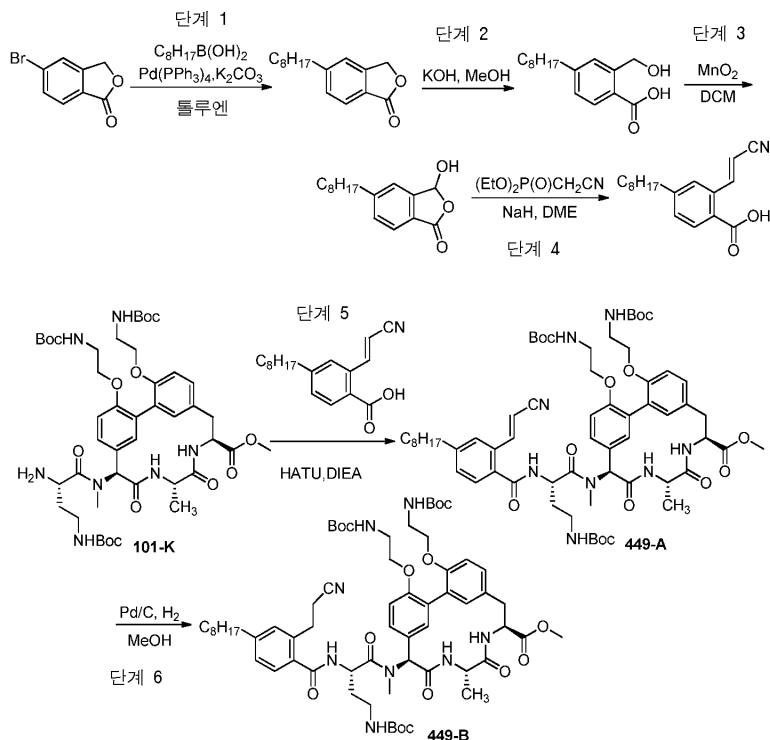
[2208] 단계 5: EtOH/H₂O(3.0 ml, v/v=4/1) 중의 화합물 449-A(120 mg, 0.10 mmol)의 용액에 아세트알독심(24 mg, 0.41 mmol), 촉매량의 Ph₃P(5.4 mg) 및 Pd(OAc)₂(0.5 mg)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에서 80°C에서 3 시간 동안 교반하였다. H₂O(15 ml)을 반응에 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(15 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 화합물 449-B(110 mg, 90.3% 수율)를 황색 고체로서 얻고, 이를 그 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.964, [M + H]⁺ = 1187.6.

[2209] 화합물 448(포름산 염)을 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.630, [M + H]⁺ = 911.6; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.47 (brs, 2H, HCOOH), 7.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 4H), 7.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.37(s, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.81-4.75 (m, 2H), 4.28-4.19 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.37-3.35(m, 1H), 3.27-3.10 (m, 7H), 2.94 (s, 3H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.43-1.23 (m, 13H), 0.89 (t, J=6.8Hz, 3H).

[2210] 실시예 349: 화합물 449의 합성



[2211]



[2212]

[2213] 단계 1: 톨루엔(40 ml) 중의 5-브로모이소벤조푸란-1(3H)-온(2.0 g, 9.4 mmol), K₂CO₃(3.9 g, 28.2 mmol), Pd(PPh₃)₄(1.1 g, 0.94 mmol) 및 옥틸보론산(3.0 g, 18.8 mmol)의 용액을 N₂ 하에서 100°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 EtOAc(100 ml)를 첨가하고, 염수(100 ml)에 의하여 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 5-옥틸이소벤조푸란-1(3H)-온

(1.26 g, 54% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[2214] 단계 2: MeOH(22 ml) 중의 5-옥틸이소벤조푸란-1(3H)-온(1.26 g, 5.1 mmol)의 용액에 KOH(430 mg, 7.7 mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하면서 70°C로 가열하고, 동일한 온도에서 6 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 물(20 ml) 중에 재용해시킨 후, pH=4로 1M KHSO₄ 용액에 의하여 산성화시켰다. 생성된 침전물을 수집하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 2-(히드록시메틸)-4-옥틸벤조산(852 mg, 63.1% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.977, M+Na⁺ = 287.9.

[2215] 단계 3: DCM(18 ml) 중의 2-(히드록시메틸)-4-옥틸벤조산(752 mg, 3.0 mmol)의 용액에 MnO₂(2.6 g, 30 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 그 후, 여과액을 농축시켜 3-히드록시-5-옥틸이소벤조푸란-1(3H)-온(565 mg, 71.7% 수율)을 황색 오일로서 얻고, 이를 그 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.982, [M + H]⁺ = 262.9.

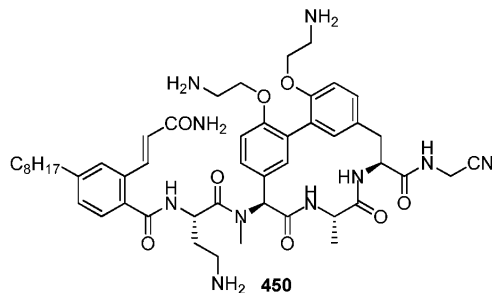
[2216] 단계 4: DME(11 ml) 중의 3-히드록시-5-옥틸이소벤조푸란-1(3H)-온(565 mg, 2.15 mmol) 및 디에틸-시아노메틸 포스포네이트(382 mg, 2.15 mmol)의 용액에 오일 중의 60% NaH(172 mg, 4.30 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(30 ml)로 킨칭시키고, EtOAc(30 ml×2)에 의하여 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의하여 정제하여 (E)-2-(2-시아노비닐)-4-옥틸벤조산(60 mg, 9.8% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, J=16Hz, 1H), 8.05 (d, J=8Hz, 1H), 7.34-7.31(m, 2H), 5.77 (d, J=16Hz, 1H), 2.67 (t, J=8.0Hz, 2H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 10H), 0.87 (t, J=6.8Hz, 3H).

[2217] 통상의 아미드 커플링(HATU) 절차를 화합물 101-K(150 mg, 0.16 mmol) 및 (E)-2-(2-시아노비닐)-4-옥틸벤조산(56 mg, 0.20 mmol)에 적용하여 화합물 449-A(152 mg, 78% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2218] MeOH(12 ml) 중의 화합물 449-A(122 mg, 0.10 mmol), 10% Pd/C(22 mg, 0.02 mmol)의 용액을 H₂ 하에서 실온에서 교반하였다. LCMS를 사용하여 반응이 니트릴의 과환원이 없다는 것을 확인하도록 모니터링하였다. LCMS가 반응 완료를 나타낸 후, 여과액을 농축시켜 화합물 449-B(116 mg, 94.9% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 1.139, [M + H]⁺ = 1183.8.

[2219] 화합물 449(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.769, [M + H]⁺ = 907.5.

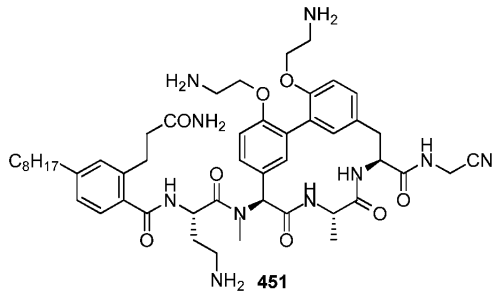
[2220] 실시예 350: 화합물 450의 합성



[2221]

[2222] 화합물 450(유리 염기)은 실시예 348(화합물 448)에서의 유사한 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.764, [M + H]⁺ = 923.5.

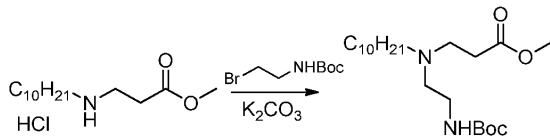
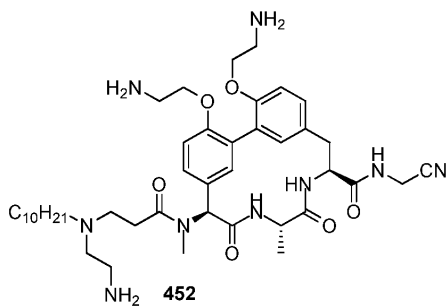
[2223] 실시예 351: 화합물 451의 합성



[2224]

[2225] 화합물 451(유리 염기)은 실시예 348(화합물 448)에서의 유사한 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.776$, $[M + H]^+ = 925.8$.

[2226] 실시예 352: 화합물 452의 합성

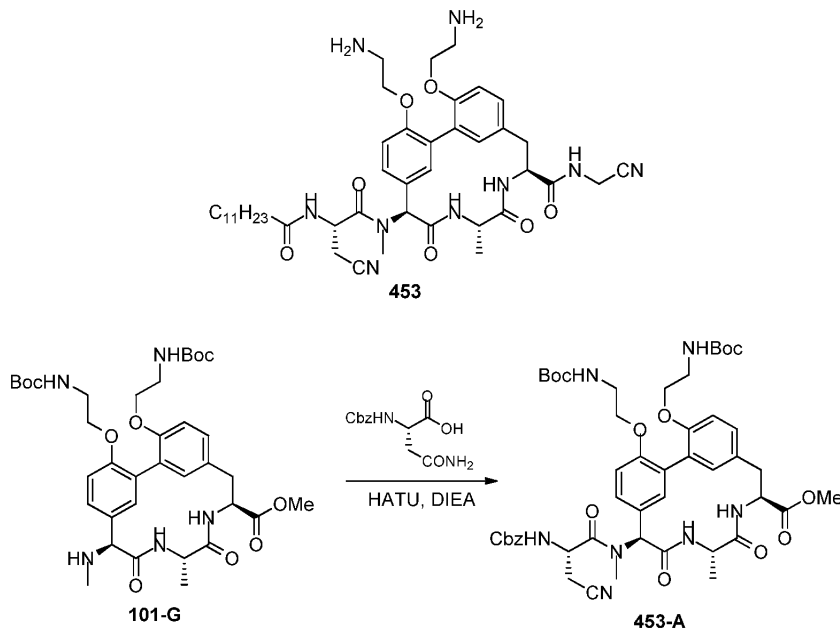


[2227]

[2228] DMF(3 ml) 중의 메틸 3-((테실아미노)프로파노에이트(380 mg, 1.36 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (560 mg, 4.07 mmol) 및 t-부틸 2-브로모에틸카르바메이트(300 mg, 1.36 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응에 H_2O (30 ml)을 첨가하고, EtOAc(30 ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 메틸 3-((2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)(테실아미노)프로파노에이트(166 mg, 31.6% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.874$, $[M + H]^+ = 387.3$.

[2229] 화합물 452(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.700$, $[M + H]^+ = 792.5$.

[2230] 실시예 353: 화합물 453의 합성

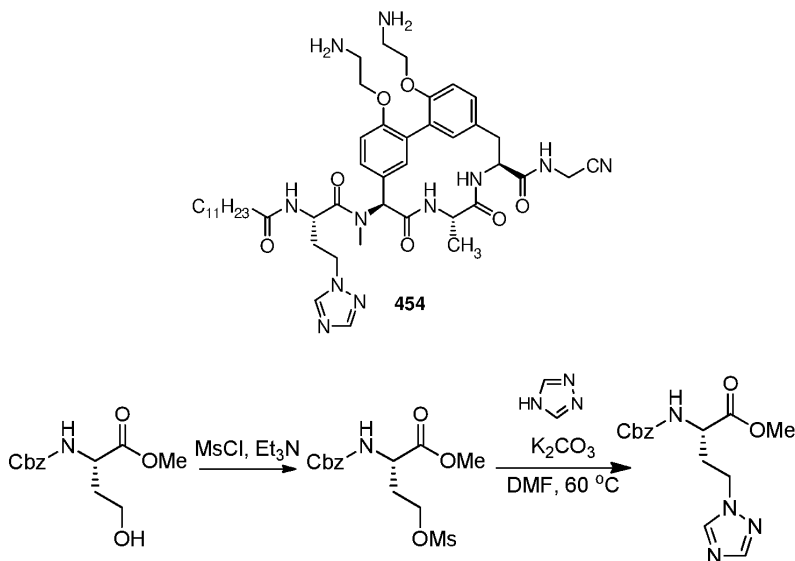


[2231]

[2232] DMF/DCM(20 ml, v/v=1:3) 중의 화합물 101-G(300 mg, 0.42 mmol), Cbz-Asn-OH(224 mg, 0.84 mmol), HATU(319 mg, 0.84 mmol), MgSO₄(252 mg, 2.1 mmol)의 혼합물에 DIEA(217 mg, 1.68 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 교반하면서 실온으로 가온시키고, 2 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 EtOAc(100 ml)에 의하여 취하고, 염수(50 ml×2)에 의하여 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC에 의하여 정제하여 화합물 453-A(100 mg, 25.2% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. 커플링 중에 아마이드의 탈수가 발생하였다.

[2233] 화합물 453(유리 염기)은 상기 기재된 방법을 사용하여 화합물 453-A로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.686, [M + H]⁺ = 816.2; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.27-7.24 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.87 (brs, 1H), 6.79 (brs, 1H), 6.21(s, 1H), 5.18-5.15 (m, 1H), 4.83-4.77 (m, 2H), 4.21-4.17 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.16-3.13 (m, 5H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.28-2.25 (m, 3H), 1.65-1.61 (m, 3H), 1.33-1.29 (m, 18H), 0.90 (t, J=6.4Hz, 3H).

[2234] 실시예 354: 화합물 454의 합성



[2235]

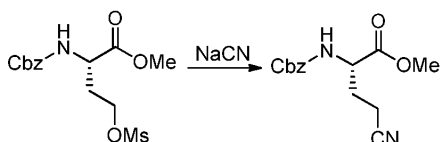
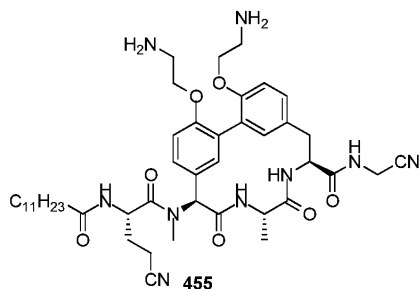
[2236] DCM(10 ml) 중의 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-히드록시부타노에이트(900 mg, 3.4 mmol) 및

Et₃N(0.94 ml, 6.8 mmol)의 용액에 MsCl(0.39 ml, 5.1 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응을 교반하면서 실온으로 가온시키고, 동일한 온도에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 pH를 포화 시트르산 용액으로 pH=5로 조절하고, DCM(30 ml×2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의하여 정제하여 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((메틸술포닐)옥시)부타노에이트(500 mg, 43% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.780, [M + H]⁺ = 345.9.

[2237] DMF(2 ml) 중의 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((메틸술포닐)옥시)부타노에이트(200 mg, 0.58 mmol), K₂CO₃(160 mg, 1.16 mmol), 1,2,4-트리아졸(80.0 mg, 1.16 mmol)의 용액을 60℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 물(10 ml)을 반응에 첨가한 후, EtOAc(20 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC에 의하여 정제하여 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부타노에이트(100 mg, 54.2% 수율)를 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.728, [M + H]⁺ = 318.9.

[2238] 화합물 454(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.672, [M + H]⁺ = 872.4; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.51 (s, 1H), 8.49 (brs, 2H, HCOOH), 7.97 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.86 (brs, 1H), 6.78 (brs, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.80-4.74 (m, 3H), 4.35 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.18 (brs, 6H), 3.16-3.13 (m, 5H), 2.71 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.26 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 3H), 1.34-1.28 (m, 17H), 0.89 (t, J=6.8Hz, 3H).

[2239] 실시예 355: 화합물 455의 합성

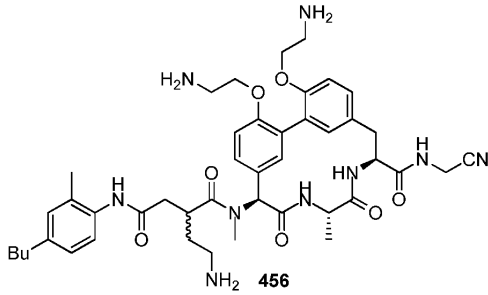


[2240]

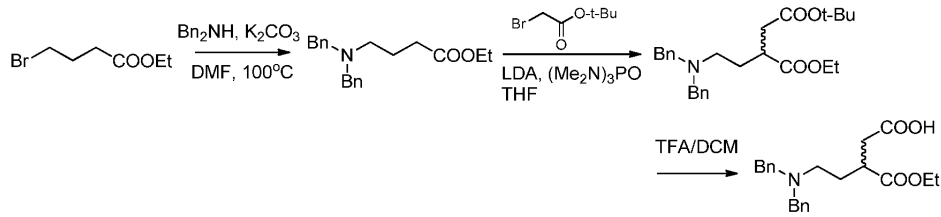
[2241] DMF(5 ml) 중의 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-히드록시부타노에이트(400 mg, 1.16 mmol)의 용액에 NaCN(62 mg, 1.27 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 교반하면서 75℃로 가온시키고, 동일한 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 EtOAc(40 ml)에 의하여 취하고, 염수(40 ml)에 의하여 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC에 의하여 정제하여 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-시아노부타노에이트(210 mg, 65.6% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.779, M+Na⁺ = 298.9.

[2242] 화합물 455(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.814, [M + H]⁺ = 830.4.

[2243] 실시예 356: 화합물 456의 합성



[2244]



[2245]

[2246]

단계 1: DMF(5 ml) 중의 Bn_2NH (1.0 g, 5.1 mmol) 및 에틸 4-브로모부타노에이트(1.0 g, 5.1 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (3.5 g, 25.6 mmol)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 100°C 에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 EtOAc(50 ml)를 첨가하고, 염수(50 ml×3)로 세정하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼 상에서 정제하여 에틸 4-(디벤질아미노)부타노에이트(520 mg, 32.6% 수율)를 얻은 오일로서 얻었다.

[2247]

단계 2: THF(40 ml) 중의 에틸 4-(디벤질아미노)부타노에이트(4.0 g, 12.8 mmol)의 용액에 THF 중의 2 N LDA(6.4 ml, 12.8 mmol)를 -78°C 에서 적가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 0.5 시간 동안 교반한 후, THF(40 ml) 중의 tert-부틸 2-브로모아세테이트(3.0 g, 15.4 mmol) 및 HMPA(2.3 g, 12.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3 시간 동안 -78°C 에서 교반하고, 반응을 교반하면서 실온으로 가온시키고, 또 다른 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 EtOAc(200 ml)를 첨가하고, 포화 NH_4Cl 및 염수(각각 200 ml)로 세정하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼 상에서 정제하여 4-tert-부틸 1-에틸 2-(2-(디벤질아미노)에틸)숙시네이트(800 mg, 14.6% 수율)를 얻은 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.21 (m, 10H), 4.05 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.61 (d, $J=16\text{Hz}$, 2H), 3.47 (d, $J=16\text{Hz}$, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 3H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.17 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

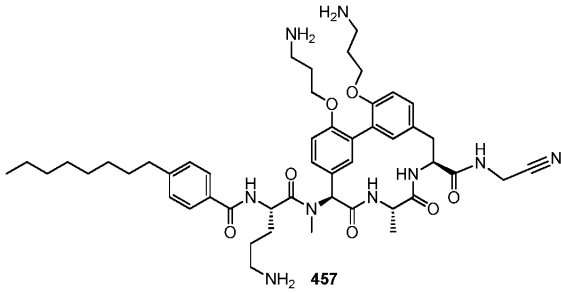
[2248]

단계 3: DCM 중의 TFA를 사용한 t-부틸 에스테르의 표준 산성 가수분해는 5-(디벤질아미노)-3-(에톡시카르보닐)펜탄산을 얻었다.

[2249]

화합물 456(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 부분입체이성질체의 혼합물로서 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.719$, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 826.5$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.39-7.21 (m, 3H), 7.14-7.03 (m, 4H), 6.89 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.25-4.19 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.21-2.97 (m, 9H), 2.84 (s, 3H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.63-1.35 (m, 6H), 1.22-1.17 (m, 1H), 0.96 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

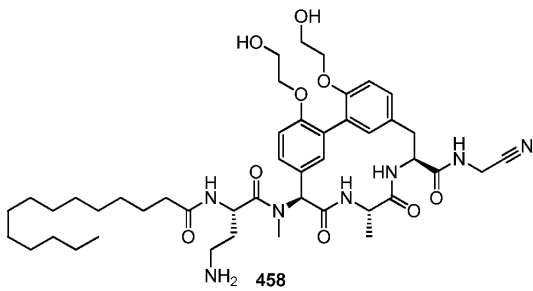
[2250] 실시예 357: 화합물 457의 합성



[2251]

[2252] 화합물 457(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 tert-부틸 (3-브로모프로필)카르바메이트를 사용하여 페놀 알킬화 단계에서 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.772 \text{ min}/1.5 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 896.6$.

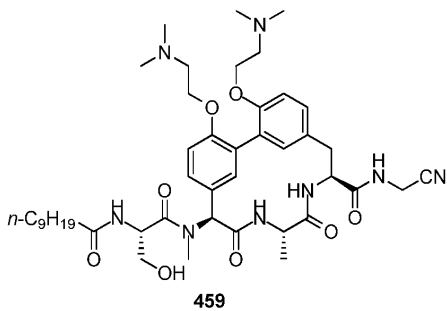
[2253] 실시예 358: 화합물 458의 합성



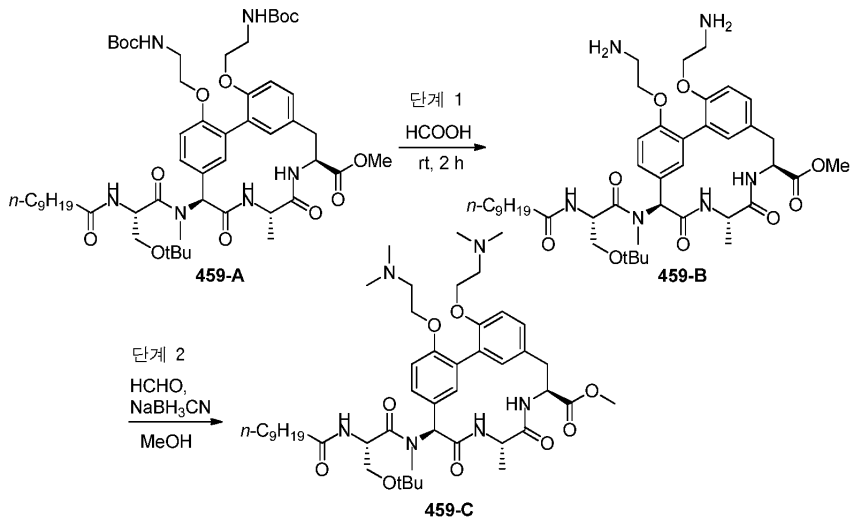
[2254]

[2255] 화합물 458(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 (2-브로모에톡시)(tert-부틸)디메틸실란을 페놀 알킬화 단계에서 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.723 \text{ min}/1.5 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 850.8$.

