



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0131312
 (43) 공개일자 2011년12월06일

(51) Int. Cl.

C07D 403/14 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7025221

(22) 출원일자(국제출원일자) 2010년03월25일
 심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년10월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2010/028730

(87) 국제공개번호 WO 2010/111534

국제공개일자 2010년09월30일

(30) 우선권주장

61/164,342 2009년03월27일 미국(US)

61/214,883 2009년04월28일 미국(US)

(71) 출원인

프레시디오 퍼마슈티칼스, 인코포레이티드

미국, 캘리포니아주 94158, 샌 프란시스코, 스위트 585, 오웬스 스트리트 1700

(72) 별명자

리, 레팡

미국, 캘리포니아 94150, 샌 프란시스코, 스위트 585, 오웬스 스트리트 1700, 씨/오 프레시디오 퍼마슈티칼스, 인코포레이티드

종, 민

미국, 캘리포니아 94150, 샌 프란시스코, 스위트 585, 오웬스 스트리트 1700, 씨/오 프레시디오 퍼마슈티칼스, 인코포레이티드

(74) 대리인

강명구

전체 청구항 수 : 총 81 항

(54) 융합된 고리 C형 간염 억제제

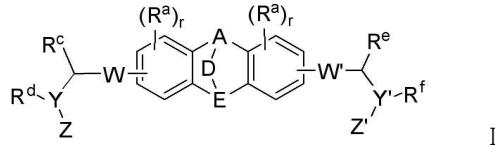
(57) 요 약

본 명세서에 형 간염의 치료를 위한 화합물, 약제학적 조성물 및 병용 요법이 제공된다.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)을 가지는 화합물:



여기서:

D는 존재하거나 부재하고, 존재할 경우

$-CR_2CR_2-$, $-CR_2-$, $-NR^N-$, $-O-$ 및 $-S-$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R^N 은 H, -OH, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드이고, 각각의 R은 수소, -OH, -CN, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

A 및 E는:

각각 독립적으로 $-CR_2-$, $-CR=$, $-CR_2-CR_2-$, $-CR=CR-$, $-N=CR-$,

$-(CR_2)_a-N(R^N)-(CR_2)_a-$, $-(CR_2)_a-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_a-$,

$-(CR_2)_a-N(R^N)-C(O)-(CR_2)_a-$ 또는 $-(CR_2)_b-O-(CR_2)_b-$ 이고, 여기서:

R^N 은 H, -OH, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택되고;

각각의 R은 수소, -OH, -CN, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서:

두 R은 모두 단일 C 상에 있거나, 인접하는 C를 상에 있고, R이 부착되는 C 또는 C들과 함께, 선택적으로 환을 형성하고,

두 R이 하나의 C 상에 있을 수 있는 경우, C는 이중 결합으로써 단일 R에 선택적으로 연결될 수 있고;

각각의 a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고, 단, D가 존재할 경우 b는 모두 0이 아니고;

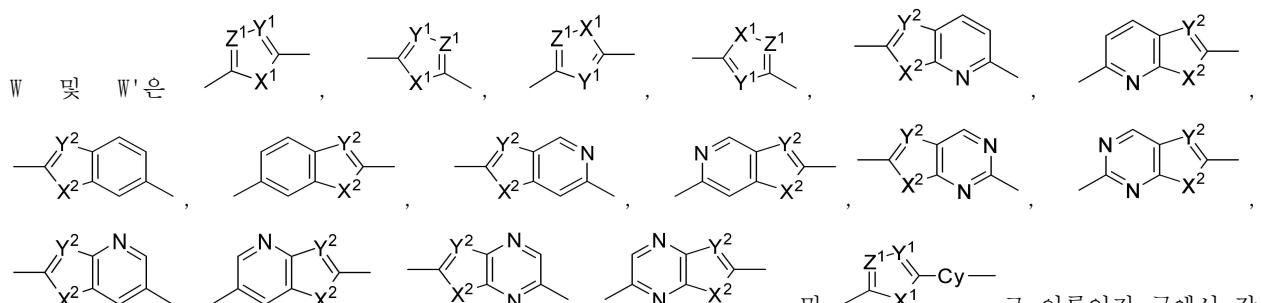
R^N 및 R은 D가 존재할 경우 D에 대한 결합으로 대체될 수 있고,

D가 부재할 경우, A 및 E는 각각 독립적으로 결합, $-O-$, $-S-$, $-S(O_2)-$, $-S(O)-$, $-C(O)-$ 또는 $-N=$ 일 수 있고,

단, W 및 W' 가 모두 5-원 고리일 경우, A 및 E는 모두 결합이거나 모두 결합이 아닌 것이고;

각각의 R^a 는 -OH, -CN, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;



X¹은 CH₂, NH, O 또는 S이고,

Y¹, Y² 및 Z¹은 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,

X²는 NH, O 또는 S이고,

W 및 W'은 -OH, -CN, -NO₂, 할로젠, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설플아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,

Cy는 단환, 이환 또는 삼환 5- 내지 12-원 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴기 또는 헤테로아릴기이고, 여기서 최대 세 개의 헤테로원자는 독립적으로 N, S 또는 O이고; -OH, -CN, -NO₂, 할로젠, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설플아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^c, R^d, R^e 및 R^f는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬; 및 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

R^c, R^d, R^e 및 R^f 각각은 C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

R^c 및 R^d는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,

R^e 및 R^f는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고;

Y 및 Y'은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

Z 및 Z'은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,

-[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-NR⁷-(CR₂⁴)_t-R⁸, -U-(CR₂⁴)_t-R⁸, 및

-[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-O-(CR₂⁴)_t-R⁸로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

U는 -C(O)-, -C(S)- 및 -S(O)₂-로 이루어진 군에서 선택되고,

각각의 R⁴, R⁵ 및 R⁷은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아

릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

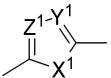
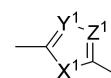
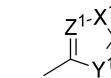
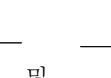
R^8 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R_2^{81}$, $-S(O)_2-R^{81}$ 및 $-S(O)_2-N-R_2^{81}$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R^{81} 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

선택적으로, R^7 및 R^8 는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,

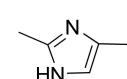
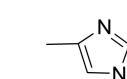
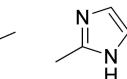
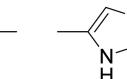
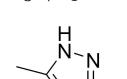
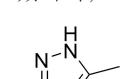
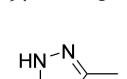
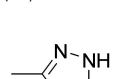
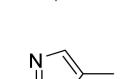
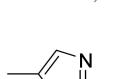
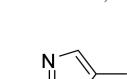
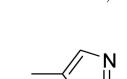
각각의 t 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

u 는 0, 1, 또는 2임.

청구항 2

청구항 1에 있어서, W 및 W' 중 하나 또는 둘 모두는 , ,  및 로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 3

청구항 2에 있어서, W 및 W' 중 하나 또는 둘 모두는 , , , , , , , , , ,  및 로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 4

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

R^c , R^d , R^e 및 R^f 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬 및 C_1 내지 C_8 헤테로알킬로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되고, 여기서,

각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

R^c 및 R^d 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 6-원 헤테로환에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,

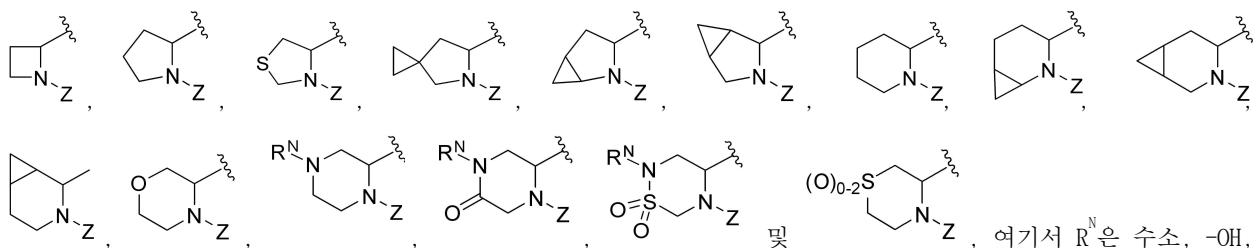
R^e 및 R^f 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 6-원 헤테로환에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하는 화합물.

청구항 5

청구항 4에 있어서, R^c 및 R^d 또는 R^e 및 R^f 중 하나 또는 둘 모두는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 6-원 헤테로환에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하는 화합물.

청구항 6

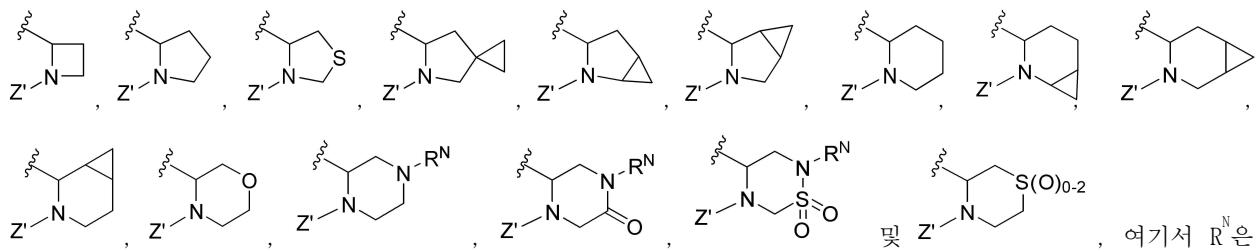
청구항 4에 있어서, R^c 및 R^d 는 결합되어 다음으로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로환형 융합 고리 시스템을 형성하고:



C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 7

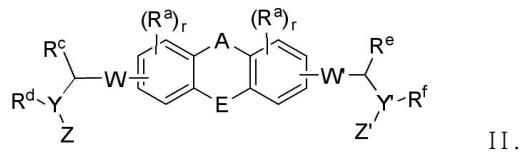
청구항 4 또는 6에 있어서, R^e 및 R^f는 결합되어 다음으로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로환형 융합 고리 시스템을 형성하고:



수소, -OH, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

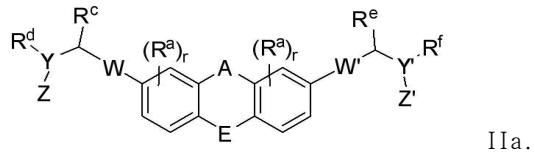
청구항 8

청구항 1에 있어서, 화학식 (II)를 가지는 화합물:



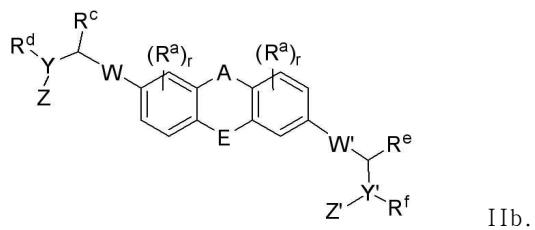
청구항 9

청구항 8에 있어서, 화학식 (IIa)를 가지는 화합물:



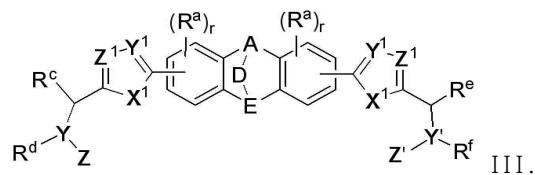
청구항 10

청구항 8에 있어서, 화학식 (IIb)를 가지는 화합물:



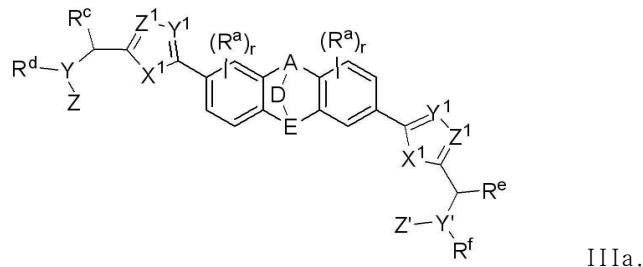
청구항 11

청구항 1에 있어서, 화학식 (III)을 가지는 화합물:



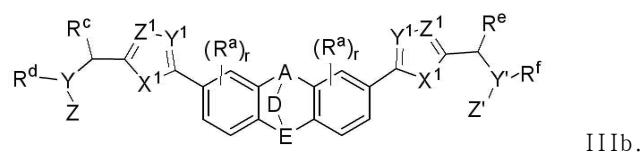
청구항 12

청구항 11에 있어서, 화학식 (IIIa)을 가지는 화합물:



청구항 13

청구항 11에 있어서, 화학식 (IIIb)를 가지는 화합물:



청구항 14

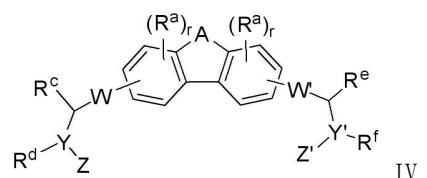
청구항 1 내지 7, 11 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, A 및 E는 모두 -O-이고, D는 부재하는 화합물.

청구항 15

청구항 1 내지 7, 11 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, A는 -O-이고, D는 부재하고, E는 -CH₂- , -C(CH₃)₂- , -C(CH₂CH₂)- 또는 -C(O)-인 화합물.

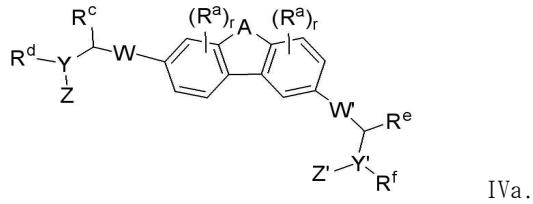
청구항 16

청구항 1에 있어서, 화학식 (IV)를 가지는 화합물:



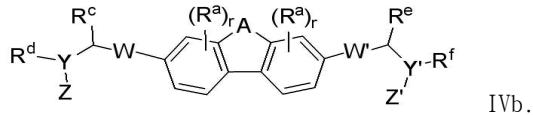
청구항 17

청구항 14에 있어서, 화학식 (IVa)를 가지는 화합물:



청구항 18

청구항 14에 있어서, 화학식 (IVb)를 가지는 화합물:



청구항 19

청구항 16, 17 또는 18 중 어느 한 항에 있어서, A는 -S-인 화합물.

청구항 20

청구항 16, 17 또는 18 중 어느 한 항에 있어서, A는 -S(O)₂-인 화합물.

청구항 21

청구항 16, 17 또는 18 중 어느 한 항에 있어서, A는 -O-인 화합물.

청구항 22

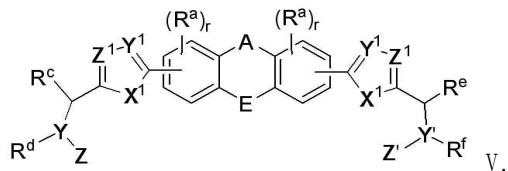
청구항 16, 17 또는 18 중 어느 한 항에 있어서, A는 -CH₂-인 화합물.

청구항 23

청구항 16, 17 또는 18 중 어느 한 항에 있어서, A는 -CH₂-CH₂-인 화합물.

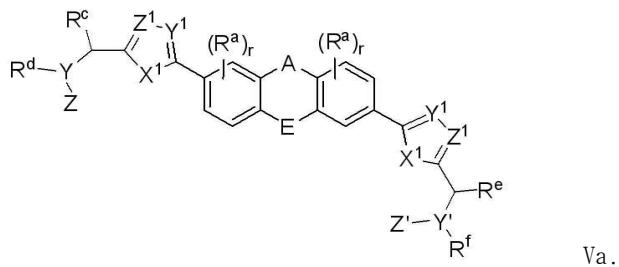
청구항 24

청구항 1에 있어서, 화학식 (V)를 가지는 화합물:



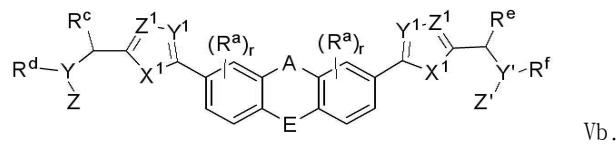
청구항 25

청구항 24에 있어서, 화학식 (Va)를 가지는 화합물:



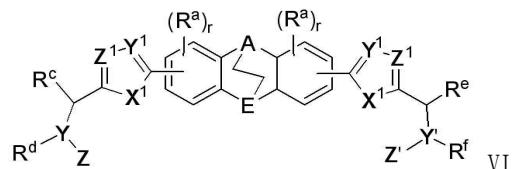
청구항 26

청구항 24에 있어서, 화학식 (Vb)를 가지는 화합물:



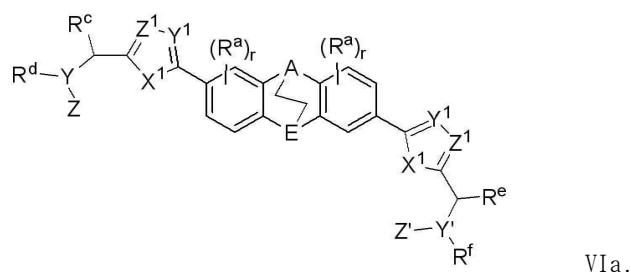
청구항 27

청구항 1에 있어서, 화학식 (VI)를 가지는 화합물:



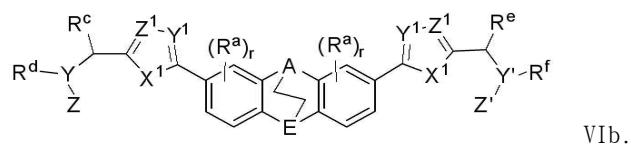
청구항 28

청구항 27에 있어서, 화학식 (VIa)를 가지는 화합물:



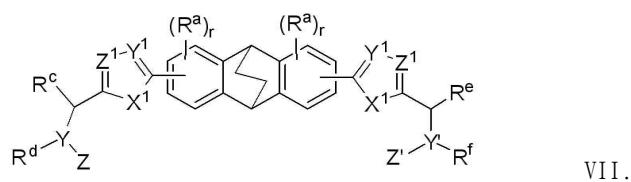
청구항 29

청구항 27에 있어서, 화학식 (VIIb)를 가지는 화합물:



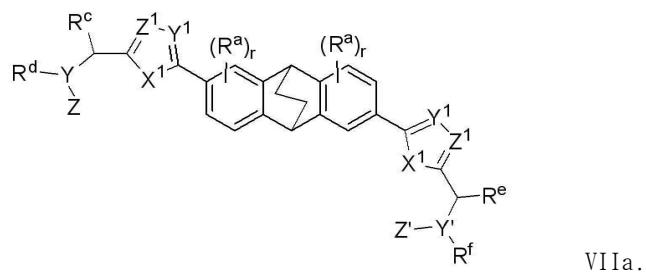
청구항 30

청구항 1에 있어서, 화학식 (VII)를 가지는 화합물:



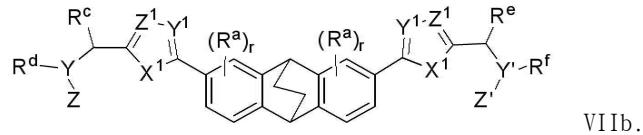
청구항 31

청구항 30에 있어서, 화학식 (VIIa)를 가지는 화합물:



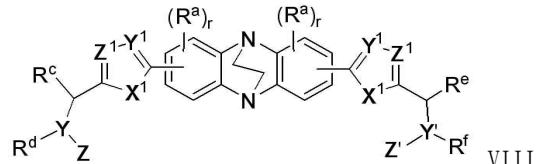
청구항 32

청구항 30에 있어서, 화학식 (VIIb)를 가지는 화합물:



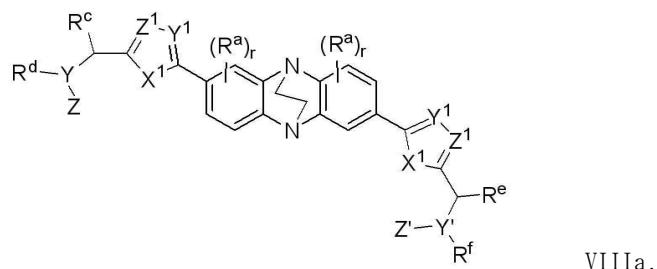
청구항 33

청구항 1에 있어서, 화학식 (VIII)를 가지는 화합물:



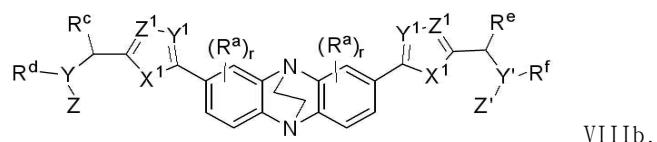
청구항 34

청구항 33에 있어서, 화학식 (VIIIa)를 가지는 화합물:



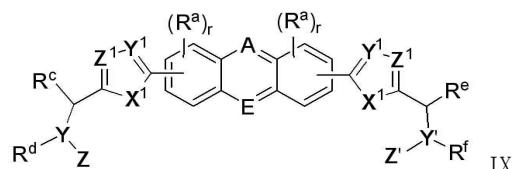
청구항 35

청구항 33에 있어서, 화학식 (VIIIb)를 가지는 화합물:



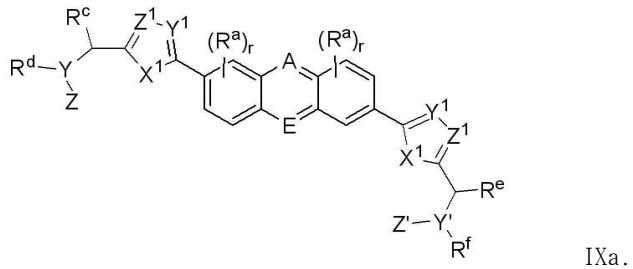
청구항 36

청구항 1에 있어서, 화학식 (IX)를 가지는 화합물:

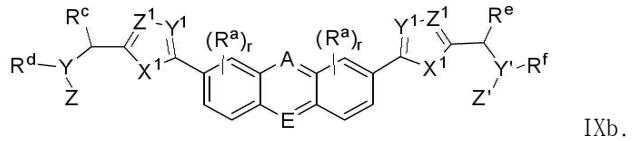


청구항 37

청구항 36에 있어서, 화학식 (IXa)를 가지는 화합물:

**청구항 38**

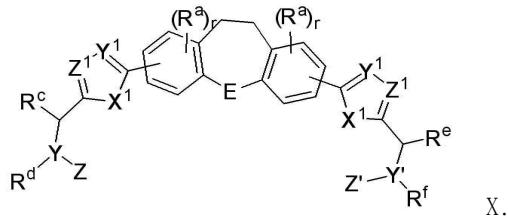
청구항 36에 있어서, 화학식 (IXb)를 가지는 화합물:

**청구항 39**

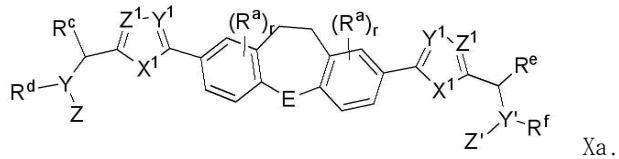
청구항 36, 37 또는 38 중 어느 한 항에 있어서, A 및 E는 N인 화합물.

청구항 40

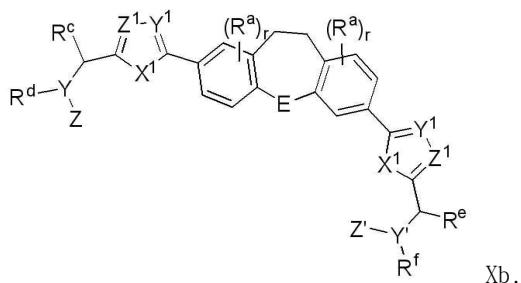
청구항 1에 있어서, 화학식 (X)를 가지는 화합물:

**청구항 41**

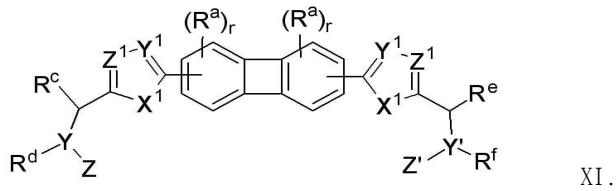
청구항 40에 있어서, 화학식 (Xa)를 가지는 화합물:

**청구항 42**

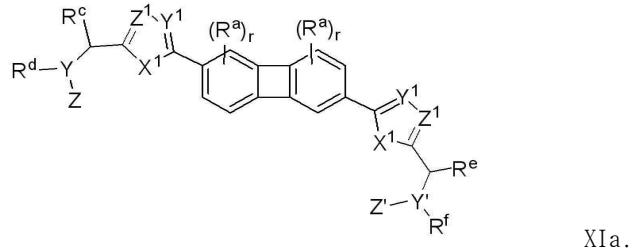
청구항 40에 있어서, 화학식 (Xb)를 가지는 화합물:

**청구항 43**

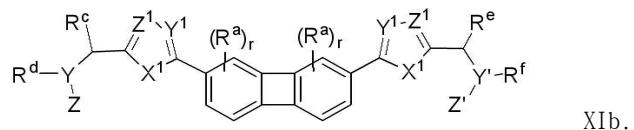
청구항 1에 있어서, 화학식 (XI)를 가지는 화합물:

**청구항 44**

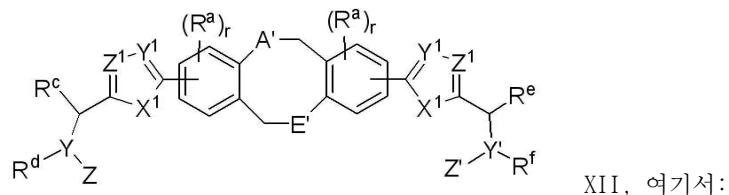
청구항 43에 있어서, 화학식 (XIa)를 가지는 화합물:

**청구항 45**

청구항 43에 있어서, 화학식 (XIb)를 가지는 화합물:

**청구항 46**

청구항 1에 있어서, 화학식 (XII)를 가지는 화합물:



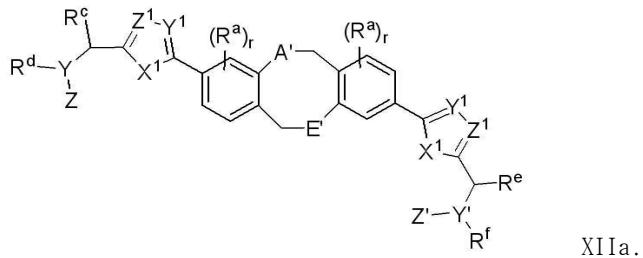
A' 및 E'은 각각 독립적으로 $-CR_2-$, $-CR=$, $-N(R^N)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O_2)-$, $-S(O)-$, 또는 $-N=\circ]$ 고, 여기서:

R^N 은 H, $-OH$, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택되고;

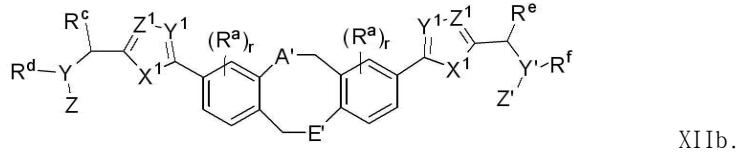
각각의 R은 수소, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택됨.

청구항 47

청구항 46에 있어서, 화학식 (XIIa)를 가지는 화합물:

**청구항 48**

청구항 46에 있어서, 화학식 (XIIb)를 가지는 화합물:

**청구항 49**

청구항 9 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, Y 및 Y' 중 하나는 N인 화합물.

청구항 50

청구항 9 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, Y 및 Y' 중 둘 모두는 N인 화합물.

청구항 51

청구항 11 내지 13 또는 24 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 -S-인 화합물.

청구항 52

청구항 11 내지 13 또는 24 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 -O-인 화합물.

청구항 53

청구항 11 내지 13 또는 24 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 -NH-인 화합물.

청구항 54

청구항 11 내지 13 또는 24 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, Z^1 중 하나 또는 둘 모두는 -N-인 화합물.

청구항 55

청구항 11 내지 13 또는 24 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, Y^1 중 하나 또는 둘 모두는 -N-인 화합물.

청구항 56

청구항 1 내지 55 중 어느 한 항에 있어서, Z 및 Z'은 각각 1-3 아미노산인 화합물.

청구항 57

청구항 1 내지 55 중 어느 한 항에 있어서, Z 및 Z'은

$-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$, $-U-(CR_2^4)_t-R^8$ 및

$-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 58

청구항 57에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 인 화합물.

청구항 59

청구항 58에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 인 화합물.

청구항 60

청구항 58에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 인 화합물.

청구항 61

청구항 58에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-[C(O)-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 인 화합물.

청구항 62

청구항 61에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 인 화합물.

청구항 63

청구항 58에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-[C(O)-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-C(O)-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 인 화합물.

청구항 64

청구항 63에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t-C(O)-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 인 화합물.

청구항 65

청구항 63에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 인 화합물.

청구항 66

청구항 65에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_n-NR^7-(CR_2^4)_n-C(O)-R^{81}$ 인 화합물.

청구항 67

청구항 66에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_n-NR^7-C(O)-R^{81}$ 인 화합물.

청구항 68

청구항 65에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_n-NR^7-(CR_2^4)_n-C(O)-O-R^{81}$ 인 화합물.

청구항 69

청구항 68에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_n-NR^7-C(O)-O-R^{81}$ 인 화합물.

청구항 70

청구항 57에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-U-(CR_2^4)_t-R^8$ 인 화합물.

청구항 71

청구항 70에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_t-R^8$ 인 화합물.

청구항 72

청구항 57에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 인 화합물.

청구항 73

청구항 72에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 인 화합물.

청구항 74

청구항 73에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t-C(O)-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 인 화합물.

청구항 75

청구항 72에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 인 화합물.

청구항 76

청구항 75에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 인 화합물.

청구항 77

청구항 57에 있어서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_n-NR^7-R^8$ 이고 여기서 R⁷ 및 R⁸은 함께 4-7 원고리를 형성하는 화합물.

청구항 78

청구항 1 내지 77 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 79

약제의 제조에서 청구항 1 내지 77 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 80

청구항 79에서, 약제는 C형 간염의 치료를 위한 것인 화합물의 용도.

청구항 81

치료적 유효량의 청구항 1 내지 78 중 어느 한 항의 화합물을, 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 C형 간염 치료 방법.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원의 진술

본 출원은 2009년 3월 27일에 출원된 미국 특허 가출원 제61/164,342호 및 2009년 4월 28일에 출원된 미국 특허 가출원 제61/214,883호의 이익을 청구한다.