[2256] 실시예 359: 화합물 459의 합성



[2257]



[2258]

[2259]

화합물 459-A는 실시예 7에서의 방법을 사용하여 생성하였다.

[2260]

단계 1: 화합물 459-A(70 mg, 0.07 mmol)는 일반적인 방법 포름산에 따라 처리하여 화합물 459-B(40 mg, 67.4% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.678$, $[M + H]^+ = 811.2$.

[2261]

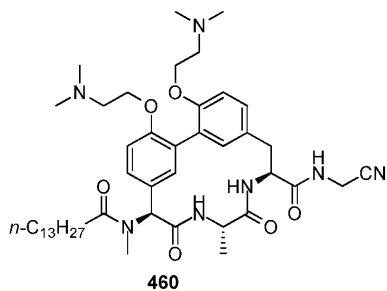
단계 2: MeOH(1 ml) 중의 화합물 459-B(40 mg, 0.05 mmol) 및 HCHO(28 mg, 0.93 mmol)의 교반된 용액에 Et₃N(14 mg, 0.14 mmol) 및 NaBH₃CN(59 mg, 0.93 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 정제용 TLC에 의하여 정제하여 화합물 459-C(20 mg, 49.4% 수율)를 담황색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.806$, $[M + H]^+ = 867.9$.

[2262]

화합물 459-C로부터 출발하여 화합물 459(포름산 염)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.639$, $[M + H]^+ = 835.3$.

[2263]

실시예 360: 화합물 460의 합성

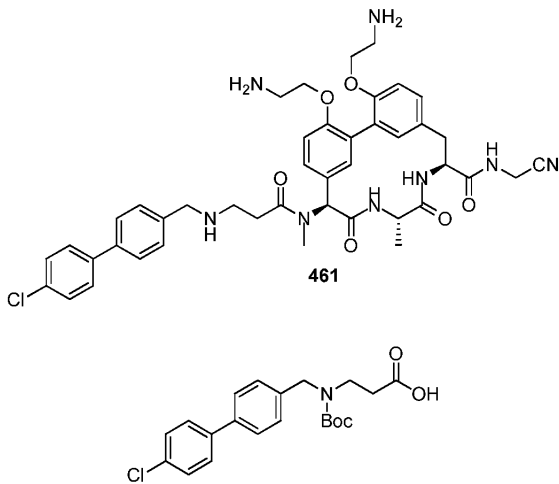


[2264]

[2265]

화합물 460(포름산 염)은 실시예 359(화합물 459)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.728$, $[M + H]^+ = 804.4$.

[2266] 실시예 361: 화합물 461의 합성

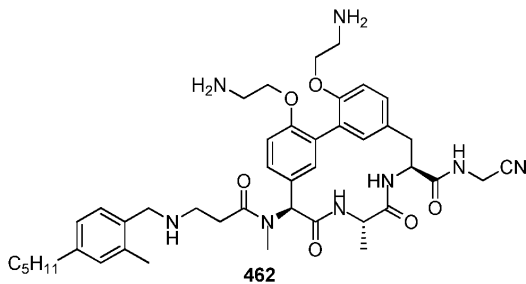


[2267]

[2268] 3-((Tert-부톡시카르보닐)((4'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)아미노)프로판산은 3-((tert-부톡시카르보닐)(테실아미노)프로판산(실시예 6)과 유사한 방식으로 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 1.015$, $[M+Na]^+ = 412.1$.

[2269] 화합물 461(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.586$, $[M + H]^+ = 809.3$.

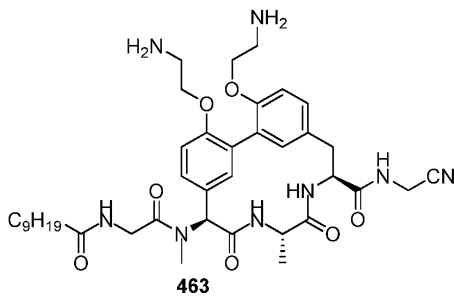
[2270] 실시예 362: 화합물 462의 합성



[2271]

[2272] 화합물 462(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.747$, $[M + H]^+ = 783.8$.

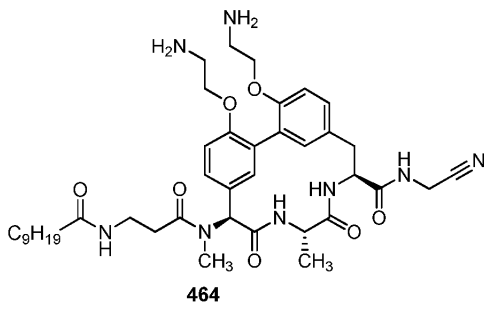
[2273] 실시예 363: 화합물 463의 합성



[2274]

[2275] 화합물 463(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 2-데칸아미도아세트산으로부터 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.601$, $[M + H]^+ = 749.5$.

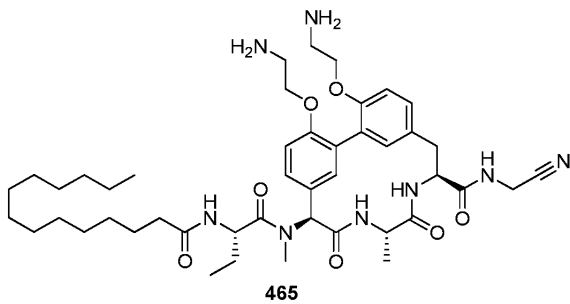
[2276] 실시예 364: 화합물 464의 합성



[2277]

[2278] 화합물 464(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 3-데칸아미도프로판산으로부터 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.619$, $[M + H]^+ = 763.3$.

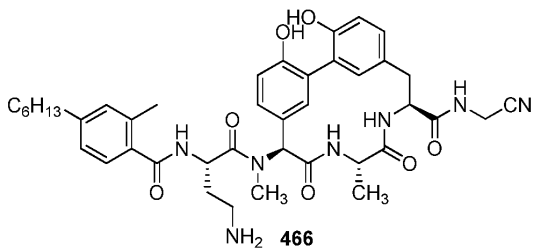
[2279] 실시예 365: 화합물 465의 합성



[2280]

[2281] 화합물 465(포름산 염)는 백색 고체로서 상기 기재된 방법을 사용하여 (S)-2-((벤질옥시)카르보닐)아미노)부탄산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.864$ min/1.5 min, $[M + H]^+ = 833.4$.

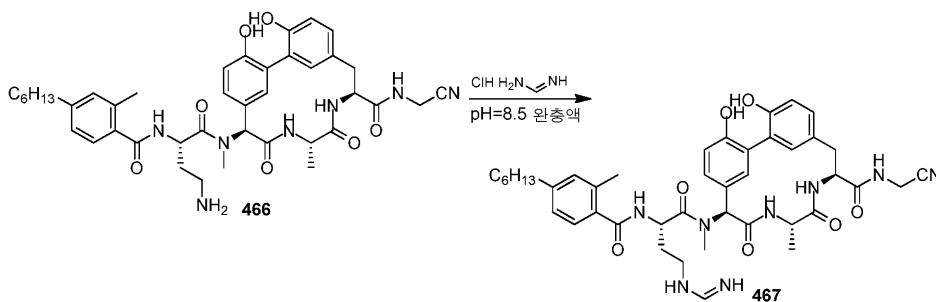
[2282] 실시예 366: 화합물 466의 합성



[2283]

[2284] 화합물 466(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.835$, $[M + H]^+ = 754.5$

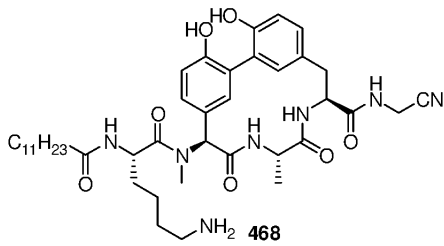
[2285] 실시예 367: 화합물 467의 합성



[2286]

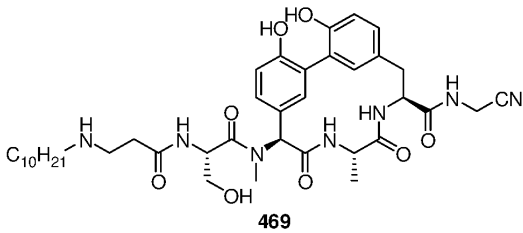
[2287] 1N NaH₂PO₃ 및 1N Na₂HPO₃을 함유하는 pH=7 완충액 중의 화합물 466(20 mg, 0.03 mmol)의 교반된 용액에 1N NaOH 용액을 pH=8.5가 될 때까지 적가한 후, 이미도-포름아미드 히드로클로라이드(43 mg, 0.53 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 2 시간 동안 교반하였다. MeOH(2 ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 여과 후, 여과액을 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의하여 정제하여 화합물 467(1.6 mg, 7.7% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.838, [M + H]⁺ = 781.4; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.55 (brs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.13-6.93 (m, 6H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.16-5.08 (m, 1H), 4.79-4.74 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.52-3.41 (m, 2H), 3.18-3.00 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.29-2.07 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.40-1.21 (m, 9H), 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H).

[2288] 실시예 368: 화합물 468의 합성



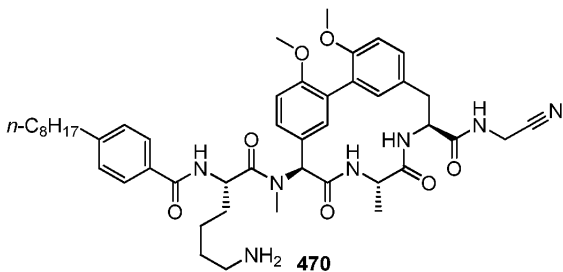
[2289] 화합물 468(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.842, [M + H]⁺ = 762.4.

[2291] 실시예 369: 화합물 469의 합성



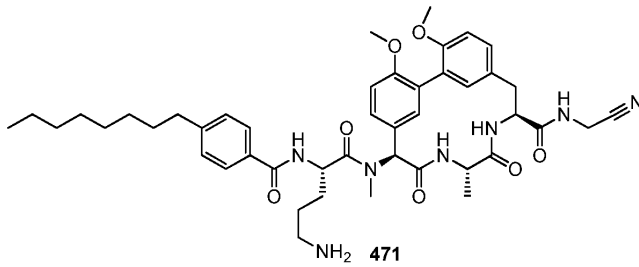
[2292] 화합물 469(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.671, [M + H]⁺ = 750.2.

[2294] 실시예 370 : 화합물 470의 합성



[2295] 화합물 470(포름산 염)은 백색 고체로서 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): t_R = 0.905 min/1.5 min, [M+H]⁺ = 825.0.

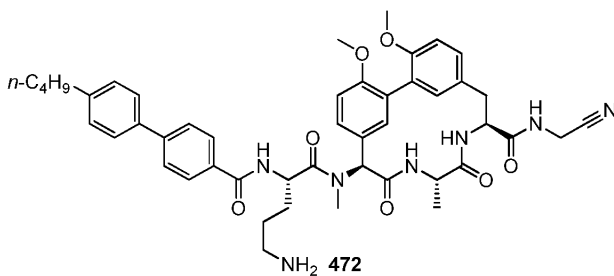
[2297] 실시예 371: 화합물 471의 합성



[2298]

[2299] 화합물 471(포름산 염)은 백색 고체로서 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.905 \text{ min}/1.5 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 810.5$.

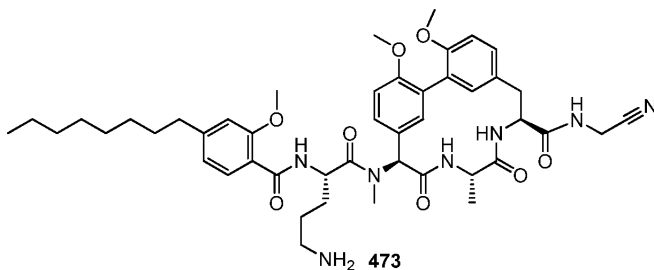
[2300] 실시예 372: 화합물 472의 합성



[2301]

[2302] 화합물 472(포름산 염)는 백색 고체로서 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.876 \text{ min}/1.5 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 831.6$.

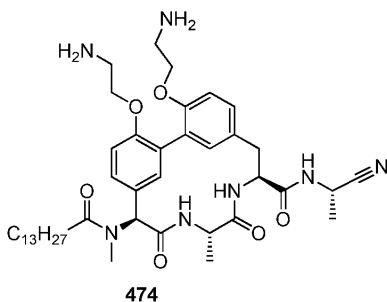
[2303] 실시예 373: 화합물 473의 합성



[2304]

[2305] 화합물 473(포름산 염)은 백색 고체로서 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.895 \text{ min}/1.5 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 840.6$.

[2306] 실시예 374: 화합물 474의 합성

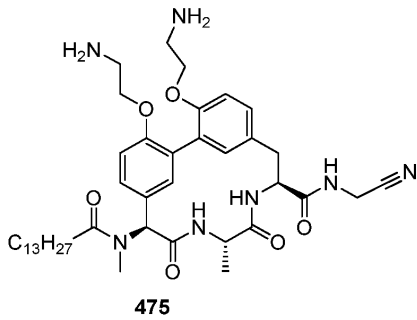


[2307]

[2308] 화합물 474(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.838 \text{ min}/1.5$

min, $[M+H]^+ = 762.5$.

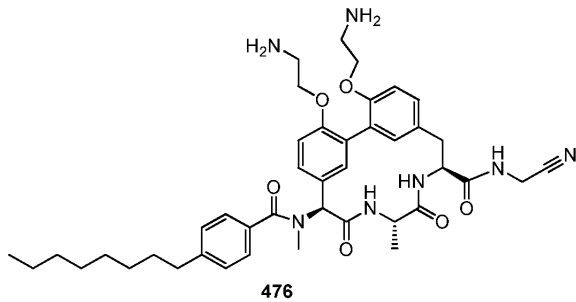
[2309] 실시예 375: 화합물 475의 합성



[2310]

[2311] 화합물 475(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.848$ min/1.5 min, $[M+H]^+ = 748.5$.

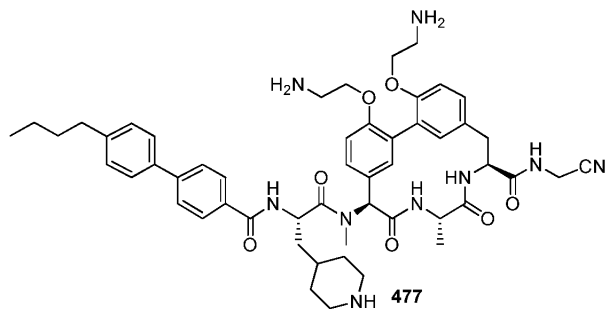
[2312] 실시예 376: 화합물 476의 합성



[2313]

[2314] 화합물 476(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.821$ min/1.5 min, $[M+H]^+ = 754.5$.

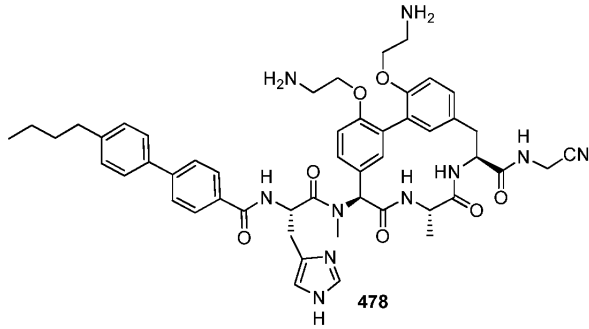
[2315] 실시예 377: 화합물 477의 합성



[2316]

[2317] 화합물 477(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-(1-(tert-부톡시 카르보닐)피페리딘-4-일)프로판산으로부터 생성하였다. LC-MS: $m/z = 928$ $[M + H]^+$.

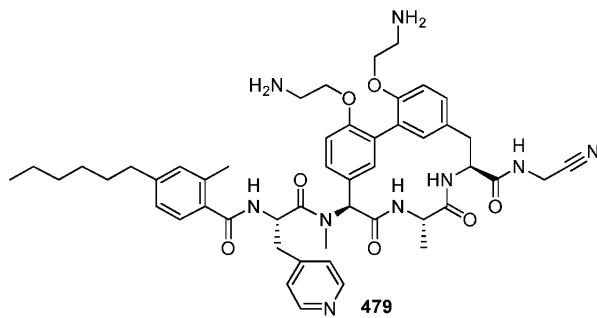
[2318] 실시예 378: 화합물 478의 합성



[2319]

[2320] 화합물 478(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)프로판산으로부터 생성하였다. LC-MS: $m/z = 911 [M + H]^+$.

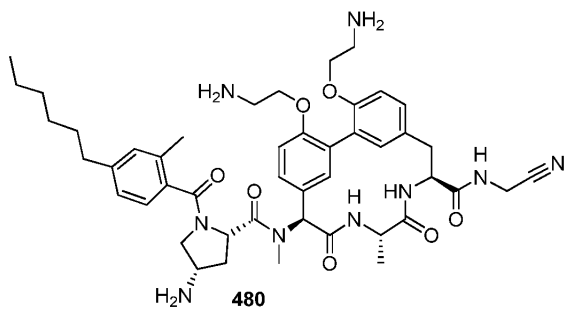
[2321] 실시예 379: 화합물 479의 합성



[2322]

[2323] 화합물 479(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-(피리딘-4-일)프로판산으로부터 생성하였다. LC-MS: $m/z = 888 [M + H]^+$.

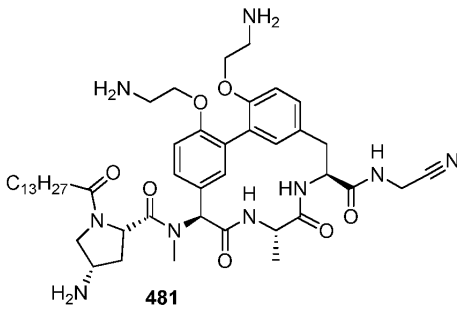
[2324] 실시예 380: 화합물 480의 합성



[2325]

[2326] 화합물 480(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 (2S,4S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피롤리딘-2-카르복실산으로부터 생성하였다. LC-MS: $m/z = 852 [M + H]^+$.

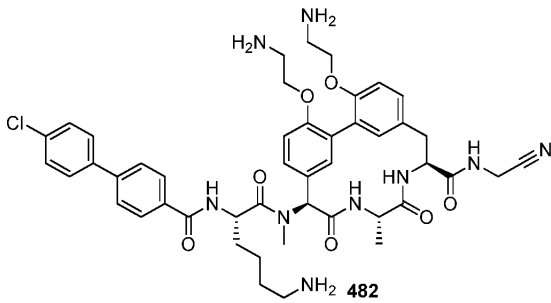
[2327] 실시예 381: 화합물 481의 합성



[2328]

[2329] 화합물 481(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 (2S,4S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피롤리딘-2-카르복실산으로부터 생성하였다. LC-MS: $m/z = 860 [M + H]^+$.

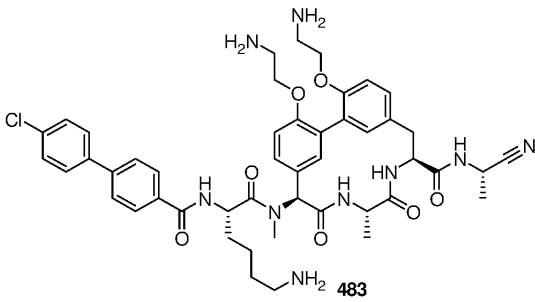
[2330] 실시예 382: 화합물 482의 합성



[2331]

[2332] 화합물 482(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (ESI): $[M + H]^+ = 880.4$.

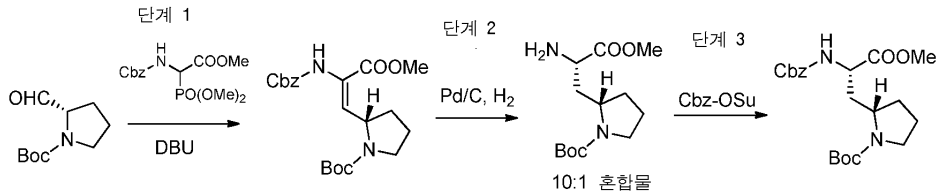
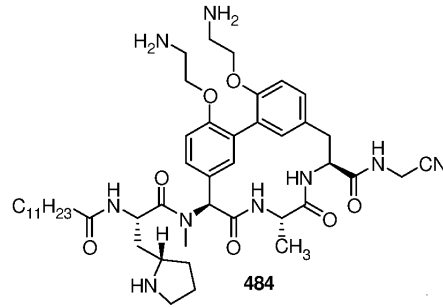
[2333] 실시예 383: 화합물 483의 합성



[2334]

[2335] 화합물 483(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (ESI): $[M + H]^+ = 894.4$.

[2336] 실시예 384: 화합물 484의 합성



[2337]

[2338]

DCM(5 ml) 중의 메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(디메톡시포스포릴)아세테이트(1.0 g, 3.0 mmol) 및 DBU(0.35 ml)의 용액을 0°C에서 20 분 동안 교반한 후, DCM(5 ml) 중의 (S)-tert-부틸 2-포르밀피롤리딘-1-카르복실레이트(500 mg, 2.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 그 후, 생성된 혼합물을 교반하면서 실온으로 가온시키고, 20 시간 동안 동일한 온도에서 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 (S,E)-tert-부틸 2-(2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-메톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트(700 mg, 69% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.801$, $M+Na^+ = 427.0$

[2339]

MeOH(10 ml) 중의 (S,E)-tert-부틸 2-(2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-메톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트(500 mg, 1.24 mmol) 및 10% Pd/C(132 mg, 0.12 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 H₂(15 psi) 하에서 교반하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 HPLC(10mM NH₄HCO₃-ACN, 30%-50%)에 의하여 정제하여 (S)-tert-부틸 2-((S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-메톡시-3-옥소프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트(200 mg, 60% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. 광학 순도는 SFC에 의하여 확인하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.639$, $[M + H]^+ = 272.9$.

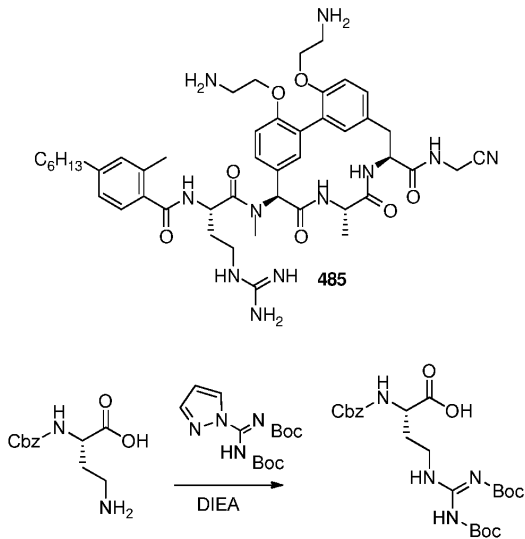
[2340]

DCM(10 ml) 중의 (S)-tert-부틸 2-((S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-메톡시-3-옥소프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트(900 mg, 3.3 mmol)의 용액에 Et₃N(501 mg, 5.0 mmol)을 첨가한 후, DCM(25 ml) 중의 Cbz-OSu(820 mg, 3.3 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 실리카-겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 (S)-tert-부틸 2-((S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-메톡시-3-옥소프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트(900 mg, 67% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[2341]

화합물 484(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.780$, $[M + H]^+ = 860.4$; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.50 (brs, 3H, HCOOH), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.79 (brs, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.35-4.14 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.63-3.48 (m, 1H), 3.26-3.04 (m, 5H), 2.85 (s, 3H), 2.40-1.94 (m, 8H), 1.86-1.56 (m, 4H), 1.47-1.19 (m, 20H), 0.92 (t, J=6.4Hz, 3H).

[2342] 실시예 385: 화합물 485의 합성

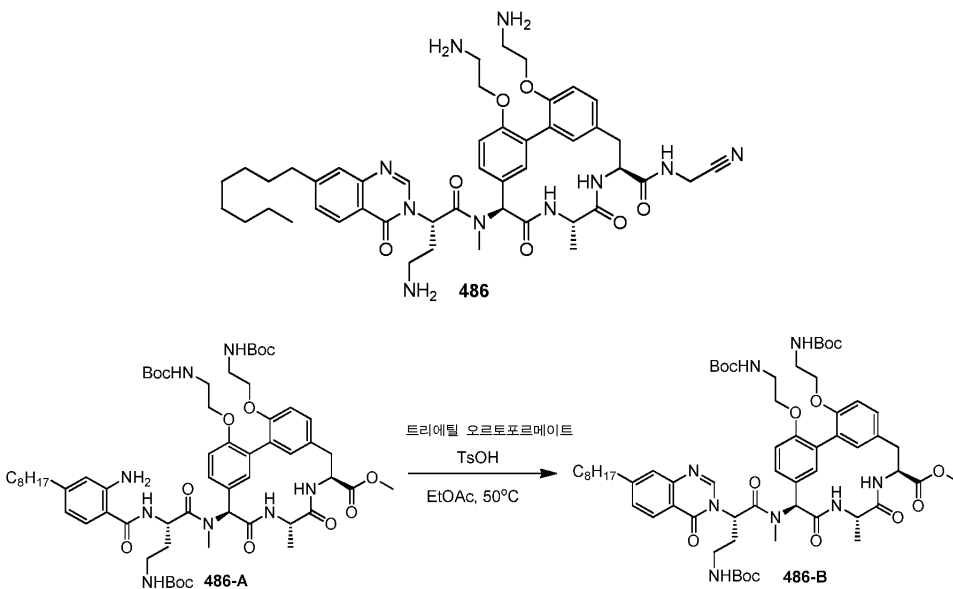


[2343]

[2344] DMF(5 ml) 중의 (S)-4-아미노-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부탄산(200 mg, 0.8 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 (((tert-부톡시카르보닐)아미노)(1H-피라졸-1-일)메틸렌)카르바메이트(492 mg, 1.6 mmol) 및 DIEA(205 mg, 1.6 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 컬럼에 의하여 정제하여 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(2,3-비스(tert-부톡시카르보닐)구아니디노)부탄산(220 mg, 56.1% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.894$, $[M + H]^+ = 495.1$.

[2345] 화합물 485(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.757$, $[M + H]^+ = 882.4$.

[2346] 실시예 386: 화합물 486의 합성



[2347]

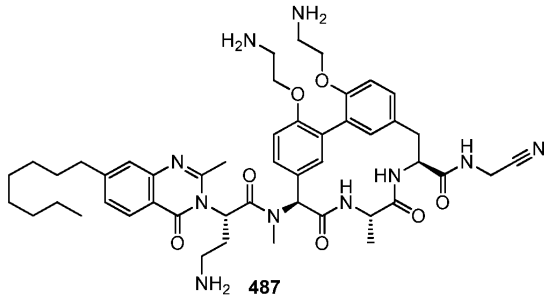
[2348] 화합물 486-A는 화합물 223(실시예 129)의 제조에서 중간체이다.

[2349] 에틸 아세테이트(5 ml) 중의 화합물 486-A(100.0 mg, 0.09 mmol), 트리에틸오르토포르메이트(14.2 mg, 0.10 mmol) 및 p-톨루엔술폰산(1.5 mg, 0.01 mmol)의 혼합물을 50°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 TLC(디클로로메탄 중의 7% 메탄올, $R_f=0.5$)에 의하여 정제하여 화합물 486-A(70 mg, 69.4% 수율)를

백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 1.139$ min, $[M + H]^+ = 1156.0$.

[2350] 화합물 486(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.759$ min, $[M + H]^+ = 879.9$.

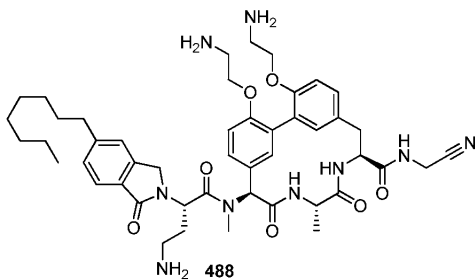
[2351] 실시예 387: 화합물 487의 합성



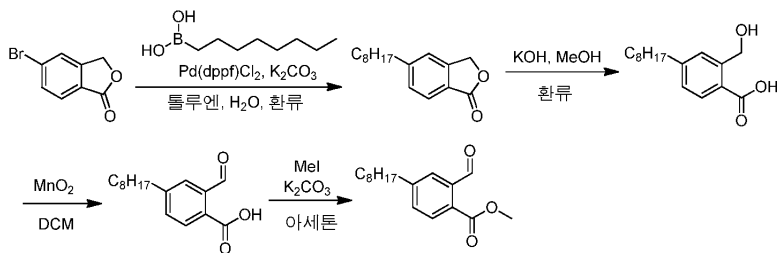
[2352]

[2353] 화합물 487(포름산 염)은 트리에틸 오르토아세테이트를 고리화 단계에서 사용한 것을 제외하고, 백색 고체로서 실시예 386(화합물 486)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.760$ min, $[M + H]^+ = 893.5$.

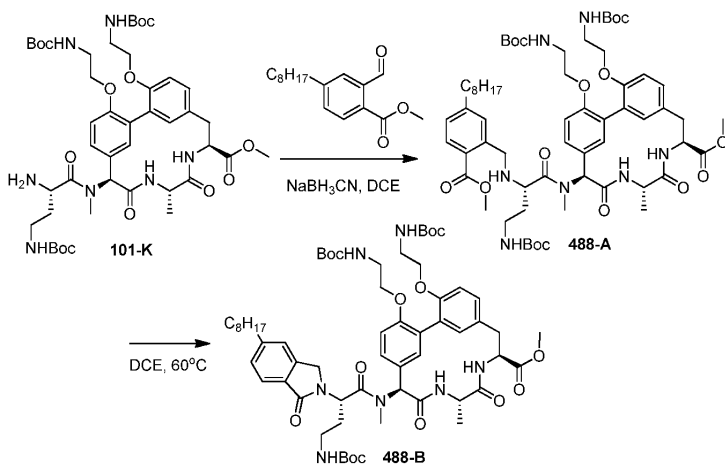
[2354] 실시예 388: 화합물 488의 합성



[2355]



[2356]



[2357]

[2358] 메탄올(8.5 ml) 및 물(1.5 ml) 중의 5-옥틸-3H-이소벤조푸란-1-온(200.0 mg, 0.81 mmol)의 용액에 수산화칼륨(68.33 mg, 1.22 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(20 ml) 중에서 취하고, 물(20 ml×2) 및 염수(20 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 미정제 2-(히드록시메틸)-4-옥틸-벤조산(200 mg, 93.2% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2359] 디클로로메탄(5 ml) 중의 2-(히드록시메틸)-4-옥틸-벤조산(189.9 mg, 0.72 mmol), 이산화망간(187.4 mg, 2.16 mmol)의 혼합물을 20℃에서 16 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 5% 메탄올, Rf=0.4)에 의하여 정제하여 2-포르밀-4-옥틸-벤조산(150 mg, 79.6% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

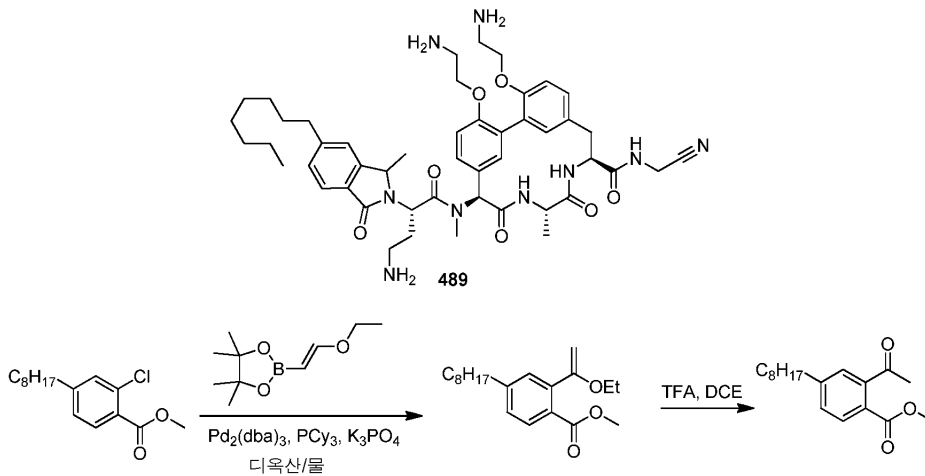
[2360] N,N-디메틸포름아미드(3 ml) 중의 2-포르밀-4-옥틸-벤조산(100.0 mg, 0.38 mmol), 요오도메탄(108.2 mg, 0.76 mmol) 및 탄산칼륨(158.1 mg, 1.14 mmol)의 혼합물을 20℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응을 EtOAc(20 ml)로 희석하고, 물(20 ml×2) 및 염수(20 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 10% 에틸 아세테이트, Rf=0.5)에 의하여 정제하여 메틸 2-포르밀-4-옥틸-벤조에이트(100 mg, 94.9% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.65 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.70 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 10H), 0.88 (t, J=6.8Hz, 3H).

[2361] 메탄올(10 ml) 중의 화합물 101-K(100.0 mg, 0.11 mmol), 메틸 2-포르밀-4-옥틸-벤조에이트(60.47 mg, 0.22 mmol) 및 아세트산(0.30 ml)의 용액에 시아노보소수소화나트륨(8.3 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 용액을 20℃에서 6 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(20 ml) 중에서 취하고, 물(20 ml×2) 및 염수(20 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 정제용 TLC(석유 에테르 중의 66% EtOAc, Rf=0.4)에 의하여 정제하여 화합물 488-A(100 mg, 77.8% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.888 min, [M + H]⁺ = 1174.6.

[2362] 1,2-디클로로에탄(5 ml) 중의 화합물 488-A(100.0 mg, 0.09 mmol)의 용액을 60℃에서 16 시간 동안 교반하고, 농축시켜 미정제 화합물 488-B(99 mg)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 1.015 min, [M + H]⁺ = 1164.9.

[2363] 화합물 488(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.633 min, [M + H]⁺ = 866.5.

[2364] **실시예 389: 화합물 489의 합성**



[2365]

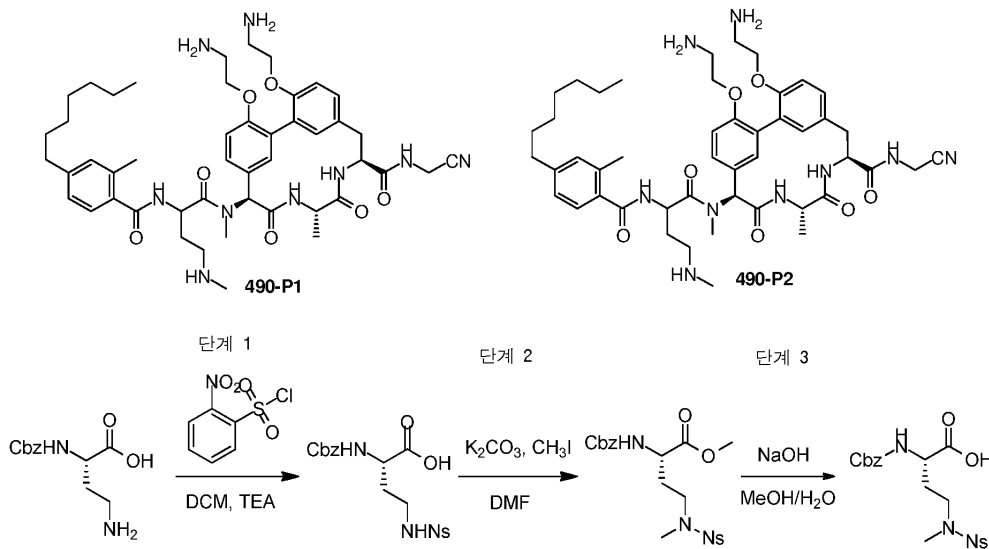
[2366] 단계 1: 1,4-디옥산(4 ml) 중의 메틸 2-클로로-4-옥틸-벤조에이트(160.0 mg, 0.57 mmol), 트리시클로헥실포스핀(47.6 mg, 0.17 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(51.8 mg, 0.06 mmol), (E)-1-에톡시에텐-2-보론산 피나콜 에스테르(123.3 mg, 0.62 mmol) 및 인산칼륨 3염기성(240.2 mg, 1.13 mmol)의 혼합물을 100℃에서 16 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(20 ml) 중에서 취하고, 물(20 ml×2) 및 염수(20 ml)로 세

정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 20% 에틸 아세테이트, Rf=0.7)에 의하여 정제하여 예상된 위치이성질체 대신에 아마도 메틸 2-(1-에톡시비닐)-4-옥틸벤조에이트(150 mg, 83.3% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[2367] 단계 2: 디클로로메탄(5 ml) 중의 메틸 2-(1-에톡시비닐)-4-옥틸벤조에이트(150.0 mg, 0.47 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(0.21 ml, 2.83 mmol)을 첨가하고, 20℃에서 2 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(20 ml) 중에서 취하고, 물(10 ml×2) 및 염수(10 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 미정제 메틸 2-아세틸-4-옥틸벤조에이트(130 mg, 95% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[2368] 화합물 489(포름산 염)는 실시예 388(화합물 488)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.676 min, [M+Na]⁺ = 902.5.

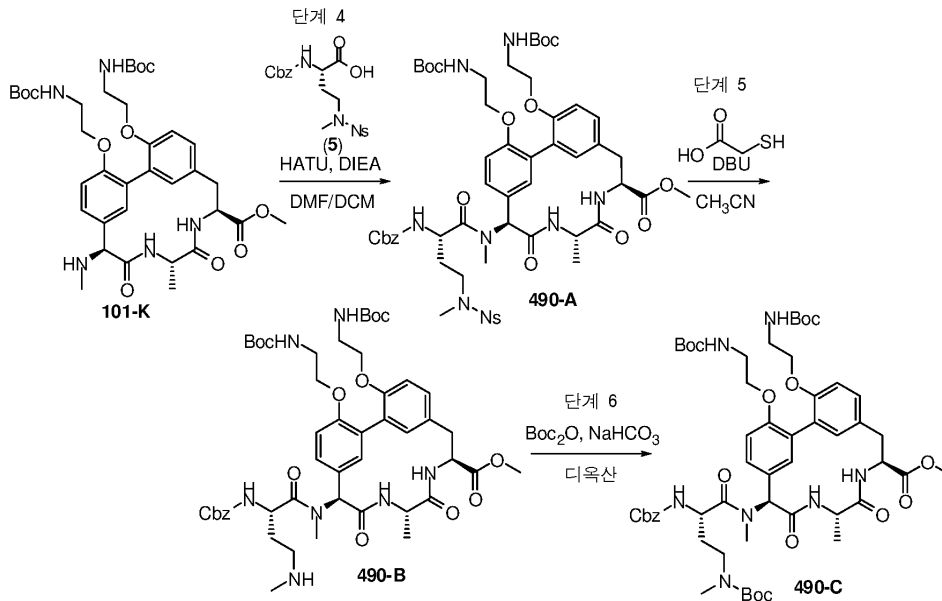
[2369] 실시예 390: 화합물 490-P1 및 화합물 490-P2의 합성



[2370] 단계 1: N,N-디메틸포름아미드(50 ml) 중의 (S)-4-아미노-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)부탄산(2,000.0 mg, 7.93 mmol)의 용액에 2-니트로벤젠술포닐클로라이드(0.46 ml, 23.78 mmol) 및 트리에틸아민(4.42 ml, 31.71 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액에 물(50 ml)을 첨가하고, 생성된 침전물을 수집하여 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(2-니트로페닐술포나미도)부탄산(2000 mg, 4.5723 mmol, 57.7% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): RT = 0.790 min, [M + H]⁺ = 437.0.

[2372] 단계 2: N,N-디메틸포름아미드(5 ml) 중의 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(2-니트로페닐술포나미도)부탄산(800.0 mg, 1.83 mmol)의 용액에 요오도메탄(4.59 ml, 73.43 mmol) 및 탄산칼륨(758.3 mg, 5.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 14 시간 동안 교반하고, H₂O(20 ml)로 희석하고, EtOAc(35 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(30 ml×4) 및 염수(40 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 30% EtOAc, Rf=0.3)에 의하여 정제하여 (S)-메틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(N-메틸-2-니트로페닐술포나미도)부타노에이트(610 mg, 71.7% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): RT = 0.813 min, [M + H]⁺ = 466.1.

[2373] 단계 3 및 4: 에스테르의 표준 NaOH 가수분해로 (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(N-메틸-2-니트로페닐술포나미도)부탄산을 얻은 후, 표준 HATU 커플링(실시예 5)으로 화합물 390-A를 얻었다.



[2374]

[2375]

단계 5: 아세트니트릴(3 ml) 중의 화합물 490-A(220.0 mg, 0.19 mmol)의 용액에 티오글리콜산(0.09 ml, 1.27 mmol) 및 DBU(0.29 ml, 1.94 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 4 시간 동안 교반하고, H₂O(20 ml)로 희석하고, EtOAc(20 ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 NaHCO₃(40 ml×2), 물(40 ml×2) 및 염수(40 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC(디클로로메탄 중의 10% 메탄올, R_f=0.4)에 의하여 정제하여 화합물 490-B(170 mg, 92.1% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): RT = 0.720 min, [M + H]⁺ = 962.5.

[2376]

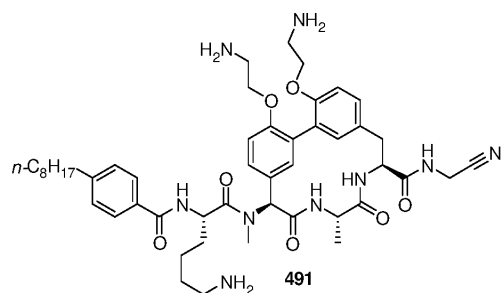
단계 6: 표준 Boc-조건으로 화합물 490-C를 얻었다.

[2377]

화합물 490-P1 및 화합물 490-P2(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였으며, 순수한 부분입체가 성질체로서 역상 HPLC에 의하여 분리시켰다. 화합물 490-P1에 대한 데이터: LCMS (방법 5-95 AB, ESI): RT = 0.642 min, [M + H]⁺ = 868.6. 화합물 490-P2에 대한 데이터: LCMS (방법 5-95 AB, ESI): RT = 0.658 min, [M + H]⁺ = 868.6.

[2378]

실시예 391: 화합물 491의 합성

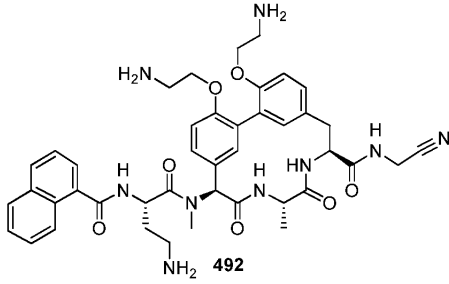


[2379]

[2380]

화합물 491(포름산 염)은 백색 고체로서 상기 기재된 방법을 사용하여 옥틸벤조산을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): t_R = 0.756 min/1.5 min, [M + H]⁺ = 882.5.

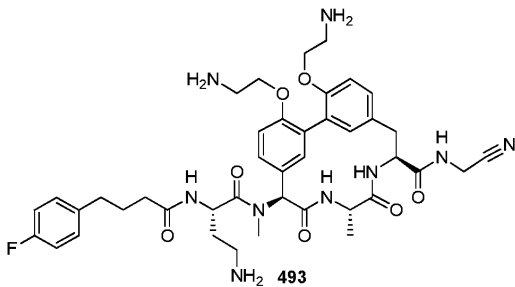
[2381] 실시예 392: 화합물 492의 합성



[2382]

[2383] 화합물 492(포름산 염)는 상기 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 792$ (M+H).

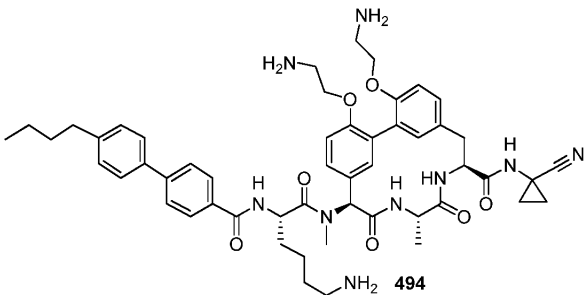
[2384] 실시예 393: 화합물 493의 합성



[2385]

[2386] 화합물 493(포름산 염)은 상기 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 802$ (M+H).