발명의 분야

[0004] 본 발명은 C형 간염 바이러스("HCV") 복제, 특히 HCV의 비구조 5A ("NS5A") 단백질의 기능의 억제에 유용한 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

발명의 배경

[0006] HCV는 플라비비리대(*Flaviviridae*) 과의 일원인 단일-가닥 RNA 바이러스이다. 상기 바이러스는 현재 일곱 가지의 규명된 유전자형 및 50 가지 이상의 규명된 하위유형이 존재하는 바와 같이 광범한 유전적 이질성을 나타낸다. HCV 감염된 세포에서, 바이러스 RNA는 열 가지의 개별적인 단백질로 분열되는 폴리단백질로 해독된다. 아마노 말단에서는 구조 단백질: 핵(C) 단백질 및 페막 글리코단백질인 E1 및 E2, 그리고 E1 및 E2를 뒤따르는 막관통 단백질인 p7이다. 추가적으로, 여섯 가지의 비구조 단백질인 NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A 및 NS5B가 존재하고, 이들은 HCV 생활사(lifecycle)에서 기능적 역할을 한다. (예를 들어 Lindenbach, B.D. and Rice, C.M. *Nature*. 436:933-938, 2005 참조).

[0007] HCV에 의한 감염은 심각한 건강 문제이다. 전세계적으로 1억 7천만 명의 사람이 HCV으로 만성 감염된 것으로 추산된다. HCV 감염은 만성 간염, 간경화, 간부전 및 간세포 암종을 유발할 수 있다. 따라서 만성 HCV 감염은 간 관련 조기 사망의 세계적인 주요 원인이다.

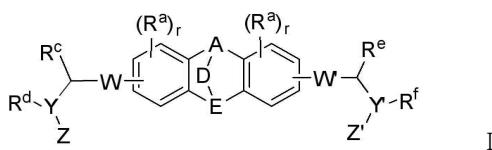
[0008] 현재 HCV 감염을 위한 관리 치료 처방의 표준은 단독으로 또는 리바비린과 조합으로 인터페론-알파를 포함한다. 치료는 성가시며 때로는 쇠약해지게 하는 심각한 부작용을 가지고, 많은 환자들이 치료에 장기간 반응하지 않는다. 새롭고 효과적인 HCV 감염 치료 방법이 시급히 요구된다.

발명의 내용

발명의 요약

[0010] HCV NS5A 단백질의 핵심 특징은 HCV NS5A 단백질을 억제제를 위한 이상적인 표적으로 만든다. 본 발명은 NS5A 단백질을 표적으로 하는 화합물의 부류 및 인간의 HCV 감염을 치료하기 위한 이들의 사용 방법을 설명한다.

[0011] 첫 번째 양태에서, 화학식(I)의 화합물이 제공되고:



[0012] 여기서:

[0014] D는 존재하거나 부재하고, 존재할 경우

[0015] $-\text{CR}_2\text{CR}_2^-$, $-\text{CR}_2^-$, $-\text{NR}^N-$, $-0-$ 및 $-S-$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서:

[0016] R^N 은 H, -OH, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드이고,

[0017] 각각의 R은 수소, -OH, -CN, -NO₂, 할로젠, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0018] A 및 E는:

[0019] 각각 독립적으로 $-\text{CR}_2^-$, $-\text{CR}=$, $-\text{CR}_2\text{CR}_2^-$, $-\text{CR=CR}-$, $-\text{N=CR}-$,

[0020] $-(\text{CR}_2)_a\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a^-$, $-(\text{CR}_2)_a\text{C(O)}-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a^-$,

[0021] $-(CR_2)_a-N(R^N)-C(O)-(CR_2)_a-$ 또는 $-(CR_2)_b-O-(CR_2)_b-\circ$ 고, 여기서:

[0022] R^N 은 H, -OH, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택되고;

[0023] 각각의 R은 수소, -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0024] 두 R은 모두 단일 C 상에 있거나, 인접하는 C들 상에 있고, R이 부착되는 C 또는 C들과 함께, 선택적으로 환을 형성하고,

[0025] 두 R이 하나의 C 상에 있을 수 있는 경우, C는 이중 결합으로써 단일 R에 선택적으로 연결될 수 있고;

[0026] 각각의 a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고, 단, D가 존재할 경우 b는 모두 0이 아니고;

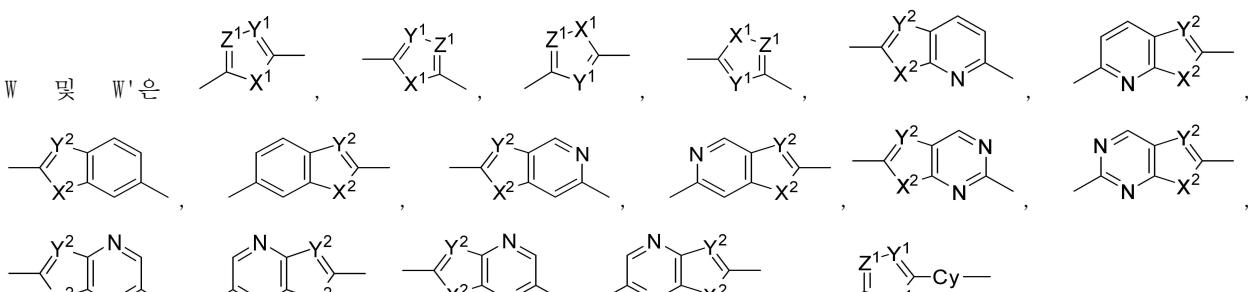
[0027] R^N 및 R은 D가 존재할 경우 D에 대한 결합으로 대체될 수 있고,

[0028] D가 부재할 경우, A 및 E는 또한 각각 독립적으로 결합, -O-, -S-, -S(O₂)-, -S(O)-, -C(O)- 또는 -N=일 수 있고,

[0029] 단, W 및 W'가 모두 5-원 고리일 경우, A 및 E는 모두 결합이거나 모두 결합이 아닌 것이고;

[0030] 각각의 R^a는 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0031] 각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0032] W 및 W'은 로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0033] X¹은 CH₂, NH, O 또는 S이고,

[0034] Y¹, Y² 및 Z¹은 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,

[0035] X²는 NH, O 또는 S이고,

[0036] W 및 W'은 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,

[0037] Cy는 단환, 이환 또는 삼환 5- 내지 12-원 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴기 또는 헤테로아릴기이고, 여기서 최대 세 개의 헤테로원자는 독립적으로 N, S 또는 O이고; -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택

적으로 치환되고;

[0038] 각각의 R^c, R^d, R^e 및 R^f의 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬 및 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0039] 각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0040] R^c, R^d, R^e 및 R^f의 각각은 C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0041] R^c 및 R^d는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,

[0042] R^e 및 R^f는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고;

[0043] Y 및 Y'은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

[0044] Z 및 Z'은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,

[0045] -[U-(CR₂)_t-NR⁵-(CR₂)_t]_u-U-(CR₂)_t-NR⁷-(CR₂)_t-R⁸, -U-(CR₂)_t-R⁸, 및

[0046] -[U-(CR₂)_t-NR⁵-(CR₂)_t]_u-U-(CR₂)_t-O-(CR₂)_t-R⁸로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0047] U는 -C(O)-, -C(S)- 및 -S(O)₂-로 이루어진 군에서 선택되고,

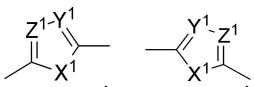
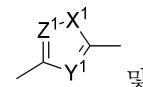
[0048] 각각의 R⁴, R⁵ 및 R⁷은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

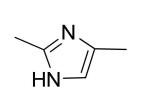
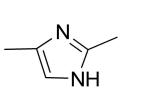
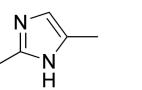
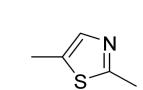
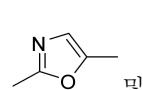
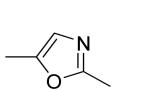
[0049] R⁸는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, -C(O)-R⁸¹, -C(S)-R⁸¹, -C(O)-O-R⁸¹, -C(O)-N-R⁸¹₂, -S(O)₂-R⁸¹ 및 -S(O)₂-N-R⁸¹₂로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R⁸¹은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

[0050] 선택적으로, R⁷ 및 R⁸는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,

[0051] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

[0052] u는 0, 1, 또는 2이다.

[0053] 첫 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, W 및 W' 중 하나 또는 둘 모두는  및 로 이루어진 군에서 선택된다.

[0054] 첫 번째 양태의 두 번째 구체예에서, W 및 W' 중 하나 또는 둘 모두는 , , , , ,  및 로 이루어진 군에서 선택된다.

로 이루어진 군에서 선택된다.

[0055] 첫 번째 양태의 세 번째 구체예에서, R^c , R^d , R^e 및 R^f 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬 및 C_1 내지 C_8 헤테로알킬로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되고, 여기서,

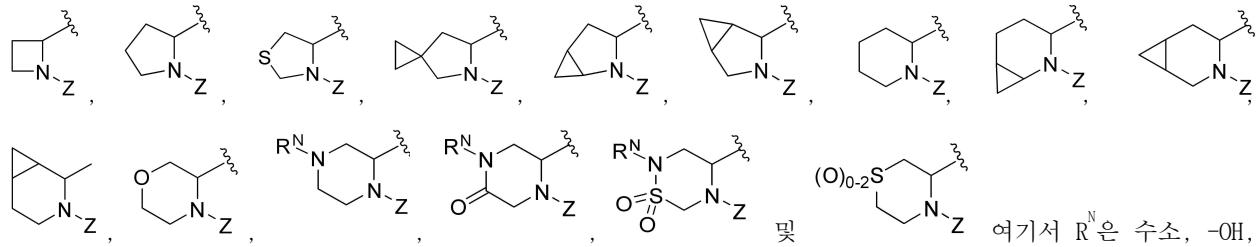
[0056] 각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0057] R^c 및 R^d 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 6-원 헤테로환에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,

[0058] R^e 및 R^f 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 6-원 헤테로환에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성한다.