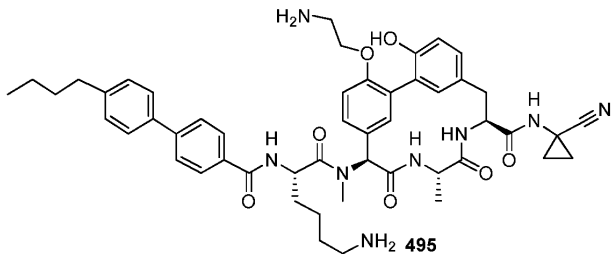
[2387] 실시예 394: 화합물 494의 합성



[2388]

[2389] 화합물 494(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 1-아미노시클로프로판카르보닐트릴 히드로클로라이드로부터 생성하였다. LC-MS: $m/z = 928$ (M+H).

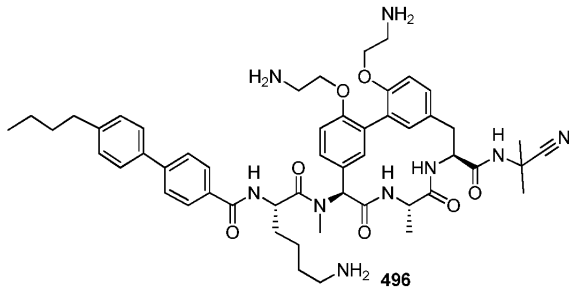
[2390] 실시예 395: 화합물 495의 합성



[2391]

[2392] 화합물 495(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 1-아미노시클로프로판카르보닐트릴 히드로클로라이드로부터 생성하였다. LC-MS: $m/z = 885$ (M+H).

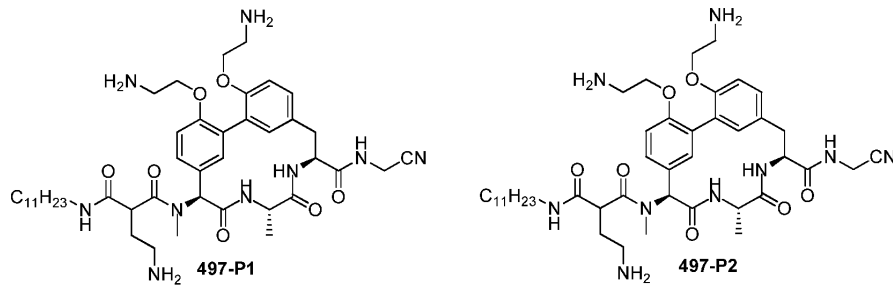
[2393] 실시예 396: 화합물 496의 합성



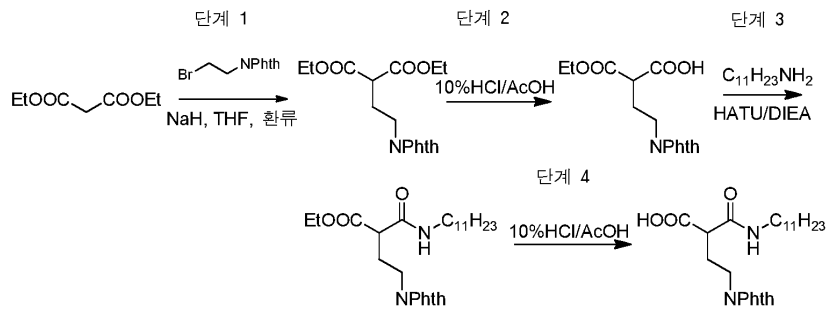
[2394]

[2395] 화합물 496(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 2-아미노-2-메틸-프로판니트릴로부터 생성하였다. LC-MS: $m/z = 930 (M+H)$.

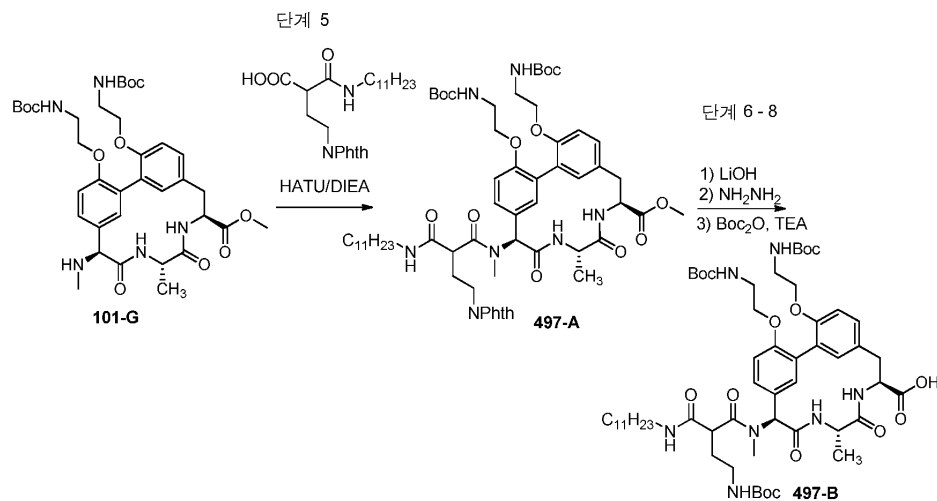
[2396] 실시예 397: 화합물 497-P1 및 화합물 497-P2의 합성



[2397]



[2398]



[2399]

[2400] THF(30 ml) 중의 60% NaH(1.0 g, 25 mmol)의 교반된 용액에 2-(2-브로모에틸)이소인돌린-1,3-디온(5.6 g, 25 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 0.5 시간 동안 교반한 후, 디에틸 말로네이트(4.0 g, 25 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 생성된 혼합물을 실온에서 추가의 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 ml)로 희석하고, 염수(100 ml×3)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래

쉬 컬럼 상에서 정제하여 화합물 디에틸 2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)말로네이트(1.2 g, 15.8% 수율)를 담황색 오일로서 얻었다.

[2401] HOAc(9.0 ml) 중의 디에틸 2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)말로네이트(1.0 g, 3.0 mmol)의 교반된 용액에 10% HCl 용액(3.0 ml)을 첨가하고, 혼합물을 교반하면서 90°C로 가열하고, 2 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 EtOAc(50 ml) 중에서 취하고, 염수(30 ml×2)로 세정하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의하여 정제하여 4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-(에톡시카르보닐)부탄산(250 mg, 27.3% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.941, [M + H]⁺ = 306.1.

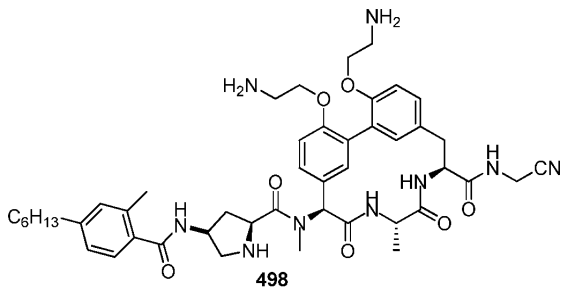
[2402] HOAc/HCl 절차를 사용한 통상의 아마이드 커플링(HATU, 실시예 5) 및 에스테르 가수분해를 적용하여 4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-(운데실카르바모일)부탄산(150 mg)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 1.327, [M + H]⁺ = 431.3.

[2403] 통상의 아마이드 커플링(HATU, 실시예 5) 절차를 화합물 101-G(150 mg, 0.21 mmol) 및 4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-(운데실카르바모일)부탄산(90 mg, 0.21 mmol)에 적용하여 화합물 497-A(220 mg, 93% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2404] 통상의 에스테르 가수분해(LiOH/THF) 절차를 화합물 497-A(150 mg, 0.13 mmol)에 적용하여 미정제 생성물을 얻었다. MeOH(2 ml) 중의 생성물인 히드라진 일수화물(27 mg, 0.53 mmol)의 용액을 80°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(30 ml)으로 희석하고, 염수(30 ml×2)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 얻었다. 통상의 Boc 첨가 절차를 잔류물에 적용하여 화합물 497-B(60 mg)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 1.104, [M + H]⁺ = 1082.7.

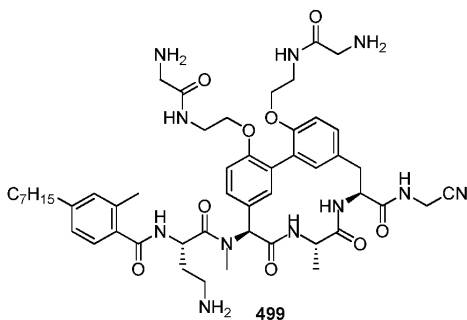
[2405] 화합물 497-P1(4.4 mg) 및 화합물 497-P2(1.9 mg)(포름산 염)는 상기 방법을 사용하여 생성하였으며, 분리된 부분입체이성질체로서 분리시켰다. 화합물 497-P1 및 화합물 497-P2에 대한 데이터: LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.766, [M + H]⁺ = 821.0(둘다 상기 HPLC 조건 하에서 동일하다).

[2406] 실시예 398: 화합물 498의 합성

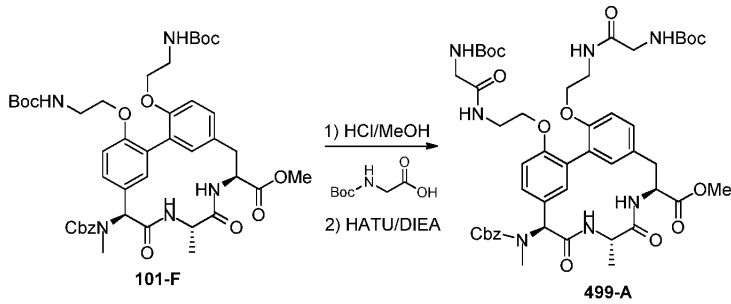


[2407] 화합물 498(유리 염기)은 상기 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): RT = 0.759, [M + H]⁺ = 852.5.

[2409] 실시예 399: 화합물 499의 합성



[2410]



[2411]

[2412]

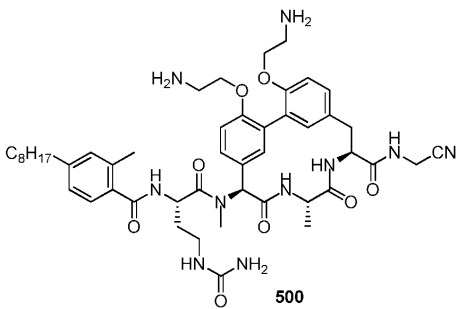
화합물 101-F(실시예 4)로부터 출발하여 Boc 제거(HCl/MeOH) 및 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트산(HATU/DIEA)를 사용한 아미드 커플링을 포함한 통상의 절차로 화합물 499-A를 얻었다.

[2413]

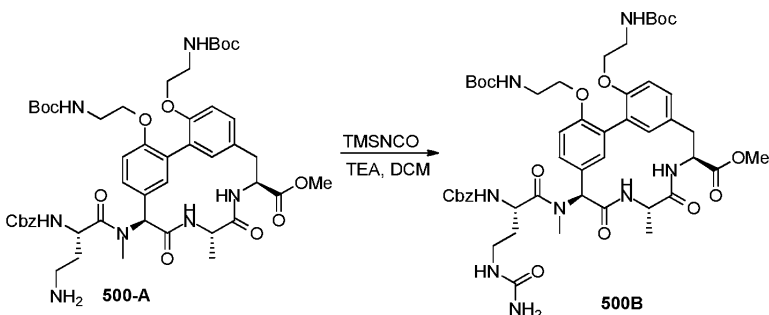
화합물 499(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): RT = 0.751, $[M + H]^+ = 969.7$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.52 (brs, 3H), 7.34 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 4H), 6.85 (brs, 1H), 6.73 (brs, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.17-5.13(m, 1H), 4.84-4.79 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.20-4.05 (m, 6H), 3.58-3.43(m, 8H), 3.17-3.10 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.62 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.68-1.51(m, 2H), 1.40-1.25 (m, 11H), 0.92 (t, J=6.8Hz, 3H).

[2414]

실시예 400: 화합물 500의 합성



[2415]



[2416]

[2417]

화합물 500-A는 (S)-4-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-((벤질옥시)카르보닐)아미노)부탄산을 커플링에 사용한 후 피페리딘을 사용한 Fmoc 탈보호시킨 것을 제외하고, 실시예 5에서의 방법을 사용하여 생성하였다.

[2418]

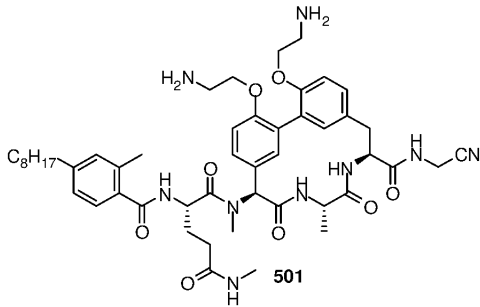
DCM(5 ml) 중의 화합물 500-A(120 mg, 0.13 mmol) 및 Et_3N (53 μ l, 0.38 mmol)의 용액에 트리메틸실릴 이소시아네이트(44 mg, 0.38 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하면서 실온으로 가온시키고, 동일한 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 정제용 TLC에 의하여 정제하여 화합물 500-B(90 mg, 72% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): RT = 0.759, $[M + H]^+ = 991.7$.

[2419]

화합물 500-B로부터 출발하여 통상의 수소화, 아미드 커플링(HATU/DIEA) 및 글로벌 Boc 제거(TFA/HFIP) 절차(실시예 5 및 7)를 실시하여 화합물 500을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): RT = 0.803, $[M +$

$H]^+ = 911.6$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.51 (brs, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.14-7.03 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.81-4.76 (m, 2H), 4.33-4.22 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 6H), 2.98 (s, 3H), 2.61 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.62 (brs, 2H), 1.39-1.26 (m, 13H), 0.92 (t, J=6.8Hz, 3H).

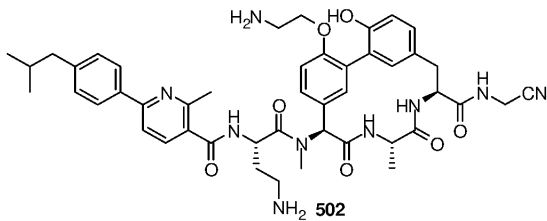
[2420] 실시예 401: 화합물 501의 합성



[2421]

[2422] 화합물 501(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): RT = 0.805, $[M + H]^+ = 910.5$

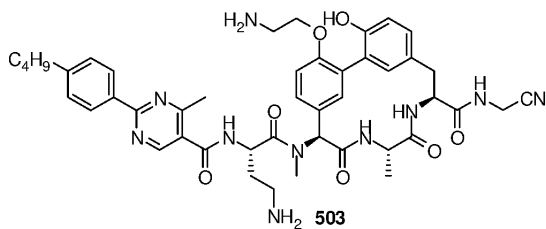
[2423] 실시예 402: 화합물 502의 합성



[2424]

[2425] 화합물 502(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.729$, $[M + H]^+ = 846.5$.

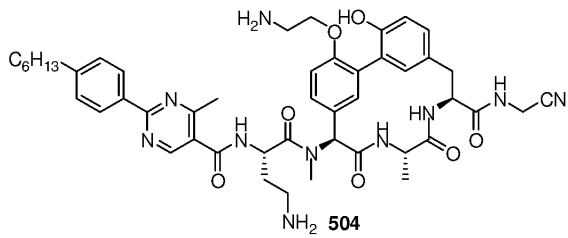
[2426] 실시예 403: 화합물 503의 합성



[2427]

[2428] 화합물 503(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.756$, $[M + H]^+ = 847.6$

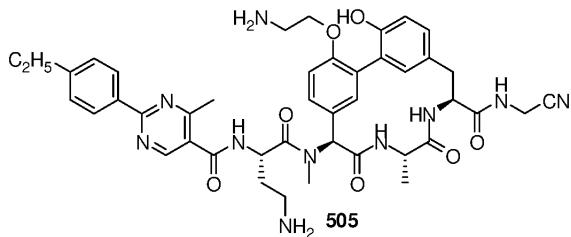
[2429] 실시예 404: 화합물 504의 합성



[2430]

[2431] 화합물 504(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.793$, $[M + H]^+ = 875.6$.

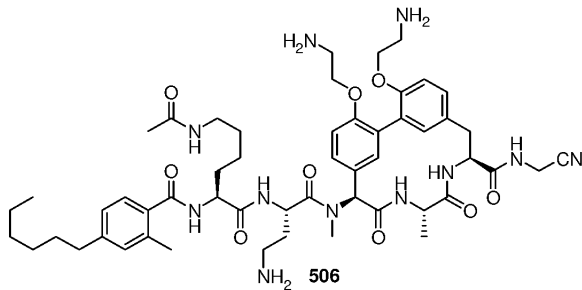
[2432] 실시예 405: 화합물 505의 합성



[2433]

[2434] 화합물 505(유리 염기)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.719$, $[M + H]^+ = 819.4$.

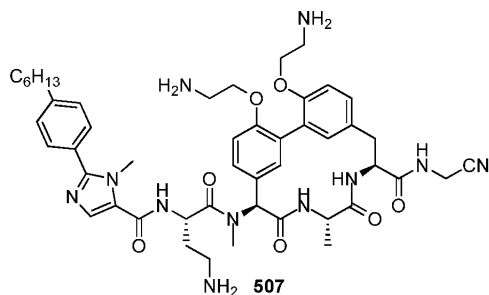
[2435] 실시예 406: 화합물 506의 합성



[2436]

[2437] 화합물 506(유리 염기)은 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. ($C_{53}H_{75}N_{11}O_9$)에 대한 MS (ESI): m/z 1010.7 $[M + H]^+$. HPLC t_R 2.73 min (10% AcCN/H₂O-90% AcCN/H₂O, 3.0 min, 1.0 ml/min 키네틱스(Kinetix) C18, 4.8×50 mm).

[2438] 실시예 407: 화합물 507의 합성

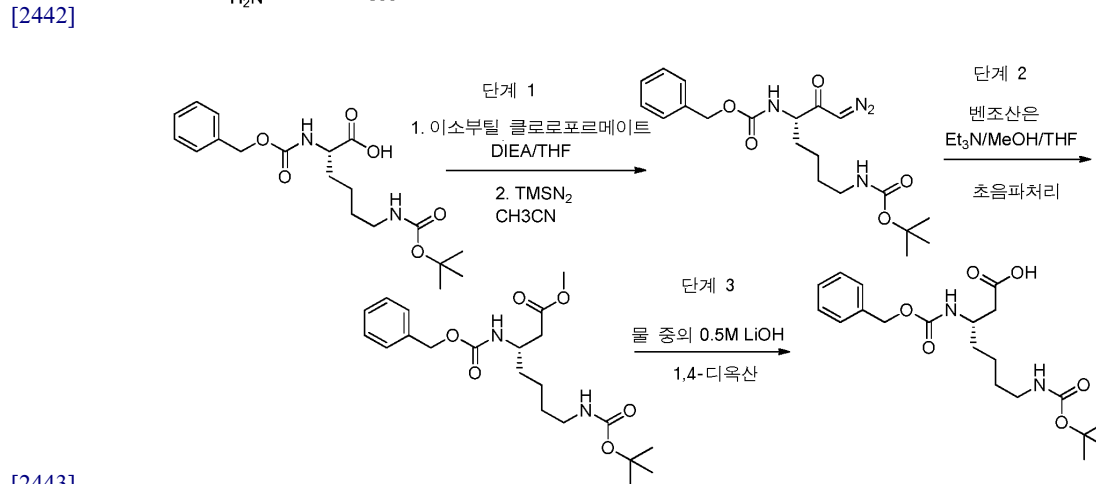
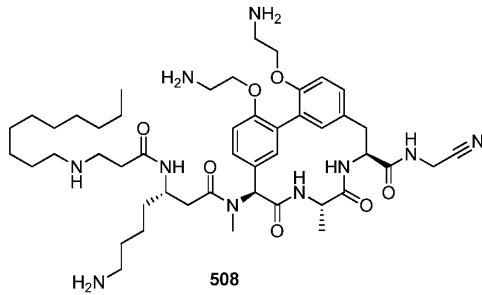


[2439]

[2440] 화합물 507(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.722$, $[M + H]^+$

= 906.7.

[2441] 실시예 408: 화합물 508의 합성



[2443]

[2444] 단계 1: (S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-((tert-부톡시카르보닐)아미노)헵탄산의 합성. 무수 THF(5 ml) 중의 이소부틸 클로로포르메이트(0.81 ml, 6.2 mmol)를 THF(30 ml) 중의 (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)헥산산(2,282 mg, 6.0 mmol) 및 DIEA(0.68 ml, 6.2 mmol)의 용액에 -15°C에서 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 -5°C에서 교반하였다. 헥산(6.0 ml) 중의 아세트니트릴(20 ml) 및 (트리메틸실릴)디아조메탄(2.0 mol/l)을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새(18 시간) 교반하였다.

[2445] 단계 2: 디에틸 에테르(80 ml)를 첨가하고, 혼합물을 10 % 수성 시트르산, 포화 수성 NaHCO₃ 및 포화 수성 NaCl(60 ml 각각)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켜 미정제 tert-부틸 N-[(5S)-5-(벤질옥시카르보닐아미노)-7-디아조-6-옥소-헵틸]카르바메이트(2427 mg, 100.0%)를 얻었다.

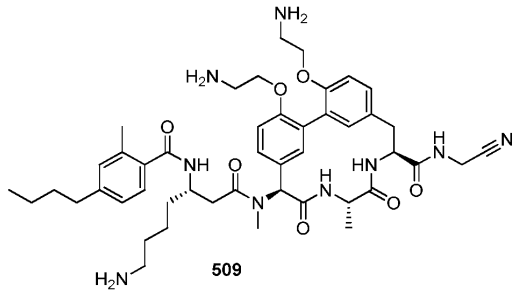
[2446] tert-부틸 N-[(5S)-5-(벤질옥시카르보닐아미노)-7-디아조-6-옥소-헵틸]카르바메이트(2427 mg, 6.0 mmol)를 THF(30 ml) 및 메탄올(30 ml) 중에 현탁시키고, 혼합물을 초음파 배스 내에서 초음파 처리하면서 트리에틸아민(8.36 ml, 60.0 mmol) 중의 벤조산은(274.8 mg, 1.2 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 반응은 30 분 이내에 실온에서 완료하였다. 메탄올 및 THF를 증발시키고, 잔류물을 iPrOAc(60 ml) 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃, 10% 수성 시트르산 및 포화 수성 NaCl(40 ml 각각)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중의 0 내지 100% EtOAc)로 메틸 (3S)-3-(벤질옥시카르보닐아미노)-7-(tert-부톡시카르보닐아미노)헵타노에이트(1,434.2 mg, 58.5%)를 얻었다.

[2447] 메틸 (3S)-3-(벤질옥시카르보닐아미노)-7-(tert-부톡시카르보닐아미노)헵타노에이트(1.4341g, 3.511 mmol)를 1,4-디옥산(20 ml) 중에 용해시키고, 수산화리튬(10 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 1.0 M HCl로 산성화시켰다. 생성된 백색 침전물을 iPrOAc로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (3S)-3-(벤질옥시카르보닐아미노)-7-(tert-부톡시카르보닐아미노)헵탄산(1.405 g, 100%)을 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[2448] 화합물 508(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 (S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-((tert-부톡시카르보닐)아미노)헵탄산을 생성하였다. MS+ 892.6. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.42-7.21 (m, 3H), 7.21-7.02 (m, 4H), 6.92-6.78 (m, 2H), 4.57 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.32-4.17 (m, 6H), 3.31-3.19 (m,

27H), 3.19-3.01 (m, 3H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.79 (dd, J=16.1, 5.8Hz, 1H), 2.61 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.08 (dtd, J=16.5, 8.2, 3.9Hz, 1H), 1.93 (dtd, J=13.7, 9.1, 8.3, 3.7Hz, 1H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.35 (p, J=7.5Hz, 5H), 0.93 (td, J=7.3, 2.9Hz, 3H).

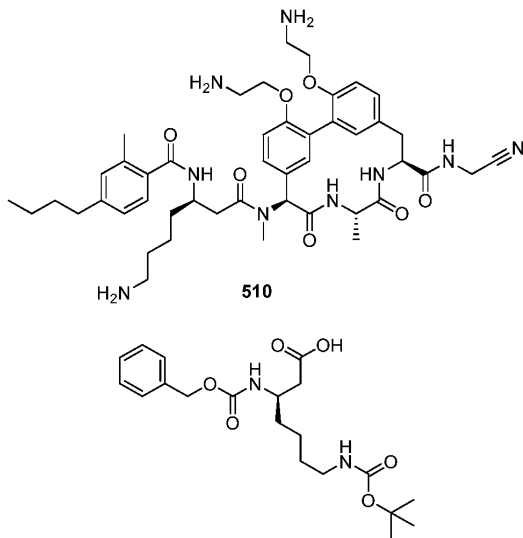
[2449] 실시예 409: 화합물 509의 합성



[2450]

[2451] 화합물 509(포름산 염)는 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 (S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)헵탄산을 사용하여 생성하였다. MS+ 855.5 ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.36-7.24 (m, 3H), 7.24-7.10 (m, 3H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.95-6.80 (m, 2H), 4.81 (q, J=6.8Hz, 4H), 4.54 (h, J=5.8, 5.1Hz, 1H), 4.37-4.19 (m, 6H), 3.41-3.22 (m, 9H), 3.15 (dd, J=17.3, 11.2Hz, 1H), 3.07-2.92 (m, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.79 (dd, J=6.8, 3.3Hz, 2H), 2.63 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.88-1.71 (m, 3H), 1.71-1.51 (m, 5H), 1.44-1.29 (m, 5H), 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H).

[2452] 실시예 410: 화합물 510의 합성

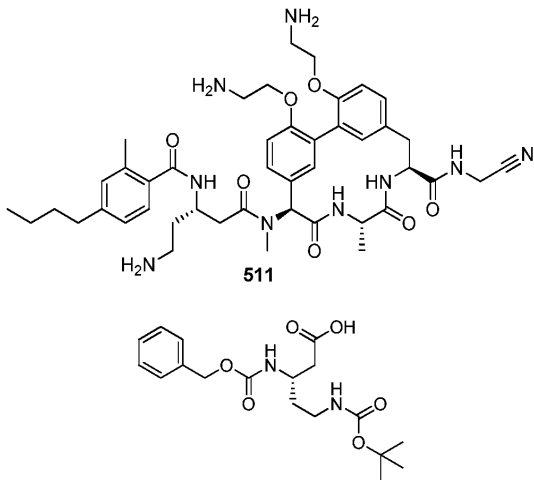


[2453]

[2454] (R)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)헵탄산의 합성: N²-(((벤질옥시)카르보닐)-N⁶-((tert-부톡시카르보닐)-D-리신으로 출발하여 (R)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)헵탄산을 실시예 408에서의 절차에 따라 생성하였다(3개의 단계에 대하여 63% 총 수율).

[2455] 화합물 510(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 (R)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)헵탄산을 사용하여 생성하였다. MS+ 855.5 ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.30 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.88 (dd, J=11.3, 3.0Hz, 1H), 4.80 (q, J=7.0Hz, 1H), 4.52 (dq, J=10.5, 6.4Hz, 1H), 4.28 (dtd, J=19.7, 11.0, 5.2Hz, 4H), 4.22 (d, J=2.3Hz, 2H), 3.37 (d, J=2.8Hz, 1H), 3.29 (ddd, J=11.0, 7.3, 4.9Hz, 4H), 3.15 (dd, J=17.3, 11.3Hz, 1H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.62 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.88-1.65 (m, 4H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.42-1.29 (m, 5H), 0.96 (t, J=7.4Hz, 3H).

[2456] 실시예 411: 화합물 511의 합성

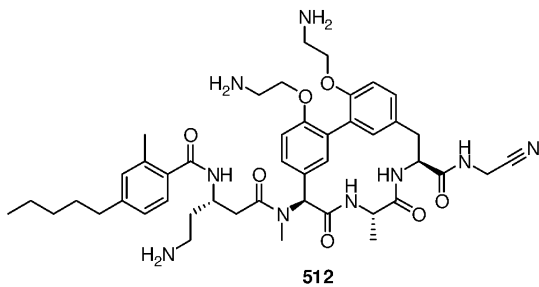


[2457]

[2458] (S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜탄산의 합성: (S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄산으로 출발하여 (S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜탄산은 실시예 408에서의 절차에 따라 생성하였다(3개의 단계에 대하여 58% 총 수율).

[2459] 화합물 511(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하고, (S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜탄산을 사용하여 생성하였다. MS+ 827.5.

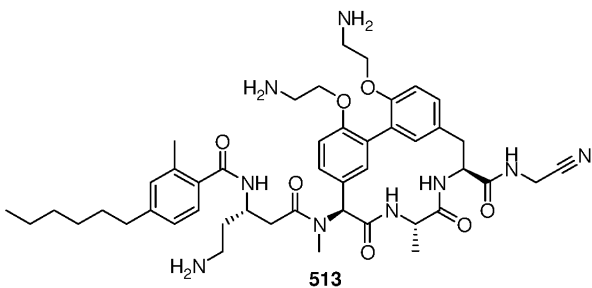
[2460] 실시예 412: 화합물 512의 합성



[2461]

[2462] 화합물 512(포름산 염)는 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 (S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜탄산을 사용하여 생성하였다. MS+ 840.5.

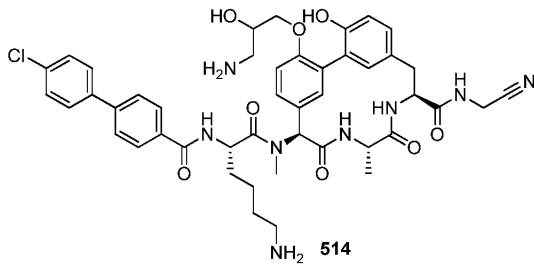
[2463] 실시예 413: 화합물 513의 합성



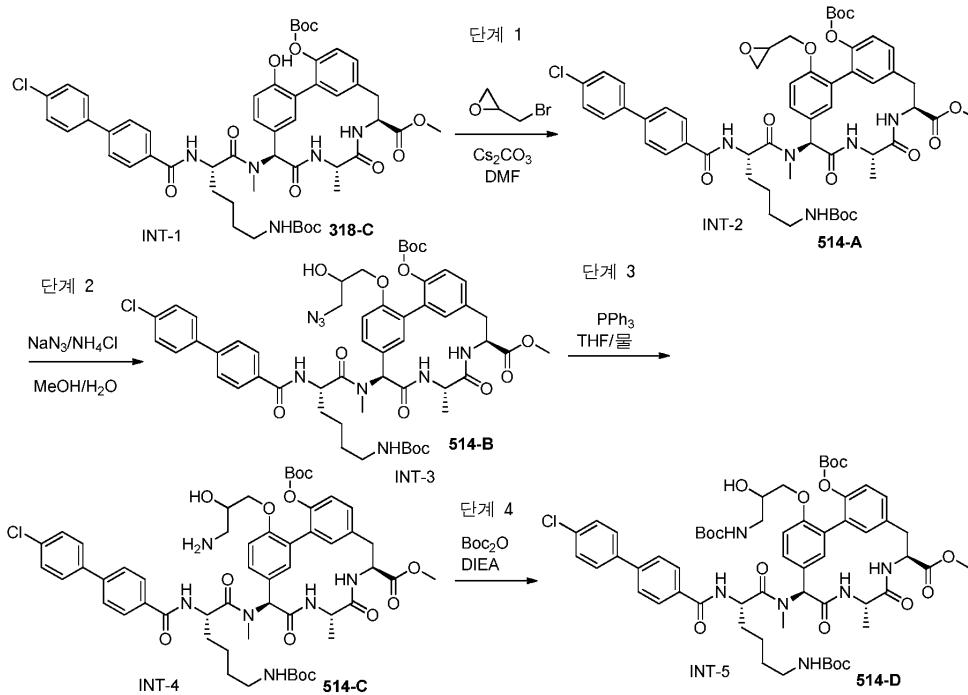
[2464]

[2465] 화합물 513(포름산 염)은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 (S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜탄산을 사용하여 생성하였다. MS+ 854.5.

[2466] 실시예 414: 화합물 514의 합성



[2467]



[2468]

[2469]

단계 1: N,N-디메틸포름아미드(10 ml) 중의 화합물 318-C(실시예 222)(485.2 mg, 0.50 mmol) 및 탄산세슘(325.8 mg, 1.0 mmol)의 혼합물에 에피브로모히드린(0.05 ml, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 주말에 걸쳐 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고, iPrOAc로 3회 추출하였다. 유기 층을 염수로 세정하고, 건조시키고(MgSO_4), 농축시키고, 잔류물을 DCM 중의 0 내지 3.5% MeOH로 용출시키는 실리카 상에서 정제하여 화합물 514-A(513.3 mg, 83%)를 얻었다.

[2470]

단계 2: 메탄올(10 ml) 및 물(1 ml) 중의 화합물 514-A(319 mg, 0.31073 mmol)의 혼합물에 염화아민(41.6 mg, 0.77684 mmol)을 첨가한 후, 소듐 아지드(102.0 mg, 1.5537 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 6 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 iPrOAc 및 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조시키고, 농축시켜 미정제 화합물 514-B(321 mg, 96.582%)를 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[2471]

단계 3: THF(10 ml) 및 물(2 ml) 중의 화합물 514-B(428.5 mg, 0.40 mmol) 및 트리페닐포스핀(111.4 mg, 0.42 mmol)의 혼합물을 실온에서 주말에 걸쳐 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 iPrOAc 및 염수 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조시키고(MgSO_4), 용매 감압 하에서 제거하여 미정제 화합물 514-C(418.1 mg, 100.0%)를 얻었다.

[2472]

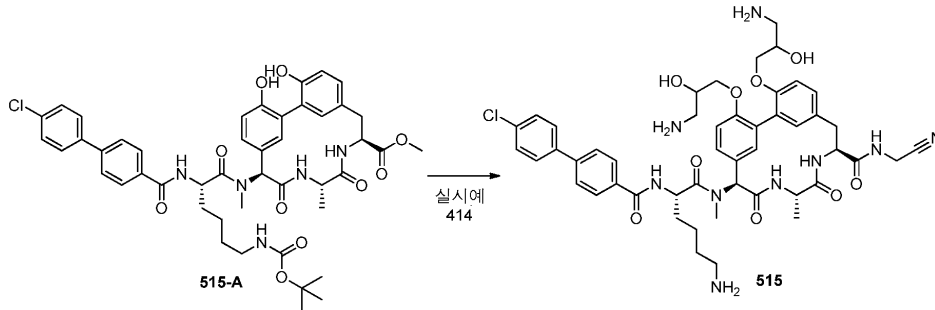
단계 4: 화합물 514-C(418.1 mg, 0.40 mmol)를 디클로로메탄(12 ml) 중에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민(0.14 ml, 0.80 mmol)을 첨가한 후, 디-tert-부틸 디카르보네이트(180.3 mg, 0.80 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM 중의 0 내지 5% MeOH로 용출시키는 실리카 상에서 정제하여 화합물 514-D(188 mg, 2 단계에 대하여 41.03%)를 얻었다.

[2473]

화합물 514(부분입체이성질체의 혼합물)는 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 화합물 514-D로부터 생성하였다. MS^+ 867.4 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.02-7.89 (m, 2H), 7.80-7.70 (m, 2H),

7.70-7.59 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.18-7.01 (m, 2H), 6.88-6.78 (m, 1H), 6.76-6.63 (m, 1H), 6.54-6.46 (m, 1H), 5.04 (dd, J=8.7, 5.4Hz, 1H), 4.19 (d, J=1.0Hz, 2H), 4.18-4.05 (m, 3H), 3.28-3.12 (m, 3H), 3.12-2.90 (m, 7H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.74 (q, J=6.9, 6.0Hz, 2H), 1.61 (dd, J=13.1, 6.4Hz, 2H), 1.37 (d, J=6.8Hz, 3H).

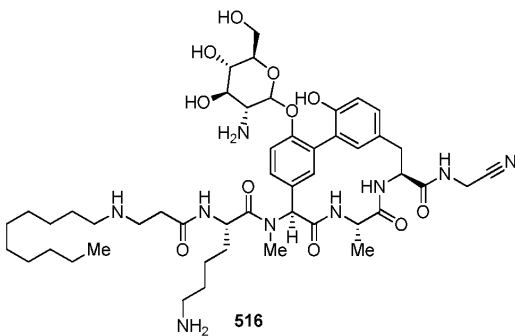
[2474] 실시예 415: 화합물 515의 합성



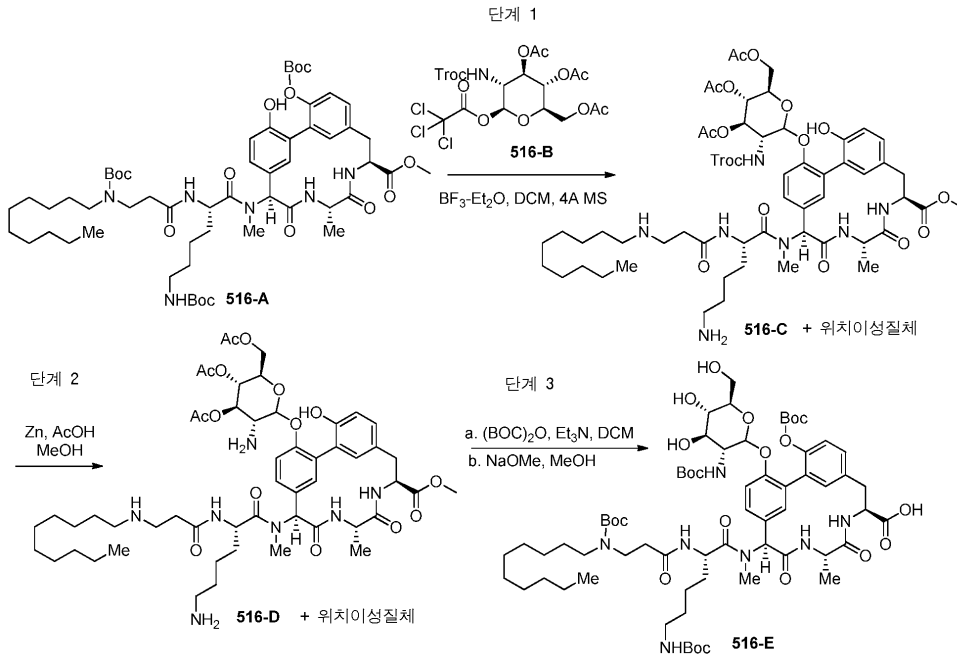
[2475]

[2476] 화합물 515(부분입체이성질체의 혼합물)는 백색 고체로서 실시예 414에서의 방법을 사용하여 화합물 515-A로부터 생성하였다. MS+ 942.5 ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.02-7.93 (m, 2H), 7.76 (dd, J=8.7, 2.8Hz, 2H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.07 (ddd, J=33.2, 8.4, 3.6Hz, 2H), 6.85 (q, J=3.5, 3.0Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.42 (d, J=3.8Hz, 1H), 5.06 (dd, J=8.5, 5.4Hz, 1H), 4.77 (q, J=6.4Hz, 2H), 4.23-4.08 (m, 5H), 4.08-3.96 (m, 3H), 3.31 (dp, J=3.3, 1.4Hz, 25H), 3.18-3.00 (m, 4H), 3.00-2.84 (m, 7H), 2.09-1.84 (m, 2H), 1.74 (d, J=7.4Hz, 2H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H).

[2477] 실시예 416: 화합물 516의 합성



[2478]



[2479]

[2480]

[2481]

화합물 516-A는 화합물 320의 제조에서의 중간체이며, 실시예 222에서의 방법에 따라 생성하였다.

화합물 516-B는 β -D-글루코사민으로부터 문헌에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다. (WO2012/135049 및 문헌 [*Organic Letters*, 16(14), 3772-3775; 2014]): ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{NO}_{10}$)에 대한 MS (ESI): m/z 344.3 (M-277). HPLC: (동일한 질량을 갖는 2개의 피크; t_R 3.21 min (30%) 및 3.54 min (70%)(10% AcCN/H₂O-90% AcCN/H₂O(0.05% TFA 포함), 3.0 min, 1.0 ml/min 키네틱스 C18, 4.8×50 mm). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 6.42 (d, J=3.0Hz, 1H), 5.35 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.25 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.71 (ABq, J=10.0, 3.0Hz, 1H), 4.29-4.26 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

[2482]

단계 1: 무수 DCM(5.0 ml) 중의 화합물 516-A(106 mg, 0.1 mmol), 화합물 516-B(311 mg, 0.5 mmol) 및 4 Å MS(화염 건조시킴)의 혼합물에 BF₃·Et₂O(125 μ l, 0.3 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 교반을 추가의 6 시간 동안 동일한 온도에서 지속한 후, 반응을 냉장고 내에서 밤새 방치하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 셀라이트를 통하여 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 화합물 516-C의 위치이성질체 혼합물을 얻었다. MS (ESI): ($\text{C}_{56}\text{H}_{81}\text{Cl}_3\text{N}_7\text{O}_{17}$), m/z 1228.9 [M + H]⁺; HPLC: t_R 3.31 min, (10% AcCN/H₂O-90% AcCN/H₂O(0.05% TFA 포함), 3.0 min, 1.0 ml/min 키네틱스 C18, 4.8×50 mm).

[2483]

단계 2: 화합물 516-C의 생성된 혼합물을 1:1 MeOH-AcOH(5.0 ml) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각한 후, Zn 더스트(130 mg, 20 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 층을 통하여 여과하고, 셀라이트 층을 MeOH로 충분히 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC(10% AcCN/H₂O-60% AcCN/H₂O(0.05% HCO₂H 포함)에 의하여 정제하여 화합물 516-D를 위치이성질체의 혼합물로서 얻었다. LCMS (ESI): ($\text{C}_{53}\text{H}_{80}\text{N}_7\text{O}_{15}$): m/z 1055.3 (M+2H); HPLC: t_R 2.99 min (10% AcCN/H₂O-90% AcCN/H₂O(0.05% TFA 포함), 3.0 min, 1.0 ml/min 키네틱스 C18, 4.8×50 mm).

[2484]

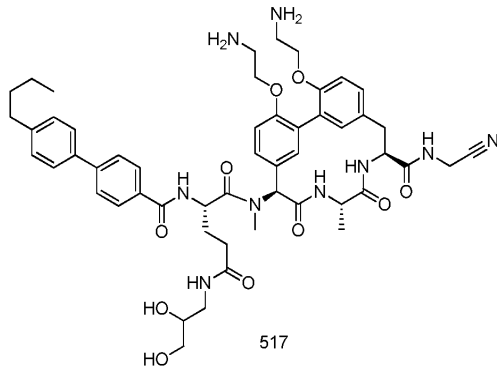
단계 3: 화합물 516-D(22 mg, 0.2 mmol)를 실시예 218(화합물 314)에 대한 조건을 사용하여 Boc 보호로 처리한 후, 생성된 잔류물을 MeOH 중에 용해시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각하고, NaOMe의 용액(20 eq, MeOH 중의 25 wt %)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 얼음으로 쿨링시키고, 또 다른 1 시간 동안 교반을 지속하였다. 메탄올을 제거하고, 혼합물을 얼음 배스 내에서 냉각시키고, 1M HCl로 산성화시켰다. 끈적한 물질을 수집하고, 고 진공 하에서 건조시켜 화합물 516-E를 얻었다.

[2485]

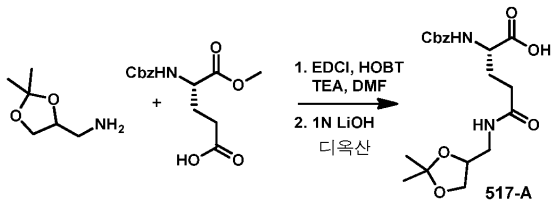
화합물 516(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 화합물 516-E로부터 생성하였다. MS (ESI): ($\text{C}_{48}\text{H}_{73}\text{N}_9\text{O}_{11}$): m/z 952.6 [M + H]⁺; HPLC: t_R 2.70 min (10% AcCN/H₂O-90% AcCN/H₂O(0.05%

TFA 포함), 3.0 min, 1.0 ml/min 키네틱스 C18, 4.8×50 mm).