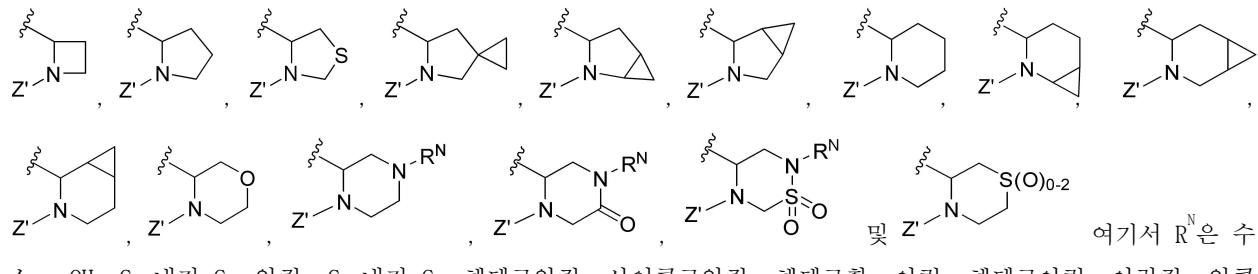
[0059] 첫 번째 양태의 네 번째 구체예에서, R^c 및 R^d 또는 R^e 및 R^f 중 하나 또는 둘 모두는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 6-원 헤테로환에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성한다.

[0060] 첫 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, R^c 및 R^d 는 결합되고, 다음으로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로환형 융합 고리 시스템을 형성하고:



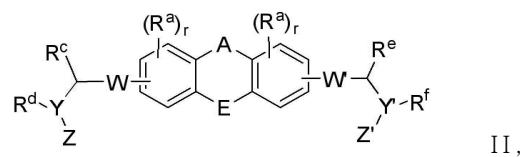
C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설플아미드로 이루어진 군에서 선택된다.

[0062] 첫 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, R^e 및 R^f 는 결합되고, 다음으로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로환형 융합 고리 시스템을 형성하고:



C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설플아미드로 이루어진 군에서 선택된다.

[0064] 본 발명의 두 번째 양태에서, 화합물은 화학식 (II)을 가지고:



여기서:

[0067] A 및 E는:

[0068] 각각 독립적으로 결합, $-O-$, $-S-$, $-S(O_2)-$, $-S(O)-$, $-C(O)-$, $-N=$, $-CR_2-$,

$$-\text{CR} = , \quad -\text{CR}_2-\text{CR}_2-, \quad -\text{CR}=\text{CR}- , \quad -\text{N}=\text{CR}- , \quad -(\text{CR}_2)_a-\text{N}(\overset{\text{N}}{\text{R}})-(\text{CR}_2)_a-,$$

$-(CR_2)_a-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_a-$, $-(CR_2)_a-N(R^N)-C(O)-(CR_2)_a-$ 또는

$-(CR_2)_b-0-(CR_2)_b-$ 이 고, 여기서:

R^N 은 H, -OH, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택되고;

각각의 R은 수소, -OH, -CN, $-NO_2$, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서:

두 R 은 모두 단일 C 상에 있거나, 인접하는 C 들 상에 있고, R 이 부착되는 C 또는 C 들과 함께, 선택적으로 환을 형성하고,

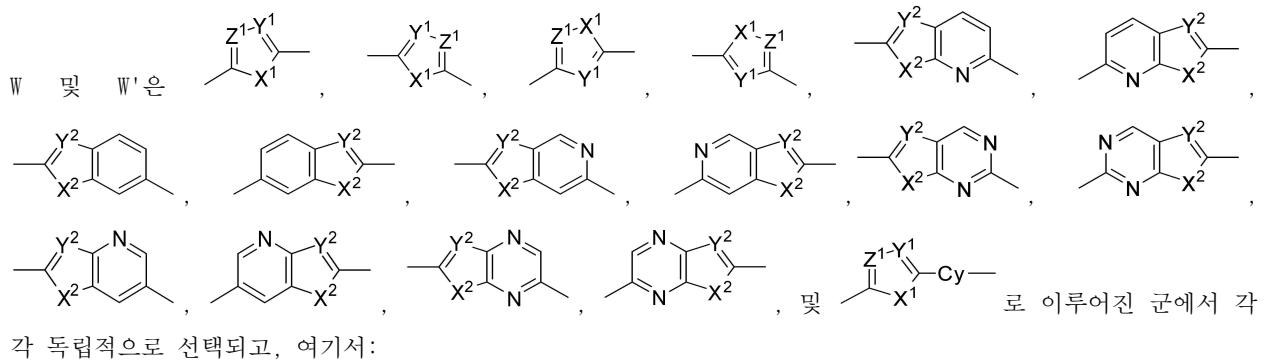
두 R 이 하나의 C 상에 있을 수 있는 경우, C 는 이중 결합으로써 단일 R 에 선택적으로 연결될 수 있고;

각각의 a 및 b 는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고;

단, W 및 W'가 모두 5-원 고리일 경우, A 및 E는 모두 결합이거나 모두 결합이 아닌 것이고;

각각의 R^a는 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바도일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

각각의 r 은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;



X^1 은 CH_2 , NH , O 또는 S 이고,

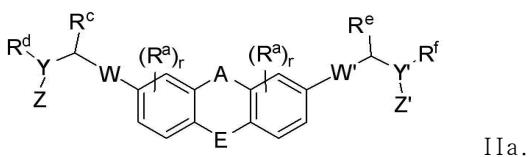
Y^1 , Y^2 및 Z^1 은 각각 돌립질으로 CH 또는 N이고,

χ^2 는 NH₃ O 또는 SO₃ 고

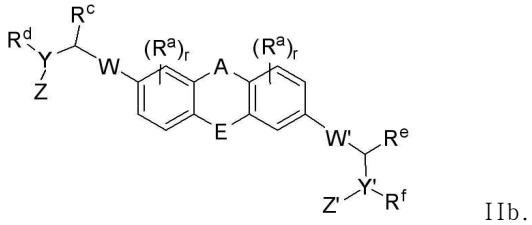
W 및 W'은 -OH, -CN, -NO₂, 할로젠, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,

Cy는 단환, 이환 또는 삼환 5- 내지 12-원 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴기 또는 헤테로아릴기이고, 여기서 최대 세 개의 헤�테로원자는 독립적으로 N, S 또는 O이고; -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

- [0086] 각각의 R^c , R^d , R^e 및 R^f 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 아랄킬; 및 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,
- [0087] 각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,
- [0088] R^c , R^d , R^e 및 R^f 각각은 C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,
- [0089] R^c 및 R^d 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,
- [0090] R^e 및 R^f 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고;
- [0091] Y 및 Y' 은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;
- [0092] Z 및 Z' 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,
- [0093] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-C(R_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$, $-U-(CR_2^4)_t-R^8$, 및
- [0094] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,
- [0095] U는 $-C(O)-$, $-C(S)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군에서 선택되고,
- [0096] 각각의 R^4 , R^5 및 R^7 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,
- [0097] R^8 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R_2^{81}$, $-S(O)_2-R^{81}$ 및 $-S(O)_2-N-R_2^{81}$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R^{81} 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,
- [0098] 선택적으로, R^7 및 R^8 는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,
- [0099] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,
- [0100] u는 0, 1, 또는 2이다.
- [0101] 두 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 화학식 (IIa)의 화합물이 제공된다:



- [0102]
- [0103] 두 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (IIb)의 화합물이 제공된다:

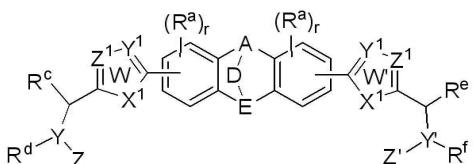


IIb.

[0105] 두 번째 양태의 세 번째 구체예에서, A 및 E는 모두 -0-이다.

[0106] 두 번째 양태의 네 번째 구체예에서, A는 -0-이고, E는 -CH₂- , -C(CH₃)₂- , -C(CH₂CH₂)- 또는 -C(0)-이다.

[0107] 본 발명의 세 번째 양태에서, 화학식 (III)의 화합물이 제공된다:



[0109] 여기서:

[0110] D는 존재하거나 부재하고, 존재할 경우

[0111] -CR₂CR₂- , -CR₂- , -NR^N- , -O- 및 -S-로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R^N은 H, -OH, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드이고, 각각의 R은 수소, -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0112] A 및 E는:

[0113] 각각 독립적으로 -CR₂- , -CR= , -CR₂-CR₂- , -CR=CR- , -N=CR- ,

[0114] -(CR₂)_a-N(R^N)-(CR₂)_a- , -(CR₂)_a-C(O)-N(R^N)-(CR₂)_a- ,

[0115] -(CR₂)_a-N(R^N)-C(O)-(CR₂)_a- 또는 -(CR₂)_b-O-(CR₂)_b-○]고, 여기서:

[0116] R^N은 H, -OH, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택되고;

[0117] 각각의 R은 수소, -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0118] 두 R은 모두 단일 C 상에 있거나, 인접하는 C들 상에 있고, R이 부착되는 C 또는 C들과 함께, 선택적으로 환을 형성하고,

[0119] 두 R이 하나의 C 상에 있을 수 있는 경우, C는 이중 결합으로써 단일 R에 선택적으로 연결될 수 있고;

[0120] 각각의 a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고, 단, D가 존재할 경우 b는 모두 0이 아니고;

[0121] R^N 및 R은 D가 존재할 경우 D에 대한 결합으로 대체될 수 있고,

[0122] D가 부재할 경우, A 및 E는 또한 각각 독립적으로 결합, -O-, -S-, -S(O₂)-, -S(O)-, -C(O)- 또는 -N=일 수 있

고,

[0123] 단, W 및 W'가 모두 5-원 고리일 경우, A 및 E는 모두 결합이거나 모두 결합이 아닌 것이고;

[0124] 각각의 R^a는 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0125] 각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0126] X¹은 CH₂, NH, O 또는 S이고,

[0127] Y¹ 및 Z¹은 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,

[0128] W 및 W'은 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,

[0129] 각각의 R^c, R^d, R^e 및 R^f는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬; 및 사이클로알킬, 헤�테로환, 헤�테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0130] 각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0131] R^c, R^d, R^e 및 R^f 각각은 C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤�테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤�테로환, 헤�테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0132] R^c 및 R^d는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤�테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,

[0133] R^e 및 R^f는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤�테로환 또는 헤�테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤�테로환을 형성하고;

[0134] Y 및 Y'은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

[0135] Z 및 Z'은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,

[0136] -[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-NR⁷-(CR₂⁴)_t-R⁸, -U-(CR₂⁴)_t-R⁸, 및