[2486] 실시예 417: 화합물 517의 합성



[2487]

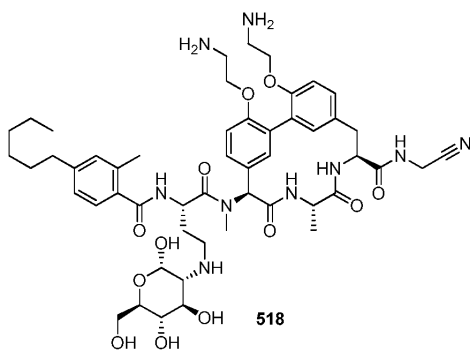


[2488]

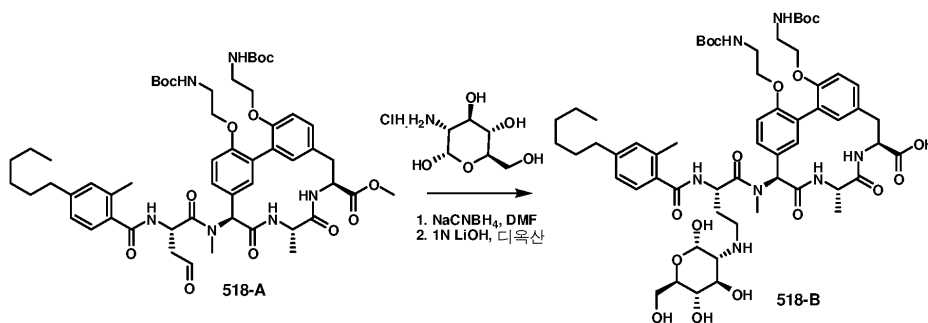
[2489] 화합물 517-A는 (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄아민 및 (S)-4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-5-메톡시-5-옥소펜탄산을 사용한 후 일반적인 절차 EDCI-HOBT 커플링(실시예 234) 및 LiOH 가수분해(실시예 7)를 실시하여 생성하였다. MS (ESI): (C₁₉H₂₇N₂O₇), m/z 395.3 [M + H]⁺; HPLC: t_R 2.88 min, (10% AcCN/H₂O-90% AcCN/H₂O(0.05% TFA 포함), 3.0 min, 1.0 ml/min 키네틱스 C18, 4.8×50 mm).

[2490] 화합물 517(포름산 염)은 백색 고체로서 101-G 및 화합물 517-A를 사용하고, 실시예 5 및 7(화합물 101-I 및 101)에서의 방법을 사용하여 생성하였다. MS (ESI): (C₅₂H₆₆N₉O₁₀): m/z 976.4 [M + H]⁺; HPLC: t_R 2.68 min (10% AcCN/H₂O-90% AcCN/H₂O(0.05% TFA 포함), 3.0 min, 1.0 ml/min 키네틱스 C18, 4.8×50 mm).

[2491] 실시예 418: 화합물 518의 합성



[2492]



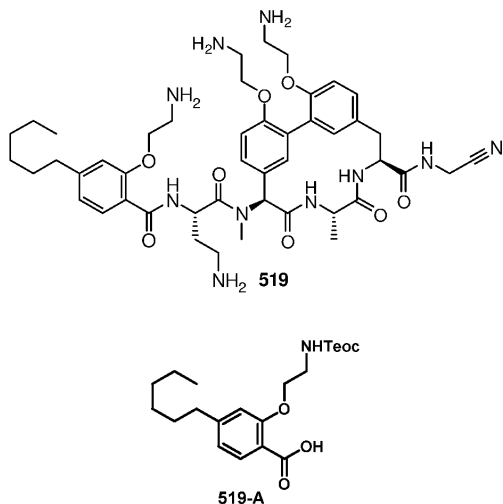
[2493]

[2494] 화합물 518-A는 실시예 168에서의 방법에 따라 생성하였다.

[2495] 화합물 518-B는 실시예 168(화합물 263)에 대하여 기재된 바와 같은 절차를 사용하여 생성하였다. MS (ESI): (C₅₉H₈₆N₇O₁₇), m/z 1164.3 [M + H]⁺; HPLC: t_R 3.23 min, (50% AcCN/H₂O-90% AcCN/H₂O(0.05% TFA 포함), 3.0 min, 1.0 ml/min 키네틱스 C18, 4.8×50 mm).

[2496] 화합물 518(포름산 염)은 백색 고체로서 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 화합물 518-B로부터 생성하였다 MS (ESI): (C₅₁H₇₂N₉O₁₂: m/z 1002.6 [M + H]⁺; HPLC: t_R 2.68 min (10% AcCN/H₂O-90% AcCN/H₂O(0.05% TFA 포함), 3.0 min, 1.0 ml/min 키네틱스 C18, 4.8×50 mm).

[2497] 실시예 419: 화합물 519의 합성



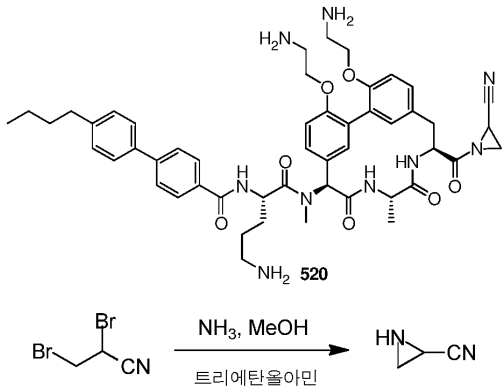
[2498]

[2499] 화합물 519-A는 실시예 311(화합물 407)에 대하여 기재된 알킬화 절차를 사용하여 생성하였다. MS (ESI): (C₂₂H₃₇NO₅Si), m/z 432.3 [M + Na]⁺; HPLC: t_R 2.27 min, (75% AcCN/H₂O-90% AcCN/H₂O(0.05% TFA 포함), 3.0 min, 1.0 ml/min 키네틱스 C18, 4.8×50 mm).

[2500]

실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 실시하여 화합물 519(21.4 mg)를 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI): (C₆₁H₈₈N₁₀O₁₄), m/z 1185.9 [M + H]⁺; HPLC: t_R 2.87 min, (50% AcCN/H₂O-90% AcCN/H₂O(0.05% TFA 포함), 3.0 min, 1.0 ml/min 키네틱스 C18, 4.8×50 mm). 잔류물은 일반적인 방법(Boc-탈보호)에 이어서 글로벌 탈보호로 처리하였다. MS (ESI): (C₄₆H₆₄N₁₀O₈), m/z 885.6 [M + H]⁺; HPLC: t_R 2.54 min, (10% AcCN/H₂O-90% AcCN/H₂O(0.05% TFA 포함), 3.0 min, 1.0 ml/min 키네틱스 C18, 4.8×50 mm). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.87-7.86 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.32-7.30 (d, J=8Hz, 1H), 7.26-7.24 (d, J=8Hz, 1H), 7.18-7.16 (d, J=8Hz, 1H), 7.11-7.09 (d, J=8Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01-6.99 (d, J=8Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.27-5.24 (dd, J=3.2, 7.6Hz, 1H), 4.90-4.88 (dd, J=2, 7.6Hz, 1H), 4.85-4.78 (dd, J=4, 7.6Hz, 1H), 4.23-4.18 (m, 6H), 4.20 (s, 2H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.18-3.15 (m, 6H), 3.08-3.07 (m, 2H), 2.94 (s, 8H), 0.92-0.89 (t, J=112Hz, 3H).

[2501] 실시예 420: 화합물 520의 합성

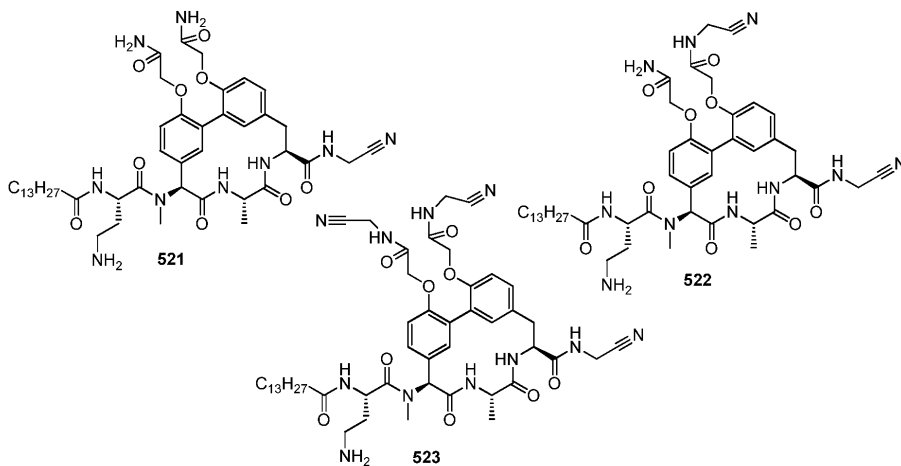


[2502]

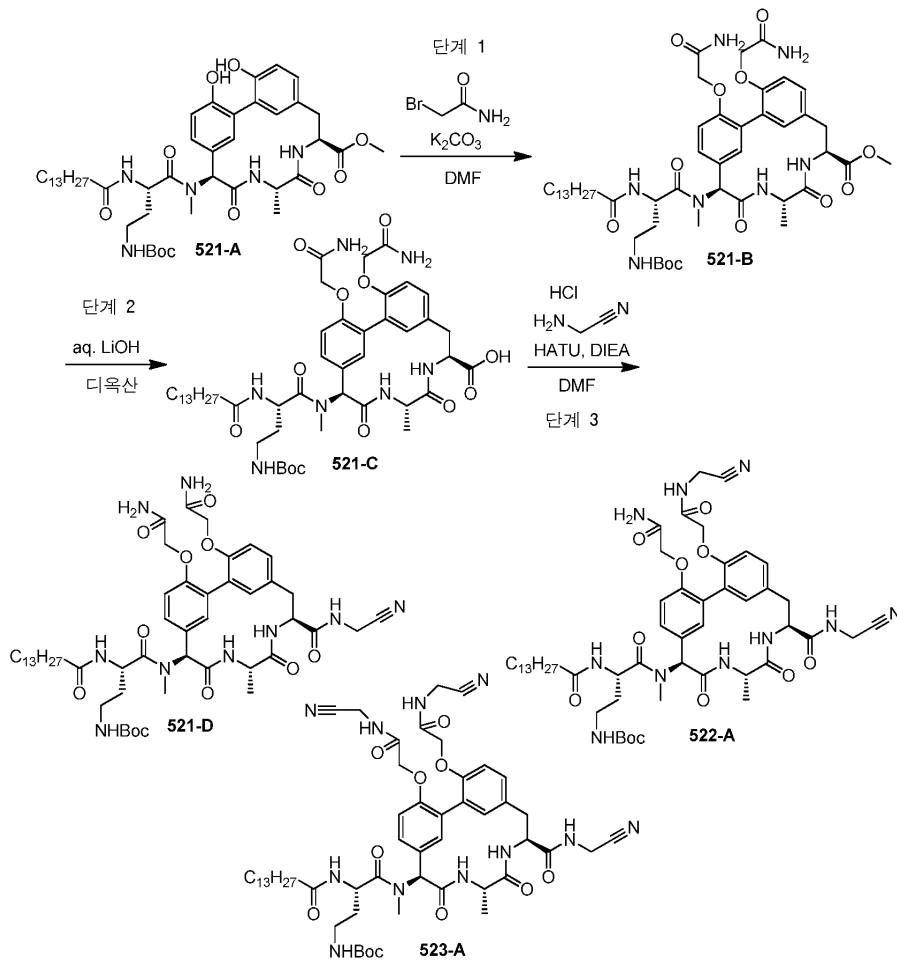
[2503] NH_3 (기체)를 메탄올(20 ml)에 -30°C 에서 20 분 동안 버블링시켰다. 용액에 2,3-디브로모프로피오니트릴(5.3 g, 24.9 mmol)을 5°C 에서 서서히 첨가하였다. 20 분 후, 트리에탄올아민(7429.0 mg, 49.8 mmol)을 10°C 에서 서서히 첨가하고, 14°C 에서 40 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 환류시키고, 5°C 로 냉각시키고, 5°C 에서 또 다른 16 시간 동안 유지하였다. 혼합물을 여과하고, 메탄올(2.5 ml)로 세정하였다. 여과액을 진공 하에서 건조시켰다. 잔류물에 2 M H_2SO_4 (1.25 ml)를 0°C 에서 첨가한 후, 수성 아황산나트륨(100 ml의 물 중의 5.5 g)에 의하여 pH=6이 될 때까지 첨가하고, EtOAc(10 ml \times 5)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, TLC(석유에테르 중의 25% EtOAc, Rf=0.2)에 의하여 정제하여 아지리딘-2-카르보니트릴(800 mg, 23.6% 수율)을 무색 오일(HNMR에 의한 불순물)로서 얻었다.

[2504] 화합물 520은 실시예 7(화합물 101)에서의 방법을 사용하여 아지리딘-2-카르보니트릴로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.761 \text{ min}/1.5 \text{ min}$, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 901.5$.

[2505] 실시예 421: 화합물 521, 화합물 522 및 화합물 523의 합성



[2506]



[2507]

[2508]

단계 1 및 2: 화합물 521-A는 상기 방법을 사용하여 생성하였다. 일반적인 방법 2(실시예 4) 및 LiOH 가수분해(실시예 7)에 따른 2-브로모아세트아미드를 사용한 페놀 알킬화로 화합물 521-C를 얻었다.

[2509]

단계 3: 2-아미노아세토니트릴(일반적인 방법 6(실시예 7))(74.0 mg, 0.80 mmol)을 사용한 화합물 521-C(150.0 mg, 0.16 mmol)의 커플링으로 원하는 화합물 521-D(30 mg)를 2종의 부산물인 화합물 522-A(60 mg) 및 화합물 523-A(30 mg)와 함께 얻었다.

[2510]

화합물 521은 상기 기재된 가수분해 방법(실시예 7)을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.844$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 877.6$.

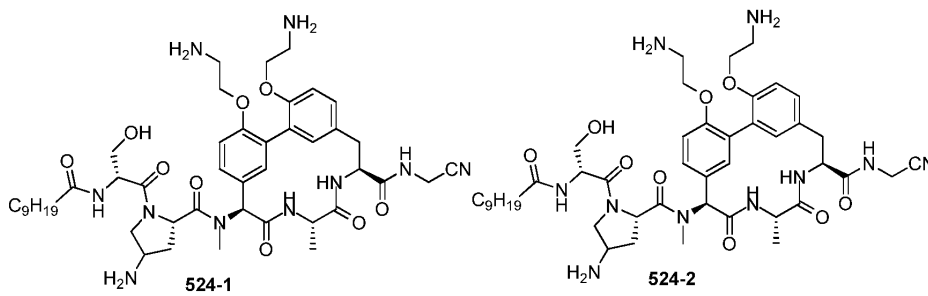
[2511]

화합물 522는 상기 기재된 가수분해 방법(실시예 7)을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.861$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 916.7$.

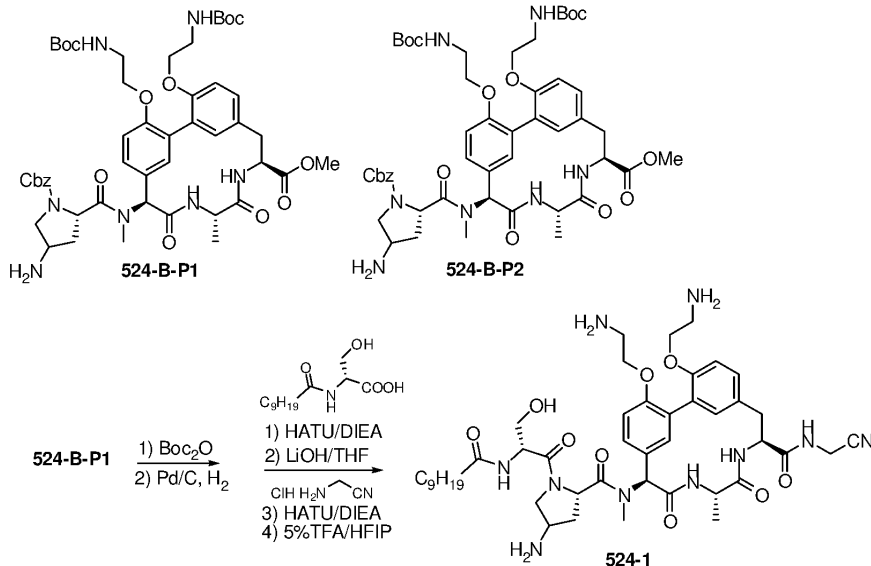
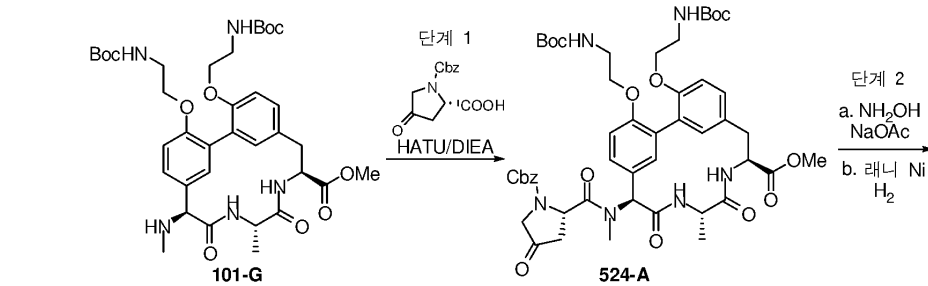
[2512]

화합물 523은 상기 기재된 가수분해 방법(실시예 7)을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.874$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 956.6$.

[2513] 실시예 422: 화합물 524-1 및 화합물 524-2의 합성



[2514]



[2515]

[2516] 단계 1: 화합물 101-G(1 g, 1.40 mmol)로부터 출발하여 통상의 amid 커플링(HATU) 절차를 실시하여 화합물 524-A(1.25 g, 93% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

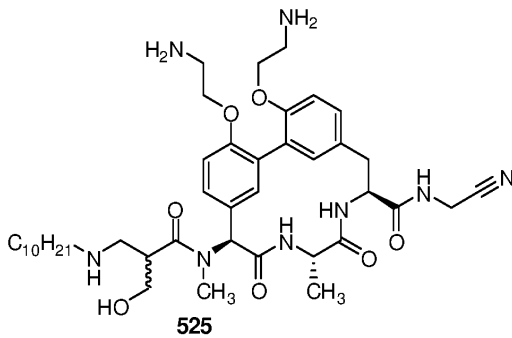
[2517] 단계 2: EtOH(26 ml) 중의 화합물 524-A(1.25 g, 1.3 mmol)의 용액에 HONH₂·HCl(725 mg, 10.4 mmol) 및 Et₃N(1.06 g, 10.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물에 H₂O(50 ml)을 첨가하고, DCM(60 ml)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 미정제 화합물 524-B를 얻고, 이를 그 다음 단계에서 직접 사용하였다. 그 후, 상기 잔류물을 MeOH(26 ml) 중에 용해시키고, 램니(Raney) Ni(15 mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 H₂ (15 psi) 하에서 첨가하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 (디클로로메탄 중의 1% 메틸 알콜)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 부분입체이성질체의 혼합물을 얻고, 정제용 HPLC에 의하여 추가로 정제하여 화합물 524-B-P1(200 mg, 16% 수율)을 백색 고체로서 및 화합물 524-B-P2(180 mg, 14% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2518] 단계 3: 화합물 524-B-P1로부터 출발하여 상기 기재된 방법을 사용하여 화합물 524-1(11.0 mg)을 백색 고체로서 (R)-2-테칸아미도-3-히드록시프로판산으로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.713, [M + H]⁺ =

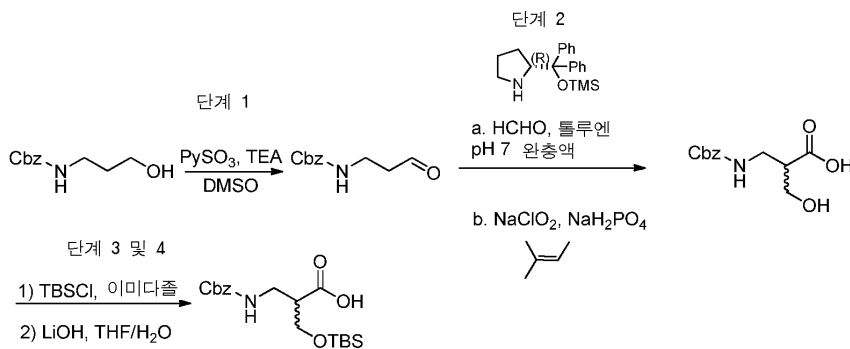
891.8; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.50 (brs, 2H), 7.43 (brs, 1H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.87 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 3H), 4.26-4.20 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 4.06-3.76 (m, 2H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.38-3.13 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 17H), 0.89 (t, J=7.2Hz, 3H).

[2519] 화합물 524-B-P2로부터 출발하여 화합물 524-2는 상기 기재된 방법을 사용하여 (R)-2-데칸아미도-3-히드록시프로판산으로부터 생성하였다. 화합물 524-2에 대한 데이터: LCMS (방법 5-95 AB, ESI): t_R = 0.711, [M + H]⁺ = 891.5.

[2520] 실시예 423: 화합물 525의 합성



[2521]



[2522]

[2523] 단계 1: DMSO(5 ml) 중의 벤질 (3-히드록시프로필)카르바메이트(1.0 g, 4.8 mmol)의 용액에 Et₃N(2.4 g, 24.0 mmol) 및 삼산화황-피리딘 착체(2.3 g, 14.4 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 DCM(20 ml)으로 희석하고, 10% CuSO₄ 용액, 포화 시트르산 용액 및 염수(30 ml 각각)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카-겔 컬럼에 의하여 정제하여 벤질 (3-옥소프로필)카르바메이트(200 mg, 20.2% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

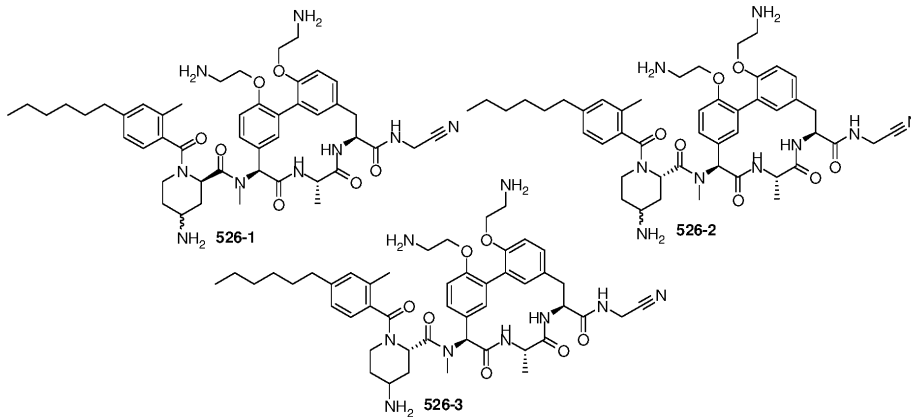
[2524] 단계 2: 톨루엔(2.0 ml) 중의 포름알데히드(235 mg, 2.9 mmol)의 격렬하게 교반시킨 용액에 0.2 M 인산염 완충액(pH=7, 2.0 ml), (R)-2-(디페닐((트리메틸실릴)옥시)메틸)피롤리딘(94 mg, 0.29 mmol) 및 벤질 (3-옥소프로필)카르바메이트(200 mg, 0.97 mmol)를 순차적으로 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 톨루엔 층을 분리하고, 진공하에서 농축시켰다(주의: 증발 중에 물 배스 온도 <40°C를 유지한다). 그 후, 잔류물을 t-BuOH(5.0 ml)로 용해시키고, 여기서 2-메틸-2-부텐(677 mg, 9.6 mmol) 및, H₂O(2 ml) 중의 NaClO₂(349 mg, 3.9 mmol) 및 NaH₂PO₄(463 mg, 3.9 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 EtOAc(20 ml) 중에 용해시키고, 1% HCl 및 염수(20 ml 각각)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC에 의하여 정제하여 3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(히드록시메틸)프로판산(53 mg, 21.7% 수율)을 담황색 오일로서 얻었다.

[2525] 단계 3 및 4: 3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(히드록시메틸)프로판산(153 mg)으로부터 출발하여 표준 TBS 보호 및 에스테르 가수분해(LiOH, THF/H₂O) 절차를 실시하여 3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-((tert-부틸디

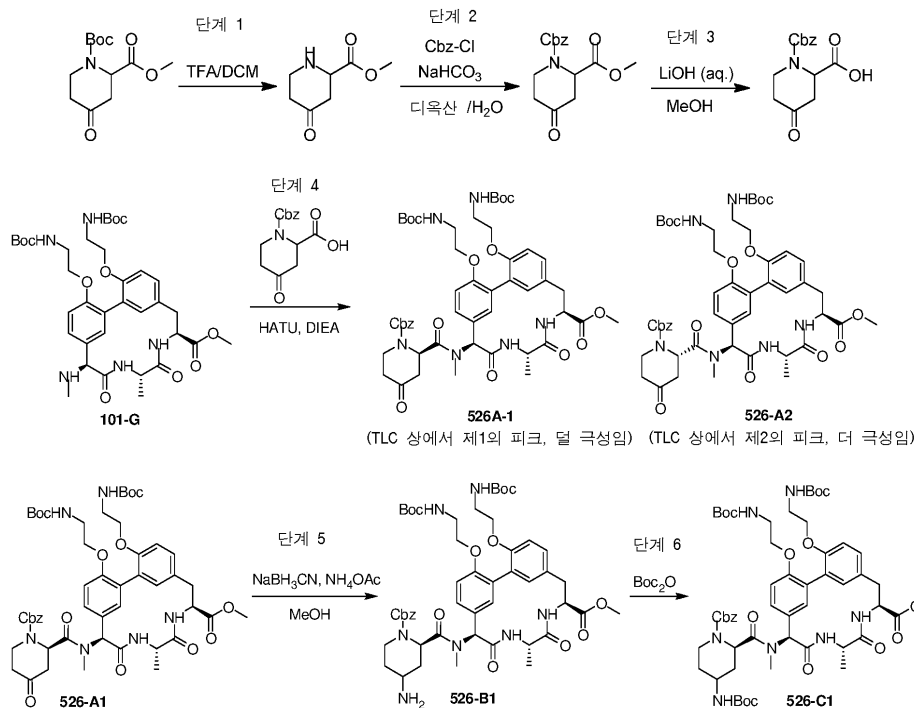
메틸실릴)옥시)메틸)프로판산(155 mg)을 무색 오일로서 얻었다.

[2526] 화합물 525(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (5-95 AB, ESI): $t_R = 0.755$, $[M + H]^+ = 779.5$.

[2527] 실시예 424: 화합물 526-1, 화합물 526-2, 화합물 526-3의 합성



[2528]



[2529]

[2530] 단계 1-3: 1-((벤질옥시)카르보닐)-4-옥소피페리딘-2-카르복실산은 상기 기재된 방법(Boc 탈보호, Cbz 보호 및 에스테르 가수분해)을 사용하여 1-tert-부틸 2-메틸 4-옥소피페리딘-1,2-디카르복실레이트로부터 생성하였다.

[2531] 단계 4: 표준 HATU 조건(실시예 5) 하에서 화합물 101-G를 1-((벤질옥시)카르보닐)-4-옥소피페리딘-2-카르복실산으로 처리하고, 실리카 겔 크로마토그래피 이후에 화합물 526-A1(피크 1) 및 화합물 526-A2(피크 2)를 얻었다.

[2532] 단계 5: 메탄올(4 mL) 중의 화합물 526-A1(225.0 mg, 0.23 mmol) 및 4A MS(200.0 mg, 0.23 mmol)의 용액에 아세트산암모늄(196.1 mg, 2.54 mmol) 및 시아노붕소수소화나트륨(14.5 mg, 0.23 mmol)을 첨가하고, 25°C에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응을 증발시키고, 정제용 TLC(DCM 중의 10% MeOH, $R_f=0.3$)에 의하여 정제하여 화합물 526-B1(80 mg, 35.5% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.850$ min, $[M + Na]^+ = 997.0$.

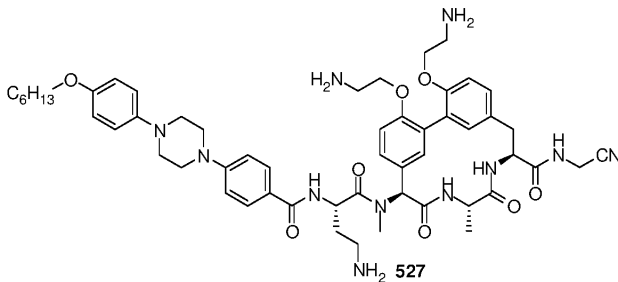
[2533] 단계 6: 화합물 526-B1의 표준 Boc 보호에 의하여 화합물 527-C1을 얻었다.

[2534] 화합물 526-1(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 화합물 526-C1로부터 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.606 \text{ min}$, $[M/2+H]^+ = 433.7$.

[2535] 화합물 526-2(포름산 염)는 상기 기재된 방법을 사용하여 화합물 526-C1로부터 생성하고, 제2의 피크로서 분리시켰다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.622 \text{ min}$, $[M + H]^+ = 866.6$.

[2536] 화합물 526-A2로부터 출발하여 극성이 더 큰 중간체인 화합물 526-3을 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95 AB, ESI): $t_R = 0.616 \text{ min}$, $[M + Na]^+ = 889.0$.

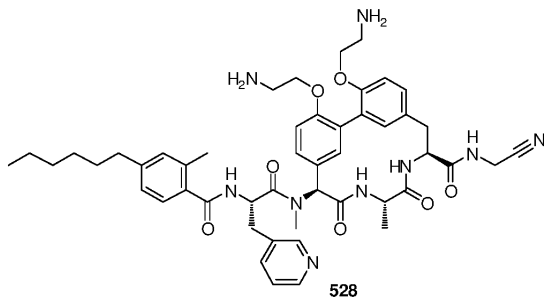
[2537] **실시예 425: 화합물 527의 합성**



[2538]

[2539] 화합물 528(포름산 염)은 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LCMS (방법 5-95AB): $t_R = 0.754$, $[M + H]^+ = 1002.2$.

[2540] **실시예 426: 화합물 528의 합성**



[2541]

[2542] 화합물 529(포름산 염)는 백색 고체로서 상기 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. LC-MS: $m/z = 888 [M + H]^+$.

[2543] **생물학적 검정**

[2544] **실시예 427: 최소 억제 농도의 측정**

[2545] 각각 화합물의 시험관내 항균 활성은 임상 실험실 표준 연구소(Clinical and Laboratory Standards Institute)(CLSI)에 의하여 승인된 바와 같이 브로쓰 마이크로-희석 기법을 사용하여 최소 억제제 농도(MIC)를 측정하여 결정하였다(Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard-Eighth Edition. CLSI document M07-A8. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards*; 2009). 항균 활성은 박테리아의 3종의 균주에 대하여 측정하였다: 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스 균주 USA 300, NRS384(S. 아우레우스); 증가된 외부-막 투과성을 초래하는 IMP4213을 품고 있는 에셰리치아 콜리 MC4100의 균주(이. 콜리 IMP)(B Martin and Silhavy T. Imp/OstA is required for cell envelope biogenesis in *Escherichia coli*. (2002) *Molecular Microbiology*, 45(5), 1289-1302) 및 에셰리치아 콜리 ATCC 25922(이. 콜리), 임상적 관련된 그람 음성 균주. 세포를 트립티카제 소이 한천(Trypticase Soy Agar) 또는 루리아 한천(Luria Agar) 각각의 평판 상에 접종하고, 35°C에서 20 시간 동안 성장시켰다. 접종물 현탁액은 세포를 1 mL의 테스트 배지(0.002% v/v 트윈(Tween)-80이 보충된 양이온 조절된 물러 힌톤 브로쓰

(Mueller Hinton Broth))로 끓여내고, 0.01의 최종 OD_{600nm}로 희석하여 생성하였다.

[2546]

테스트 화합물을 DMSO 중에서 10 mg/ml의 농도로 생성하였다. 화합물을 수개의 상이한 희석 포맷 하에서 테스트 하고, 데이터를 하기 표 1에 보고한다. 프로토콜 1에서, 화합물 스톡을 테스트 배지에 64 µg/ml의 농도로 희석 하고, 계열 2-배 희석을 동일한 배지 내에서 96-웰 U 바닥 미량역가관 접시에서 총 10종의 화합물 농도에 대하여 생성하였다. 프로토콜 2에서, 화합물 스톡을 테스트 배지에 4 µg/ml의 농도로 희석하고, 계열 2-배 희석을 동일한 배지 내에서 96-웰 U 바닥 미량역가관 접시에서 총 10종의 화합물 농도에 대하여 생성하였다. 프로토콜 3에서, 화합물 스톡을 테스트 배지에 0.5 µg/ml의 농도로 희석하고, 계열 2-배 희석을 상기 기재된 바와 같이 실시하였다. 프로토콜 4에서, 화합물 스톡을 테스트 배지에 0.13 µg/ml의 농도로 희석하고, 계열 2-배 희석을 상기 기재된 바와 같이 실시하였다. 접종물 현탁액을 테스트 화합물의 2-배 계열 희석에 0.0005의 OD OD_{600nm}의 최종 밀도로 첨가하고, 35°C에서 22 시간 동안 배양하였다. 배양후, 평판을 시각적으로 조사하고, 박테리아 성장을 완전히 방해한 테스트 화합물의 최저 농도를 MIC로 기록하였다. 결과를 하기 표 1에 제시한다.

표 1

화합물	MIC (µg/mL) 에스. 아우레우스	MIC (µg/mL) 이. 콜리 IMP	MIC (µg/mL) 이. 콜리	화합물	MIC (µg/mL) 에스. 아우레우스	MIC (µg/mL) 이. 콜리 IMP	MIC (µg/mL) 이. 콜리
101	0.094	1.7	48	326	0.19	0.016	1
102	0.023	0.0078	0.25	327	0.25	0.0078	2
103	0.023	0.0078	1	328	1	0.25	4
104	0.047	0.023	4	329	0.063	0.0078	0.5
105	0.13	0.031	8	330	0.25	0.063	1
106	0.38	0.13	24	331	0.063	0.023	0.69
107	1	0.38	32	332	0.13	< 0.063	3
108	0.063	0.047	0.5	333	< 0.063	< 0.063	1
109	2	1	> 64	334	< 0.063	< 0.063	0.5
110	0.19	0.063	8	335	0.031	0.016	0.25
111	0.13	0.13	8	336	0.063	0.023	0.25
112	0.13	0.13	8	337	0.031	0.016	0.25
113	0.19	0.13	32	338	0.063	0.023	0.19
114	2	2	> 64	339	0.047	0.018	0.13
115	0.25	0.25	64	340		< 0.063	0.75

[2547]

116	0.13	0.063	12	341	0.13	0.031	0.5
117	0.13	0.5	> 64	342	0.19	0.063	0.5
118	0.063	0.031	0.75	343	0.094	0.063	0.25
119	1	0.25	16	344	0.094	0.036	0.38
120	0.094	0.016	0.44	345	0.5	2	> 64
121	0.13	0.023	2	346	0.031	0.063	8
122	0.063	0.031	0.25	347	0.063	0.063	8
123	0.19	0.0078	0.5	348	0.055	1	> 64
124	0.13	0.031	2	349	0.016	0.13	8
125	2	0.25	16	350	0.016	0.063	4
126	0.5	0.25	32	351	1	> 4.0	> 64
127	0.5	0.063	4	352	0.047	0.0078	1.5
128	4	0.5	16	353	0.047	0.016	2
129	0.023	0.094	4	354	0.25	0.063	8
130	0.031	0.5	24	355	0.13	0.031	4
131	0.047	1.8	64	356	0.094	0.13	12
132	0.25	3	> 64	357-P1	0.5	0.5	64
133	0.25	> 4.0	> 64	357-P2	0.094	0.094	12
134	1.5	> 4.0	> 64	359	0.063	0.13	16
135	0.052	0.023	0.22	360	0.22	0.31	24
136	2	0.38	8	361	0.13	0.13	16
137	0.063	0.063	4	362	0.25	0.5	32
138	0.063	0.055	0.25	363	0.25	0.5	64

[2548]

139	0.047	0.012	0.25	364	0.38	0.75	48
140	0.031	0.0078	0.13	365	0.38	0.5	64
141	0.031	0.023	0.22	366	0.25	0.38	48
142	0.039	0.042	0.16	367	0.094	0.13	12
143	0.047	0.018	0.44	368	0.25	1	64
144	0.031	0.053	0.16	369	0.063	0.063	4
145	0.047	0.012	0.16	370	0.19	0.13	16
146	0.047	0.0078	< 0.063	371	0.25	0.5	32
147	0.094	0.023	1.5	372	0.13	0.094	8
148	0.055	0.0098	0.88	373	0.19	0.063	4
149	0.19	0.023	3	374	0.19	0.13	16
150	0.25	0.063	4	375	0.25	0.75	64
151	0.031	0.012	0.31	376	0.5	2.3	> 64
152	0.031	0.014	0.63	377	0.13	0.13	8
153	0.023	0.0059	0.19	378	0.13	0.25	24
154	0.012	0.0059	0.25	379	0.25	0.25	32
155	0.13	0.0098	0.44	380	> 4.0	4	64
156	0.016	0.0044	0.063	381	0.5	0.5	64
157	0.023	0.0034	0.098	382	0.5	0.5	64
158	0.031	0.002	0.11	383	0.018	0.023	4
159	0.063	< 0.0039	0.13	384	0.012	0.031	3
160	0.047	0.0039	0.13	385	0.25	0.5	32
161	0.031	0.003	0.13	386	0.38	0.5	64

[2549]

162	0.023	0.0025	0.063	387	0.25	0.38	64
163	0.031	0.002	< 0.063	388	0.25	0.25	48
164	0.047	0.0039	0.13	389	0.063	0.031	0.25
165	0.047	0.0039	0.19	390	0.13	0.031	3
166	0.063	0.016	0.5	391	0.047	0.016	0.5
167	0.023	0.0049	0.14	392	4	2	> 64
168	0.063	0.031	0.75	393-P1	2	1	>64
169	0.023	0.0078	0.13	393-P2	1	2	>64
170	0.073	0.0085	0.13	394-P1	1	0.25	>64
171	0.094	0.0078	0.5	394-P2	0.5	0.38	64
172	0.094	0.016	0.19	395	1	1	> 64
173	0.094	0.016	0.31	396	0.094	0.094	16
174	0.17	0.026	0.83	397	3	0.38	64
175	0.13	0.0078	0.5	398	0.13	0.13	16
176	1	0.13	2	399	0.25	0.19	16
177	0.094	0.016	0.19	400	0.25	2	> 64
178	0.25	0.039	1.5	401	2	4	> 64
179	0.047	0.0078	0.19	402	0.38	0.19	32
180	1	0.38	8	403	0.029	0.023	1.3
181	0.13	0.031	2	404	0.063	0.047	2
182	0.5	0.13	12	405	0.047	0.016	0.63
183	0.063	0.0059	0.13	406	0.063	0.031	2
184	0.094	0.012	0.25	407	0.047	0.047	4

[2550]

185	0.19	0.094	0.75	408	0.5	0.25	24
186	0.063	0.016	0.19	409	0.25	< 0.0039	0.5
187	0.063	0.047	2	410	0.13	0.13	6
188	0.047	0.018	0.22	411	2	0.5	16
189	0.031	0.023	0.19	412	0.031	0.012	0.13
190	0.063	0.02	0.31	413	0.031	0.0078	0.25
191	0.031	0.016	0.75	414	0.5	0.25	64
192	0.063	0.012	0.25	415	> 4.0	4	64
193	0.063	0.047	0.5	416	0.5	2	> 64
194	0.016	0.0078	0.25	417	13	4	> 64
195	0.063	0.0078	0.5	418	4	> 4.0	> 64
196	0.094	0.013	0.67	419	4	0.75	32
197	0.078	0.011	0.31	420	4	1	24
198	0.063	0.018	0.24	421	0.063	0.063	2
199	0.031	0.031	3	422	0.063	0.031	1.5
200	1	0.13	4	423	0.063	0.014	0.44
201	0.19	0.031	2	424	0.063	0.016	0.56
202	0.031	0.016	0.25	425	0.047	0.018	0.63
203	0.031	0.012	0.13	426	0.063	< 0.0039	0.19
204	0.031	0.0078	0.19	427	0.063	0.047	1
205	0.063	0.016	0.25	428	0.094	0.023	1
206	0.38	0.094	16	429	0.063	0.0078	0.75
207	1.5	0.063	16	430	0.063	0.031	1.3

[2551]

208	0.25	0.029	1.3	431	0.063	0.023	0.88
209	0.19	0.094	2	432	0.094	0.016	0.13
210	0.094	0.029	0.11	433	0.5	0.094	4
211	0.063	0.055	0.11	434	0.25	0.047	2
212	0.031	0.047	2	435	0.5	0.063	4
213	0.047	0.023	2	436	0.047	0.0078	0.38
214	0.25	0.031	3	437	0.063	0.0078	0.25
215	0.19	0.039	1.8	438	0.063	0.031	0.38
216	1	0.25	8	439	0.047	0.0078	0.5
217	0.094	0.016	0.5	440	0.19	0.063	8
218	0.25	0.031	2	441	0.063	0.016	1
219	0.19	0.023	1.5	442	0.063	0.0078	0.19
220	0.25	0.047	2.5	443	0.094	0.047	4
221	0.063	0.023	0.19	444	0.094	0.031	3
222	1	0.25	32	445	0.094	0.016	1
223	0.031	0.016	0.25	446	0.063	0.012	0.5
224	0.13	0.031	0.75	447	0.13	0.012	2
225	0.047	0.012	0.25	448	0.023	0.016	0.75
226	0.094	0.012	0.38	449	0.094	0.063	1
227	1.5	0.38	16	450	0.13	0.063	16
228	0.13	0.016	1	451	0.023	0.016	2
229	0.047	0.016	1.5	452	0.19	2	64
230	0.38	0.031	4	453	0.13	0.13	16

[2552]

231	0.13	0.063	8	454	0.13	0.13	32
232	1.5	0.25	> 64	455	0.5	0.5	32
233	0.5	0.13	32	456	0.25	0.5	64
234	1	0.25	32	457	0.047	0.0078	0.25
235	0.094	0.012	1	458	0.25	0.0078	16
236	1	1.5	> 64	459	4	1.5	> 64
237	0.13	0.094	16	460	2	1.5	16
238	1	0.5	> 64	461	0.063	4	> 64
239	0.047	0.094	3	462	0.094	4	64
240	0.19	0.094	1.5	463	0.5	0.5	> 64
241	0.13	0.063	6	464	1	> 4.0	> 64
242	1	0.5	> 64	465	0.094	0.19	4
243	0.094	0.031	1.5	466	0.25	0.063	64
244	0.13	0.19	48	467	1	1	> 64
245	1	0.38	> 64	468	0.19	0.5	64
246	0.13	0.063	16	469	4	> 4.0	> 64
247	0.094	0.094	2	470	3	0.5	> 64
248	0.19	0.094	1	471	NT	< 0.063	48
249	0.13	0.012	0.69	472	1	0.19	> 64
250	1	0.25	64	473	1.5	0.25	> 64
251	4	4	8	474	2	0.19	4
252	0.25	0.023	2	475	1	0.5	6
253	2	2	> 64	476	2	8	32

[2553]

254	0.5	0.5	48	477	0.063	0.063	4
255	2	3	> 64	478	0.19	0.19	6
256	0.19	0.094	16	479	0.25	0.5	32
257	0.13	0.063	12	480	0.19	0.012	0.5
258	1	0.19	64	481	0.047	0.0078	0.25
259	0.5	0.25	64	482	0.13	0.13	16
260	0.094	0.031	2	483	2	0.5	48
261	0.13	0.047	0.5	484	0.063	0.063	8
262	0.063	0.02	1	485	0.063	0.031	2
263	0.13	0.023	2	486	0.094	0.13	3
264	0.13	0.094	16	487	0.5	0.25	8
265	0.13	0.043	2.5	488	0.094	0.13	4
266	0.5	0.083	3.5	489	0.19	0.25	8
267	0.027	0.012	0.13	490-P1	0.073	0.068	0.75
268	0.035	< 0.0039	0.22	490-P2	> 0.50	> 0.13	8
269	0.25	0.023	1	491	NT	< 0.063	0.75
270	0.094	0.016	0.63	492	2	0.5	24
271	0.047	0.016	0.31	492	3	2	> 64
272	0.047	0.0078	0.13	493	3	2	>64
273	0.031	0.016	0.5	494	1	0.5	16
274	0.13	0.02	1.3	495	3	1	16
275	0.063	0.014	0.38	496	3	0.5	16
276	0.58	0.031	2	497-P1	0.063	0.016	2

[2554]

277	0.063	0.012	1	497-P2	1	0.38	24
278	0.5	0.13	4	498	0.5	1	16
279	0.13	0.02	0.5	499	0.063	0.023	0.5
280	0.13	0.027	0.63	500	0.19	0.13	3
281	0.023	0.0078	0.25	501	0.38	> 0.13	16
282	0.016	0.0078	0.25	502	0.063	0.003	0.25
283	0.063	0.012	1	503	0.031	0.002	0.13
284	0.13	0.012	1	504	0.094	0.016	0.25
285	0.063	0.0078	0.75	505	0.25	0.016	2
287	0.094	0.0078	0.38	506	NT	NT	NT
288	0.063	0.0078	0.25	507	0.031	0.016	0.75
289	0.031	0.0078	0.25	508	0.75	> 4.0	> 64
290	0.063	0.012	0.38	509	3	> 4.0	> 64
291	0.063	0.0078	0.19	510	1.5	> 4.0	> 64
292	0.047	0.0078	0.38	511	1.5	1	> 64
293	0.063	< 0.0039	0.38	512	0.38	0.5	64
294	0.063	0.0078	0.25	513	0.19	0.13	16
295	0.031	< 0.0039	0.13	514	0.25	0.19	32
296	0.047	0.031	2	515	0.094	0.063	4
297	0.063	0.0078	1	516	2	> 4.0	> 64
298	0.063	0.0078	1	517	0.38	0.19	6
299	0.094	0.016	0.5	518	0.38	0.063	4
300	0.094	0.0078	0.5	519	0.13	0.25	16

[2555]

301	4	4	> 64	520	0.38	0.19	6
302	0.031	0.016	0.25	521	0.25	0.016	12
303	0.047	0.012	0.19	522	0.5	0.047	24
304	0.047	0.016	1	523	1	0.094	> 64
305	0.063	0.016	1	524-1	0.22	0.19	16
306	0.031	0.0078	1	524-2	0.5	> 0.13	> 4
307	0.25	0.031	0.88	525	1.5	> 4.0	> 64
308	0.063	0.016	1	526-1	0.19	0.13	16
309	0.19	0.02	1.1	526-2	> 0.5	> 0.13	64
310	0.047	0.0098	0.13	526-3	0.063	0.031	3
311	0.047	0.012	0.25	527	0.063	0.063	4
312	0.25	0.023	0.5	528	0.19	0.38	32
313	0.031	0.0078	0.5				
314	0.078	0.023	0.44				
315	0.078	0.014	0.38				
316	0.13	2	> 64				
317	0.094	1	64				
318	NT	NT	NT				
319	2	0.75	> 64				
320	0.13	2	> 64				
321	0.38	0.016	1				
322	1.5	0.13	4				
323	0.75	0.094	1.5				

[2556]

324	0.25	0.031	1				
325	0.13	< 0.0039	0.5				

NT = 테스트하지 않음

[2557]

[2558]

실시예 428: 전세포 SpsB 생화학적 스크리닝 검정

[2559]

동력학적 플루오로제닉 효소 활성 검정은 SpsB(스타필로코쿠스 아우레우스 신호 펩티다제) 활성의 억제를 평가 하는데 사용하였으며, IC₅₀을 구하였다. 그러한 검정은 스타필로코쿠스 아우레우스 세포의 현탁액을 제조할 SpsB 단백질 대신에 SpsB의 공급원으로서 사용한다.