[0137] -[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-O-(CR₂⁴)_t-R⁸로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0138] U는 -C(O)-, -C(S)- 및 -S(O)₂-로 이루어진 군에서 선택되고,

[0139] 각각의 R⁴, R⁵ 및 R⁷은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

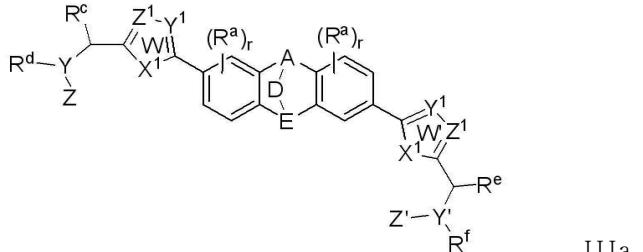
[0140] R⁸는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, -C(O)-R⁸¹, -C(S)-R⁸¹, -C(O)-O-R⁸¹, -C(O)-N-R⁸¹, -S(O)₂-R⁸¹ 및 -S(O)₂-N-R⁸¹로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R⁸¹은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

[0141] 선택적으로, R⁷ 및 R⁸는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,

[0142] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

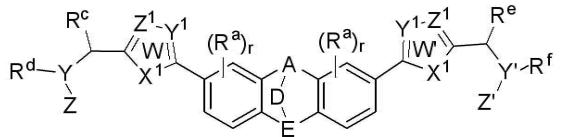
[0143] u는 0, 1, 또는 2이다.

[0144] 세 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 화학식 (IIIa)의 화합물이 제공된다:



[0145] IIIa.

[0146] 세 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (IIIb)의 화합물이 제공된다:



[0147] IIIb.

[0148] 세 번째 양태의 세 번째 구체예에서, A 및 E는 모두 -O-이고, D는 부재한다.

[0149] 세 번째 양태의 네 번째 구체예에서, A는 -O-이고, D는 부재하고, E는 -CH_2-, -C(CH_3)_2-, -C(CH_2CH_2)- 또는 -C(O)-이다.

[0150] 세 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 -S-이다.

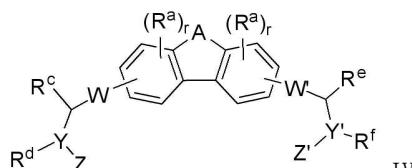
[0151] 세 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 -O-이다.

[0152] 세 번째 양태의 일곱 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 -NH-이다.

[0153] 세 번째 양태의 여덟 번째 구체예에서, Y^1 중 하나 또는 둘 모두는 -N-이다.

[0154] 세 번째 양태의 아홉 번째 구체예에서, Z^1 중 하나 또는 둘 모두는 -N-이다.

[0155] 본 발명의 네 번째 양태에서, 화학식 (IV)의 화합물이 제공되고:



[0156] IV

[0157] 여기서:

[0158] A는 결합, -CR_2-, -CR=, -CR_2-CR_2-, -CR=CR-, -N=CR-, -(CR_2)_a-N(R^N)-(CR_2)_a-, -O-,

[0159] -S-, -S(O_2)-, -S(O)-, -C(O)-, -N=, -(CR_2)_a-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_a-,

[0160] -(CR_2)_a-N(R^N)-C(O)-(CR_2)_a- 또는 -(CR_2)_b-O-(CR_2)_b-○]고, 여기서:

[0161] R^N은 H, -OH, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택되고;

[0162] 각각의 R은 수소, -OH, -CN, -NO_2, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환,

아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설플아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서:

- [0163] 두 R은 모두 단일 C 상에 있거나, 인접하는 C들 상에 있고, R이 부착되는 C 또는 C들과 함께, 선택적으로 환을 형성하고,
 - [0164] 두 R이 하나의 C 상에 있을 수 있는 경우, C는 이중 결합으로써 단일 R에 선택적으로 연결될 수 있고;
 - [0165] 각각의 a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고;
 - [0166] 단, W 및 W'가 모두 5-원 고리일 경우, A는 결합이고;
 - [0167] 각각의 R^a는 -OH, -CN, -NO₂, 할로젠, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

W 및 W'은 $\begin{array}{c} Z^1 Y^1 \\ || \\ Z^1 = X^1 \end{array}$, $\begin{array}{c} Y^1 \\ | \\ -X^1-Z^1 \end{array}$, $\begin{array}{c} Z^1 X^1 \\ || \\ Z^1 = Y^1 \end{array}$, $\begin{array}{c} X^1 \\ | \\ -Y^1-Z^1 \end{array}$, $\begin{array}{c} Y^2 \\ | \\ -X^2 \text{pyridine ring} \end{array}$, $\begin{array}{c} Y^2 \\ | \\ -N \text{indole ring} \end{array}$, $\begin{array}{c} Y^2 \\ | \\ -X^2 \text{phenyl ring} \end{array}$, $\begin{array}{c} Y^2 \\ | \\ -X^2 \text{furan ring} \end{array}$, $\begin{array}{c} Y^2 \\ | \\ -X^2 \text{thiophene ring} \end{array}$, $\begin{array}{c} Y^2 \\ | \\ -X^2 \text{imidazole ring} \end{array}$, $\begin{array}{c} Y^2 \\ | \\ -X^2 \text{pyrimidine ring} \end{array}$, $\begin{array}{c} Y^2 \\ | \\ -X^2 \text{triazole ring} \end{array}$, 및 $\begin{array}{c} Z^1 Y^1 \\ || \\ Z^1 = X^1 \end{array}$ 로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:

- [0170] X^1 은 CH_2 , NH , O 또는 S 이고,

[0171] Y^1 , Y^2 및 Z^1 은 각각 독립적으로 CH 또는 N 이고,

[0172] X^2 는 NH , O 또는 S 이고,

[0173] W 및 W' 은 $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설품아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,

[0174] Cy는 단환, 이환 또는 삼환 5- 내지 12-원 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴기 또는 헤테로아릴기이고, 여기서 최대 세 개의 헤테로원자는 독립적으로 N , S 또는 O 이고; $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설품아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0175] 각각의 R^c , R^d , R^e 및 R^f 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 아랄킬; 및 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0176] 각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N , O 또는 S 이고,

[0177] R^c , R^d , R^e 및 R^f 각각은 C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N , O 또는 S 이고,

[0178] R^c 및 R^d 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,

[0179] R^e 및 R^f 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤�테로환을 형성하고;

[0180] Y 및 Y' 은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

[0181] Z 및 Z' 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,

[0182] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-C(R_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$, $-U-(CR_2^4)_t-R^8$, 및

[0183] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0184] U 는 $-C(O)-$, $-C(S)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군에서 선택되고,

[0185] 각각의 R^4 , R^5 및 R^7 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

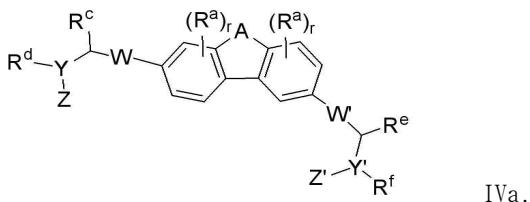
[0186] R^8 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R^{81}_2$, $-S(O)_2-R^{81}$ 및 $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R^{81} 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

[0187] 선택적으로, R^7 및 R^8 는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,

[0188] 각각의 t 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

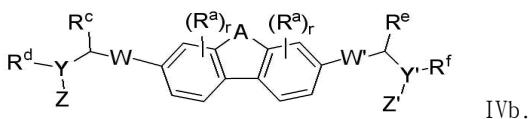
[0189] u 는 0, 1, 또는 2이다.

[0190] 네 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 화학식 (IVa)의 화합물이 제공된다:



[0191]

[0192] 네 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (IVb)의 화합물이 제공된다:



[0193]

[0194] 네 번째 양태의 세 번째 구체예에서, A는 $-S-$ 이다.

[0195]

[0195] 네 번째 양태의 네 번째 구체예에서, A는 $-S(O)_2-$ 이다.

[0196]

[0196] 네 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, A는 $-O-$ 이다.

[0197]

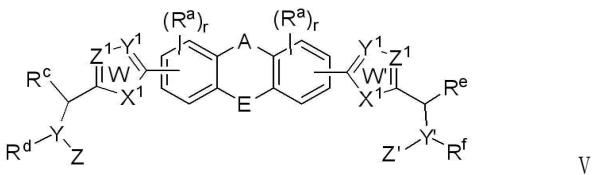
[0197] 네 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, A는 $-CH_2-$ 이다.

[0198]

[0198] 네 번째 양태의 일곱 번째 구체예에서, A는 $-CH_2CH_2-$ 이다.

[0199]

[0199] 구체예의 다섯 번째 양태에서, 화학식 (V)의 화합물이 제공되고:



V

여기서:

A 및 E는:

각각 독립적으로 결합, $-CR_2-$, $-CR=$, $-CR_2-CR_2-$, $-CR=CR-$, $-N=CR-$, $-(CR_2)_a-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_a$, $-(CR_2)_a-N(R^N)-C(O)-(CR_2)_a$ $-(CR_2)_a-N(R^N)-(CR_2)_a-$, $-(CR_2)_b-O-(CR_2)_b-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O_2)-$, $-S(O)-$, $-C(O)-$ 또는 $-N=$ 이고, 여기서:

R^N은 H, -OH, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택되고;

각각의 R은 수소, -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서:

두 R은 모두 단일 C 상에 있거나, 인접하는 C들 상에 있고, R이 부착되는 C 또는 C들과 함께, 선택적으로 환을 형성하고,

두 R이 하나의 C 상에 있을 수 있는 경우, C는 이중 결합으로써 단일 R에 선택적으로 연결될 수 있고;

각각의 a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고;

단, A 및 E는 모두 결합이거나 모두 결합이 아닌 것이고;

각각의 R^a는 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

X¹은 CH₂, NH, O 또는 S이고,Y¹, 및 Z¹은 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,

W 및 W'은 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,

각각의 R^c, R^d, R^e 및 R^f는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬; 및 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

R^c, R^d, R^e 및 R^f 각각은 C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤테로원자는, 존재

할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0221] R^c 및 R^d는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,

[0222] R^e 및 R^f는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고;

[0223] Y 및 Y'은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

[0224] Z 및 Z'은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,

[0225] -[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-NR⁷-(CR₂⁴)_t-R⁸, -U-(CR₂⁴)_t-R⁸, 및

[0226] -[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-O-(CR₂⁴)_t-R⁸로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0227] U는 -C(O)-, -C(S)- 및 -S(O)₂-로 이루어진 군에서 선택되고,

[0228] 각각의 R⁴, R⁵ 및 R⁷은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

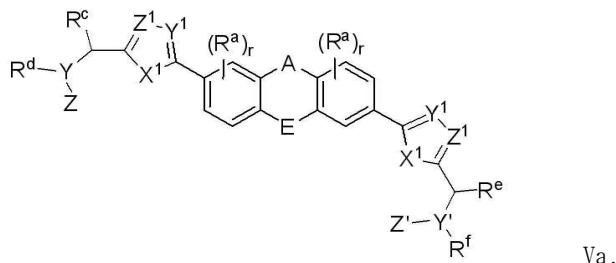
[0229] R⁸는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, -C(O)-R⁸¹, -C(S)-R⁸¹, -C(O)-O-R⁸¹, -C(O)-N-R₂⁸¹, -S(O)₂-R⁸¹ 및 -S(O)₂-N-R₂⁸¹로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R⁸¹은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

[0230] 선택적으로, R⁷ 및 R⁸는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,

[0231] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

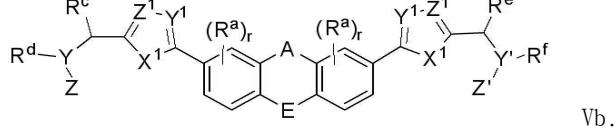
[0232] u는 0, 1, 또는 2이다.

[0233] 다섯 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 화학식 (Va)의 화합물이 제공된다:



[0234] Va.

[0235] 다섯 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (Vb)의 화합물이 제공된다:



[0236] Vb.

[0237] 다섯 번째 양태의 세 번째 구체예에서, A 및 E는 모두 -O-이다.

[0238] 다섯 번째 양태의 네 번째 구체예에서, A는 -O-이고, E는 -CH₂- , -C(CH₃)₂- , -C(CH₂CH₂)- 또는 -C(O)-이다.

[0239] 다섯 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, X¹ 중 하나 또는 둘 모두는 -S-이다.

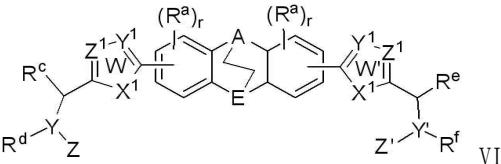
[0240] 다섯 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-O-$ 이다.

[0241] 다섯 번째 양태의 일곱 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-NH-$ 이다.

[0242] 다섯 번째 양태의 여덟 번째 구체예에서, Y^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-N-$ 이다.

[0243] 다섯 번째 양태의 아홉 번째 구체예에서, Z^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-N-$ 이다.

[0244] 여섯 번째 양태에서, 화학식 (VI)의 화합물이 제공되고:



[0245]

여기서:

[0247]

A 및 E는:

[0248]

각각 독립적으로 $-CR_2-$, $-CR_2-CR_2-$, $-CR=CR-$, $-N=CR-$,

[0249]

$-(CR_2)_a-N(R^N)-(CR_2)_a-$, $-(CR_2)_a-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_a-$,

[0250]

$-(CR_2)_a-N(R^N)-C(O)-(CR_2)_a-$ 또는 $-(CR_2)_b-O-(CR_2)_b-\circ$ 고, 여기서:

[0251]

R^N 은 H, $-OH$, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택되고,

[0252]

각각의 R은 수소, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0253]

두 R은 모두 단일 C 상에 있거나, 인접하는 C들 상에 있고, R이 부착되는 C 또는 C들과 함께, 선택적으로 환을 형성하고,

[0254]

두 R이 하나의 C 상에 있을 수 있는 경우, C는 이중 결합으로써 단일 R에 선택적으로 연결될 수 있고,

[0255]

각각의 a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고, 단, b는 모두 0이 아니고;

[0256]

각각의 R^a 는 $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0257]

각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0258]

X^1 은 CH_2 , NH , O 또는 S이고,

[0259]

Y^1 및 Z^1 은 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,

[0260]

W 및 W' 은 $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,

[0261]

각각의 R^c , R^d , R^e 및 R^f 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 아랄킬; 및 사이클로알킬, 헤테로환,

혜테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0262] 각각의 혜테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0263] 각각의 R^c, R^d, R^e 및 R^f는 C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 혜테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 혜테로환, 혜테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 혜테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0264] R^c 및 R^d는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 혜테로환 또는 혜테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 혜테로환을 형성하고,

[0265] R^e 및 R^f는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 혜테로환 또는 혜테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 혜테로환을 형성하고;

[0266] Y 및 Y'은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

[0267] Z 및 Z'은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 혜테로알킬, 사이클로알킬, 혜테로환, 아릴, 혜테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,

[0268] -[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-NR⁷-(CR₂⁴)_t-R⁸, -U-(CR₂⁴)_t-R⁸, 및

[0269] -[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-O-(CR₂⁴)_t-R⁸로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0270] U는 -C(O)-, -C(S)- 및 -S(O)₂-로 이루어진 군에서 선택되고,

[0271] 각각의 R⁴, R⁵ 및 R⁷은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 혜테로알킬, 사이클로알킬, 혜테로환, 아릴, 혜테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

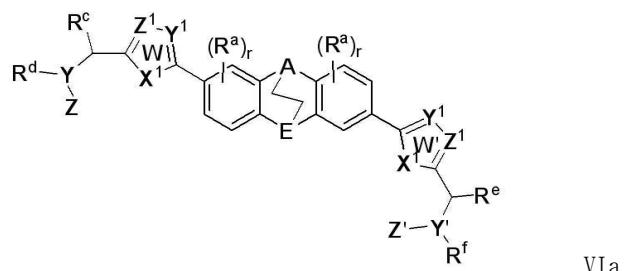
[0272] R⁸는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 혜테로알킬, 사이클로알킬, 혜테로환, 아릴, 혜테로아릴, 아랄킬, -C(O)-R⁸¹, -C(S)-R⁸¹, -C(O)-O-R⁸¹, -C(O)-N-R⁸¹₂, -S(O)₂-R⁸¹ 및 -S(O)₂-N-R⁸¹₂로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R⁸¹은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 혜테로알킬, 사이클로알킬, 혜테로환, 아릴, 혜테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

[0273] 선택적으로, R⁷ 및 R⁸는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,

[0274] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

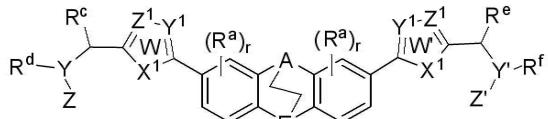
[0275] u는 0, 1, 또는 2이다.

[0276] 여섯 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 화학식 (VIIa)의 화합물이 제공된다:



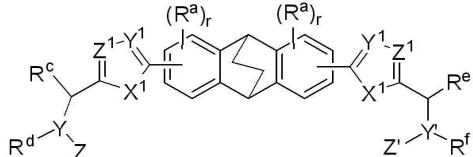
[0277]

[0278] 여섯 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (VIIb)의 화합물이 제공된다:



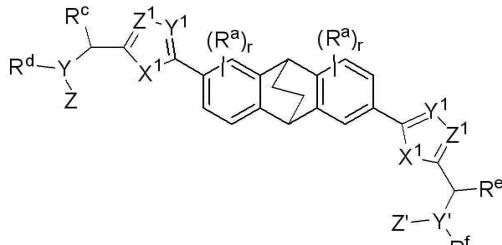
VIb.

[0280] 여섯 번째 양태의 세 번째 구체예에서, 화학식 (VII)의 화합물이 제공된다:



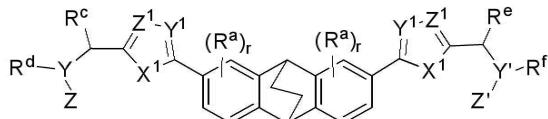
VII.

[0282] 여섯 번째 양태의 네 번째 구체예에서, 화학식 (VIIa)의 화합물이 제공된다:



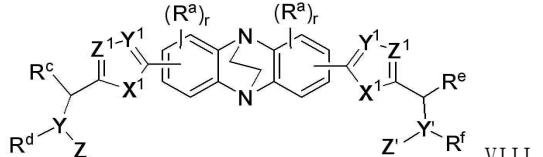
VIIa.

[0284] 여섯 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, 화학식 (VIIb)의 화합물이 제공된다:



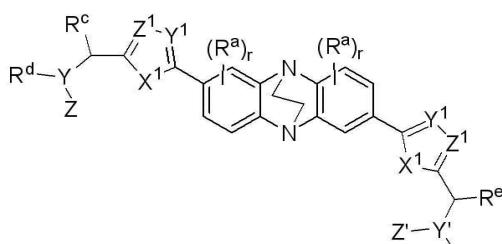
VIIb.

[0286] 여섯 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, 화학식 (VIII)의 화합물이 제공된다:



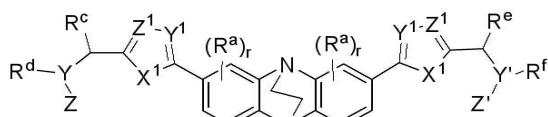
VIII.

[0288] 여섯 번째 양태의 일곱 번째 구체예에서, 화학식 (VIIIa)의 화합물이 제공된다:



VIIIa.

[0290] 여섯 번째 양태의 여덟 번째 구체예에서, 화학식 (VIIIb)의 화합물이 제공된다:



VIIIb.

[0292] 여섯 번째 양태의 아홉 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 -O-이다.

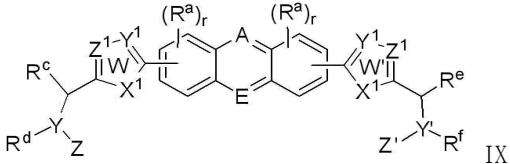
[0293] 여섯 번째 양태의 열 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 -NH-이다.

[0294] 여섯 번째 양태의 열한 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 -S-이다.

[0295] 여섯 번째 양태의 열두 번째 구체예에서, Z^1 중 하나 또는 둘 모두는 -N-이다.