[2560]

세포 제조: 루리아(Luria) 배지(LB)를 에스. 아우레우스(USA300 배경, 과발현 SpsB)로 접종시키고, 37°C에서 1.5-2.0의 OD_{600nm}가 도달될 때까지(~4 시간) 진탕시켰다. 그후, 배양물을 1.0의 OD_{600nm}로 LB를 사용하여 희석하고, 할당하고, 10,000x g에서 2 분 동안 원심분리하였다. 상청액을 제거하고, 펠릿을 인산염 완충액(1x PBS,

12.5 mg/ℓ MgCl₂, 25 mg/ℓ CaCl₂, 0.1% 트윈-80) 중에서 0.5의 OD_{600nm}로 재현탁시킨 후, 다시 10,000x g에서 2 분 동안 원심분리하였다. 상청액을 제거하고, 펠릿을 -20℃에서 냉동시켰다.

[2561] 테스트 화합물을 DMSO 중에서 10 mg/ml의 농도로 생성하였다. 이들 화합물 스톱을 DMSO에 25 μg/ml의 농도로 희석하고, 계열 3배 희석을 DMSO 중에서 총 11종의 화합물 농도에 대하여 실시하였다. 20 nL의 각각의 화합물 용액을 백색 384웰 평판(50 μℓ/웰 폴리프로필렌, 눈크(Nunc))에 음향 유체 전달(에코(Echo))를 사용하여 사전스폿팅하였다.

[2562] 냉동된 에스. 아우레우스 펠릿을 검정 완충액(1x PBS, 12.5 mg/ℓ MgCl₂, 25 mg/ℓ CaCl₂, 0.1% 트윈-80) 중에서 0.05의 OD_{600nm}로 재현탁시킨 후, 20 μM 기질((Dabcy1)βAla-KPAKAAE(에단스(Edans)))과 함께 검정 완충액 중에서 1:1 (v/v) 혼합하고, 그 용액을 상기 화합물로 사전스폿팅시킨 384웰 평판에 첨가하였다(20 μℓ/(20 μℓ/웰)). 그 후, 형광 강도를 30 분 동안 2 분 관독 간격으로 동력학적으로 즉시 관독하여 내적 켄칭된 펩티드 기질의 분할을 모니터링하였다(여기 파장=340 nm, 방출 파장=490 nm, 분광학 디바이스 스택트랙스(Molecular Devices Spectramax) M5). 반응률(기울기)을 억제제 농도에 대하여 플롯팅하여 IC₅₀을 유도하였다. 결과를 하기 표 2에 제시한다.

표 2

화합물	SpsB IC50 (nM)	화합물	SpsB IC50 (nM)	화합물	SpsB IC50 (nM)	화합물	SpsB IC50 (nM)
101	0.72	226	0.88	352	0.8	475	18

[2563]

102	0.52	227	5.5	353	0.82	476	86
103	0.57	228	NT	354	1.8	477	0.68
104	0.5	229	0.92	355	1.1	478	1.5
105	0.82	230	1.3	356	NT	479	NT
106	1.7	231	0.57	357-P1	NT	480	0.92
107	4	232	2.4	357-P2	1.1	481	1.2
108	1.2	233	4	359	NT	482	1.6
109	7.5	234	3.9	360	1.2	483	6.8
110	0.96	235	0.98	361	NT	484	1
111	1	236	1.5	362	NT	485	NT
112	0.77	237	1.1	363	NT	486	NT
113	0.51	238	NT	364	NT	487	NT
114	6.1	239	0.74	365	NT	488	NT
115	NT	240	NT	366	0.64	489	NT
116	1.3	241	1.4	367	0.88	490-P1	NT
117	2	242	NT	368	NT	490-P2	NT
118	1.4	243	1.3	369	0.47	491	<0.5
119	NT	244	1	370	1.1	492	NT
120	1	245	6.3	371	1.3	492	NT
121	1.2	246	1.1	372	0.47	493	NT
122	1.6	247	NT	373	0.88	494	2.1
123	1.2	248	NT	374	NT	495	20
124	1.6	249	1.2	375	NT	496	17

[2564]

125	NT	250	7	376	NT	497-P1	NT
126	NT	251	NT	377	1	497-P2	NT
127	5.9	252	NT	378	0.87	498	NT
128	NT	253	12	379	0.89	499	NT
129	0.67	254	1.6	380	NT	500	NT
130	NT	255	NT	381	2.9	501	NT
131	0.74	256	0.8	382	NT	502	NT
132	0.71	257	0.92	383	0.88	503	NT
133	1.1	258	2.8	384	1.2	504	NT
134	3.5	259	NT	385	NT	505	NT
135	0.54	260	1.1	386	NT	506	NT
136	10	261	4.6	387	NT	507	NT
137	1.1	262	0.9	388	NT	508	NT
138	0.93	263	1.1	389	0.81	509	NT
139	0.94	264	2	390	1.1	510	NT
140	0.99	265	0.89	391	0.99	511	NT
141	0.75	266	2.1	392	NT	512	NT
142	0.72	267	0.63	393-P1	5.9	513	NT
143	0.57	268	0.86	393-P2	4.7	514	2
144	0.91	269	1.2	394-P1	3.9	515	NT
145	0.59	270	0.89	394-P2	2.7	516	NT
146	0.9	271	1.1	395	NT	517	NT
147	0.69	272	0.7	396	NT	518	NT

[2565]

148	0.75	273	0.6	397	NT	519	NT
149	0.8	274	0.79	398	NT	520	0.73
150	0.82	275	0.55	399	NT	521	2.3
151	0.59	276	1.8	400	5	522	3.1
152	NT	277	1.1	401	NT	523	5.6
153	NT	278	NT	402	NT	524-1	NT
154	NT	279	NT	403	<0.5	524-2	NT
155	2.5	280	2	404	0.88	525	NT
156	NT	281	0.75	405	0.68	526-1	NT
157	0.79	282	0.71	406	1.2	526-2	NT
158	NT	283	0.87	407	1.1	526-3	NT
159	0.82	284	0.82	408	NT	527	NT
160	0.66	285	NT	409	NT	528	NT
161	NT	287	NT	410	NT		
162	0.72	288	1.1	411	NT		
163	0.71	289	0.93	412	0.6		
164	0.62	290	1.2	413	0.88		
165	0.61	291	1.3	414	NT		
166	0.78	292	1.2	415	14		
167	NT	293	1.5	416	NT		
168	0.8	294	NT	417	NT		
169	NT	295	0.69	418	NT		
170	0.72	296	NT	419	NT		

[2566]

171	0.72	297	NT	420	8.4		
172	1	298	0.82	421	1.6		
173	NT	299	1.1	422	1.1		
174	0.91	300	NT	423	0.85		
175	0.76	301	NT	424	0.75		
176	2.6	302	0.79	425	1.1		
177	1.1	303	0.93	426	1.2		
178	0.9	304	0.68	427	1.2		
179	1.8	305	0.73	428	1.2		
180	NT	306	0.69	429	0.81		
181	NT	307	3.5	430	1		
182	3.2	308	0.71	431	0.77		
183	0.62	309	1	432	1.4		
184	0.89	310	0.99	433	NT		
185	0.91	311	0.64	434	1.5		
186	0.56	312	NT	435	NT		
187	0.74	313	0.68	436	0.78		
188	0.67	314	NT	437	0.9		
189	NT	315	NT	438	0.78		
190	0.7	316	0.84	439	NT		
191	0.62	317	0.87	440	0.81		
192	0.89	318	0.8	441	NT		
193	0.93	319	6.3	442	2.9		

[2567]

194	0.83	320	0.97	443	0.9		
195	1.4	321	1.8	444	NT		
196	1.1	322	8.4	445	1		
197	<0.5	323	2.8	446	NT		
198	0.72	324	0.82	447	NT		
199	0.73	325	0.77	448	0.93		
200	2.8	326	0.98	449	NT		
201	1.4	327	NT	450	0.66		
202	0.66	328	NT	451	NT		
203	0.72	329	0.71	452	NT		
204	1.2	330	1	453	2.3		
205	0.85	331	0.34	454	1.8		
206	NT	332	0.56	455	NT		
207	NT	333	0.8	456	NT		
208	0.99	334	1.3	457	0.64		
209	0.92	335	0.56	458	NT		
210	0.8	336	<0.5	459	NT		
211	NT	337	<0.5	460	14		
212	0.62	338	<0.5	461	0.74		
213	0.64	339	<0.5	462	0.81		
214	0.98	340	0.69	463	3.2		
215	0.97	341	1.1	464	6		
216	3.3	342	1.3	465	1.6		

[2568]

217	0.88	343	0.73	466	NT		
218	0.88	344	1	467	NT		
219	1.9	345	2.2	468	3.4		
220	1.5	346	0.7	469	5		
221	1.3	347	NT	470	24		
222	NT	348	0.8	471	10		
223	1.5	349	NT	472	9.9		
224	1.3	350	1	473	39		
225	NT	351	NT	474	NT		

NT = 테스트하지 않음

[2569]

[2570] **실시예 429: 호중구감소 대퇴 감염 모델에서의 활성**

[2571] 박테리아성 병원체의 감염을 억제하는 화합물의 능력은 쥐과 호중구감소 대퇴 감염 모델을 사용하여 측정할 수 있다. 박테리아 부하의 감소는 생체내 항균 활성의 측정치이다.

[2572] 경정맥에 캐놀라를 넣은 CD-1 마우스에게 150 mg/kg 및 100 mg/kg 시클로포스파미드를 -5일차 및 -2일차 각각에 주사하여 호중성백혈구감소증(<100 세포/mm³)을 유발하도록 하였다 -1일차에, 염수를 20 μl/시간에서 12 시간 동안 하버드 애퍼레이투스(Harvard Apparatus) PHD 2000 주입 펌프를 사용하여 주입하였다. 0일차에 마우스의 대퇴 근육에 1×10⁵ CFU/50 μl의 에셰리치아 콜리 균주 ATCC 25922로 감염시켰다. 4개의 테스트군 및 1개의 비히클군에게 주사후 1 시간에 투여를 시작하였다:

[2573] 군 1 - 비히클 대조군 (PBS 중의 3% HP-β-시클로텍스트린).

[2574] 군 2 - 0.62 mg/ml 용액의 농도로 투여하고, 80 μl/시간에서 23 시간 동안 13 μg/ml의 표적 정상 상태 농도 (C_{ss})로 주입한 화합물 135 군.

[2575] 군 3 - 3.4 μg/ml의 정상 상태 농도(C_{ss})를 달성하도록 0.21 mg/ml 용액의 농도에서 투여하고, 80 μl/시간에서 23 시간 동안 주입한 화합물 135 군.

[2576] 군 4 - 80 μl/시간에서 23 시간 동안 주입된 0.07 mg/ml의 농도(C_{ss} 1.2 μg/ml)로 투여한 화합물 135 군.

[2577] 군 5 - 80 μl/시간에서 23 시간 동안 주입된 0.02 mg/ml의 농도(C_{ss} 0.31 μg/ml)로 투여한 화합물 135 군.

[2578] 감염후 24 시간에 대퇴 근육에서의 박테리아 부하는 조직 균질물을 계열 희석으로 혈액 한천 평판 상에 평판 배양하여 측정하였다. 도 1에 도시한 바와 같이, 화합물 135는 박테리아 부하에서의 투여량 의존성 감소를 나타내며, 이는 그의 생체내 활성을 입증하였다.

[2579] **실시예 430: C. 디피실레-관련 설사를 갖는 환자에서 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물의 안전성 및 효능의 임상 시험**

[2580] **목적:** 본 연구는 C. 디피실레-관련 설사 증상의 치료 및 반복된 설사 사례의 위험성의 감소를 위한 본원에 제시된 화합물의 안전성 및 효능을 측정하는 것을 목적으로 한다. 이러한 화합물은 통상의 표준 항생제 치료와 비교하여 평가하며, 모든 환자는 능동 투약을 수용할 것이다. 의사 방문, 신체 검사, 실험실 테스트 및 연구 투약을 비롯한 모든 연구-관련 진료를 제공한다. 전체 참여 기간은 약 10 주이다.

[2581] **환자:** 적합한 대상체는 18세 이상의 남성 및 여성일 것이다.

[2582] **기준:**

[2583] **포함 기준:**

- [2584] 18세 이상일 것;
- [2585] 활발한 온화 내지 중간 정도의 C. 디피실레-관련 설사(CDAD)를 가질 것;
- [2586] 경구 투약을 견딜 수 있을 것;
- [2587] 임신 또는 수유중이 아닐 것; 및
- [2588] 피험자 동의서에 서명 및 날짜를 기입할 것.
- [2589] **연구 설계:** 이는 C. 디피실레-관련 설사를 갖는 환자에서 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물의 효능, 안전성 및 용인성의 무작위, 이중 맹검, 능동 대조군 실험이다.
- [2590] **실시예 431: MRSA 골수염의 치료를 위한 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물과 반코마이신을 비교한 임상 시험**
- [2591] **목적:** 본 연구는 메티실린-내성 스태필로코쿠스 아우레우스(MRSA) 골수염의 치료를 위하여 반코마이신과 비교한 본원에 제시된 화합물의 효능을 측정하고자 한다.
- [2592] **환자:** 적합한 대상체는 18세 이상의 남성 및 여성일 것이다.
- [2593] **기준:**
- [2594] 포함 기준:
- [2595] 뼈 위치로부터 수술실 또는 무균 생검 수술에서 얻은 배양-입증된 MRSA. 감염 및 샘플링 위치는 뼈 내에서 또는 뼈와 인접한 깊은 연조직 내이거나 또는 MRSA를 위한 양성 혈액 배양과 관련된 골수염과 일치하는 방사선 이상일 것;
- [2596] 필요할 경우 감염 부위의 수술 변연절제술;
- [2597] 피험자는 피험자 동의서 서면을 제공할 수 있을 것;
- [2598] 피험자는 12 주 동안 외래 장관외 요법을 수용할 수 있을 것.
- [2599] 제외 기준:
- [2600] 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 반코마이신에 대한 과민증;
- [2601] 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물 또는 반코마이신에 대한 S. 아우레우스 내성;
- [2602] 만성 열린 상처로부터 직접 발생된 골수염;
- [2603] 복합균 배양(유일한 제외는 혈장응고효소-음성 스태필로코쿠스가 배양액 중에 존재할 경우이며, 임상 평가는 오염 물질이라는 것).
- [2604] 대상체는 실험 등록시 양성의 임신 테스트를 가질 것;
- [2605] 연구 약물의 투여를 불가능하게 하는 기준선 신장 또는 간 부전;
- [2606] 3 개월 동안 항생제를 정맥내 투여하기 위한 안전 조건 없이 능동적 주사 약물 사용; 및
- [2607] 골수염을 제외한 감염에 대하여 14 일 초과 동안 항생제의 예상된 사용.
- [2608] **연구 설계:** 이는 MRSA 골수염의 치료를 위하여 반코마이신을 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물과 비교하는 무작위, 오픈-라벨, 능동 제어, 효능 시험이다.
- [2609] **실시예 432: 반코마이신-내성 엔테로코쿠스(VRE)에 의하여 야기된 선택된 심각한 감염에서 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물을 평가하는 임상 시험**
- [2610] **목적:** 본 연구는 VRE에 의하여 야기된 선택된 심각한 감염의 치료에서 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic),

(Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물의 안전성 및 효능을 측정하기 위함이다.

[2611] **환자:** 적합한 대상체는 18세 이상의 남성 및 여성일 것이다.

[2612] **기준:**

[2613] **포함 기준:**

[2614] 하기 다중-항생제 내성 박테리아 중 하나의 분리: 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 파에시움, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 파에칼리스 단독 또는 복합균 감염의 일부로서; 및

[2615] 정맥내(IV) 항생제 요법의 투여를 필요로 하는 심각한 감염의 확인된 진단을 가질 것(예, 박테리아혈증[제외된 감염으로 인한 것이 아닐 경우], 복합 복강내 감염, 복합 피부(complicated skin) 및 피부 구조 감염 또는 폐렴).

[2616] **제외 기준:**

[2617] 조사자의 견해에서 반응의 평가를 불가능하게 하거나 또는 요법 또는 추적 조사 평가의 고려되는 과정을 완료하거나 또는 이러한 실험에서 대상체의 참여와 관련될 위험성을 실질적으로 증가시킬 것 같지는 않은 임의의 수반되는 병태를 갖거나 또는 임의의 수반되는 투약을 취하는 대상체.

[2618] 7 일 미만의 항생제 요법의 예상 기간.

[2619] **연구 설계:** 이는 VRE에 의하여 야기된 선택된 심각한 감염의 치료에서 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물의 무작위, 이중 맹검, 안전성 및 효능 실험이다.

[2620] **약학적 조성물**

[2621] **비경구 조성물**

[2622] 주사에 의한 투여에 적절한 비경구 약학적 조성물을 생성하기 위하여, 100 mg의 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물을 DMSO 중에서 용해시킨 후, 10 mL의 0.9% 무균 염수와 혼합한다. 혼합물을 주사에 의한 투여에 적절한 투여 단위 형태로 혼입한다.

[2623] 또 다른 실시양태에서, 하기 성분을 혼합하여 주사용 제제를 형성한다.

성분	양
화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물	1.2 g
아세트산나트륨 완충액 (0.4 M)	2.0 mL
HCl (1 N) 또는 NaOH (1 M)	적절한 pH까지 q.s.
물 (증류, 무균)	20 mL까지 q.s.

[2624]

물을 제외한 상기 성분 모두를 합하고, 교반하고, 필요할 경우 약간 가열한다. 그 후, 충분한 양의 물을 첨가한다.

[2626] **경구 조성물**

[2627] 경구 전달을 위한 약학적 조성물을 생성하기 위하여, 100 mg의 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물을 750 mg의 전분과 혼합한다. 혼합물을 경구 투여에 적절한 경구 투여 단위, 예컨대 경질 젤라틴 캡슐에 혼입한다.

[2628] 또 다른 실시양태에서, 하기 성분을 강력 혼합하고, 단일 스코어된 정제로 압착시킨다.

성분	정제당 양 (mg)
화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe) 의 화합물	200
옥수수 전분	50
크로스카르멜로스 나트륨	25
락토스	120
스테아르산마그네슘	5

[2629]

[2630] 또 다른 실시양태에서, 하기 성분을 강력 혼합하고, 경질-외피 젤라틴 캡슐에 로딩시킨다.

성분	정제당 양 (mg)
화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe) 의 화합물	200
분무 건조된 락토스	148
스테아르산마그네슘	2

[2631]

[2632] 또 다른 실시양태에서, 하기 성분을 혼합하고, 경구 투여용 액제/현탁액을 형성한다.

성분	양
화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe) 의 화합물	1 g
무수 탄산나트륨	0.1 g
에탄올 (200 프루프), USP	10 mL
정제수, USP	90 mL
아스파탐	0.003g

[2633]

[2634] 국소 겔 조성물

[2635] 약학적 국소 겔 조성물을 생성하기 위하여, 100 mg의 화학식 (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (II'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 또는 (IIe)의 화합물을 1.75 g의 히드록시프로필 셀룰로스, 10 ml의 프로필렌 글리콜, 10 ml의 이소프로필 미리스테이트 및 100 ml의 정제된 알콜 USP와 혼합한다. 그 후, 생성된 겔 혼합물을 국소 투여에 적절한 용기, 예컨대 튜브에 혼입한다.

[2636] 본 개시내용의 바람직한 실시양태를 본원에 제시 및 기재하지만, 그러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게 자명할 것이다. 다수의 수정예, 변경예 및 치환예는 본 발명으로부터 벗어남이 없이 당업자에 의하여 발생될 것이다. 본원에 기재된 실시양태에 대한 다양한 대체예는 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 하기 청구범위는 본 발명의 범주를 정의하며, 이들 청구범위 및 그의 균등예에 포함되는 방법 및 구조를 이에 포함시키고자 한다.

도면

도면1