[0296] 여섯 번째 양태의 열세 번째 구체예에서, Y^1 중 하나 또는 둘 모두는 -N-이다.

[0297] 본 발명의 일곱 번째 양태에서, 화학식 (IX)의 화합물이 제공되고:



[0298]

여기서:

[0300] A 및 E는 각각 독립적으로 -CR= 또는 -N=이고, 여기서 R은 수소, -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되고;

[0301] 각각의 R^a는 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0302]

각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0303]

X^1 은 CH₂, NH, O 또는 S이고,

[0304]

Y¹ 및 Z¹은 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,

[0305]

W 및 W'은 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,

[0306]

각각의 R^c, R^d, R^e 및 R^f는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬; 및 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0307]

각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0308]

R^c, R^d, R^e 및 R^f 각각은 C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0309]

R^c 및 R^d는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,

[0310]

R^e 및 R^f는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고;

[0311]

Y 및 Y'은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

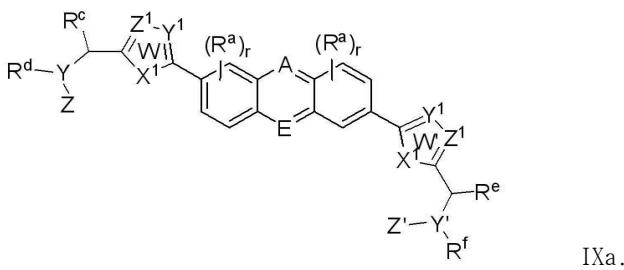
[0312]

Z 및 Z'은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,

[0313]

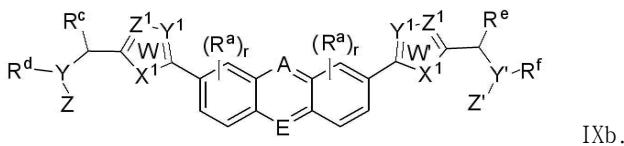
-[U-(CR₂)_t-NR⁵-C(R₂)_t]_u-U-(CR₂)_t-NR⁷-(CR₂)_t-R⁸, -U-(CR₂)_t-R⁸, 및

- [0314] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_u-U-(CR_2^4)_v-O-(CR_2^4)_w-R^8$ 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,
- [0315] U는 $-C(O)-$, $-C(S)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군에서 선택되고,
- [0316] 각각의 R^4 , R^5 및 R^7 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,
- [0317] R^8 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R^{81}_2$, $-S(O)_2-R^{81}$ 및 $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R^{81} 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,
- [0318] 선택적으로, R^7 및 R^8 은 함께 4~7 원 고리를 형성하고,
- [0319] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,
- [0320] u는 0, 1, 또는 2이다.
- [0321] 일곱 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 화학식 (IXa)의 화합물이 제공된다:



[0322] IXa.

[0323] 일곱 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (IXb)의 화합물이 제공된다:



[0324] IXb.

[0325] 일곱 번째 양태의 세 번째 구체예에서, A 및 E는 $-N=$ 이다.

[0326] 일곱 번째 양태의 네 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-S-$ 이다.

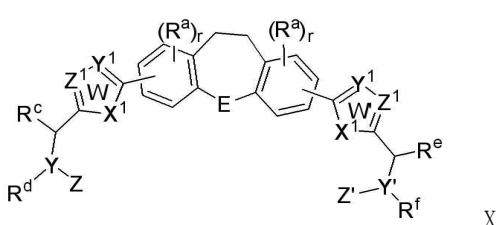
[0327] 일곱 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-O-$ 이다.

[0328] 일곱 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-NH-$ 이다.

[0329] 일곱 번째 양태의 일곱 번째 구체예에서, Y^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-N-$ 이다.

[0330] 일곱 번째 양태의 여덟 번째 구체예에서, Z^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-N-$ 이다.

[0331] 본 발명의 여덟 번째 양태에서, 화학식 (X)의 화합물이 제공되고:



[0332] X

[0333] 여기서:

[0334] E는 $-CR_2-$, $-CR=$, $-CR_2-CR_2-$, $-CR=CR-$, $-N=CR-$, $-(CR_2)_a-N(R^N)-(CR_2)_a-$

[0335] $-(CR_2)_a-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_a-$, $-(CR_2)_a-N(R^N)-C(O)-(CR_2)_a-$, 또는 $-(CR_2)_b-O-(CR_2)_b-$ 이고, 여기서:

[0336] R^N 은 H, -OH, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설플아미드로 이루어진 군에서 선택되고,

[0337] 각각의 R은 수소, -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설플아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0338] 두 R은 모두 단일 C 상에 있거나, 인접하는 C들 상에 있고, R이 부착되는 C 또는 C들과 함께, 선택적으로 환을 형성하고,

[0339] 두 R이 하나의 C 상에 있을 수 있는 경우, C는 이중 결합으로써 단일 R에 선택적으로 연결될 수 있고;

[0340] 각각의 a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0341] 각각의 R^a는 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설플아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0342] 각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0343] X¹은 CH₂, NH, O 또는 S이고,

[0344] Y¹ 및 Z¹은 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,

[0345] W 및 W'은 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설플아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,

[0346] 각각의 R^c, R^d, R^e 및 R^f는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬; 및 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0347] 각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0348] R^c, R^d, R^e 및 R^f 각각은 C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0349] R^c 및 R^d는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,

[0350] R^e 및 R^f는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고;

[0351] Y 및 Y'은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

[0352] Z 및 Z'은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,

[0353] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-C(R_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$, $-U-(CR_2^4)_t-R^8$, 및

[0354] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0355] U는 $-C(O)-$, $-C(S)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군에서 선택되고,

[0356] 각각의 R^4 , R^5 및 R^7 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

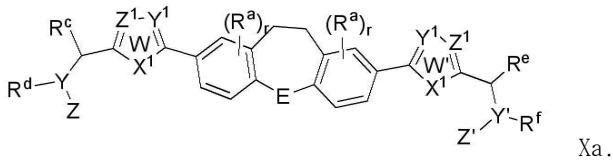
[0357] R^8 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R_2^{81}$, $-S(O)_2-R^{81}$ 및 $-S(O)_2-N-R_2^{81}$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R^{81} 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

[0358] 선택적으로, R^7 및 R^8 는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,

[0359] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

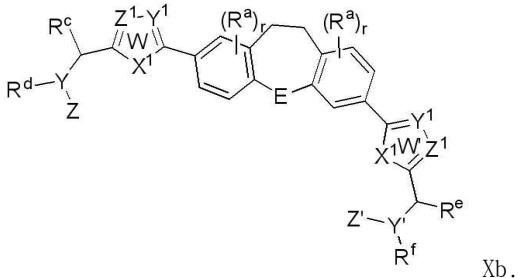
[0360] u는 0, 1, 또는 2이다.

[0361] 여덟 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 화학식 (Xa)의 화합물이 제공된다:



[0362] Xa.

[0363] 여덟 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (Xb)의 화합물이 제공된다:



[0364] Xb.

[0365] 여덟 번째 양태의 세 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-S-$ 이다.

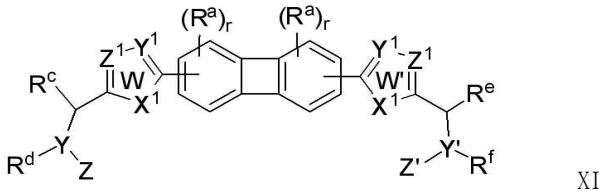
[0366] 여덟 번째 양태의 네 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-O-$ 이다.

[0367] 여덟 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-NH-$ 이다.

[0368] 여덟 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, Y^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-N-$ 이다.

[0369] 여덟 번째 양태의 일곱 번째 구체예에서, Z^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-N-$ 이다.

[0370] 본 발명의 아홉 번째 양태에서, 화학식 (XI)의 화합물이 제공되고:



XI

[0372] 여기서:

[0373] 각각의 R^a 는 $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설플론아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0374] 각각의 r 은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0375] X^1 은 CH_2 , NH , 0 또는 S 이고,

[0376] Y^1 및 Z^1 은 각각 독립적으로 CH 또는 N 이고,

[0377] W 및 W' 는 $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설플론아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,

[0378] 각각의 R^c , R^d , R^e 및 R^f 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 아랄킬; 및 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0379] 각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N , 0 또는 S 이고,

[0380] R^c , R^d , R^e 및 R^f 각각은 C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N , 0 또는 S 이고,

[0381] R^c 및 R^d 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,

[0382] R^e 및 R^f 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고;

[0383] Y 및 Y' 는 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

[0384] Z 및 Z' 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,

[0385] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-C(R_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$, $-U-(CR_2^4)_t-R^8$, 및

[0386] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0387] U 는 $-C(O)-$, $-C(S)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군에서 선택되고,

[0388] 각각의 R^4 , R^5 및 R^7 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

[0389] R^8 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R_2^{81}$, $-S(O)_2-R^{81}$ 및 $-S(O)_2-N-R_2^{81}$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기

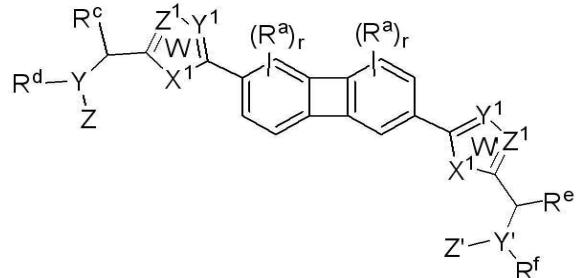
서 각각의 R^{81} 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

[0390] 선택적으로, R^7 및 R^8 는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,

[0391] 각각의 t 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

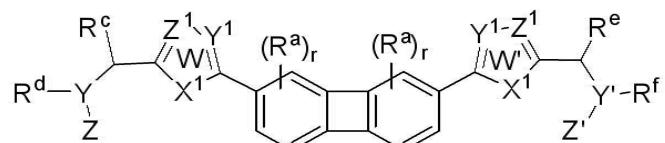
[0392] u 는 0, 1, 또는 2이다.

[0393] 아홉 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 화학식 (XIa)의 화합물이 제공된다:



XIa.

[0395] 아홉 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (XIb)의 화합물이 제공된다:



XIb.

[0397] 아홉 번째 양태의 세 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-S-$ 이다.

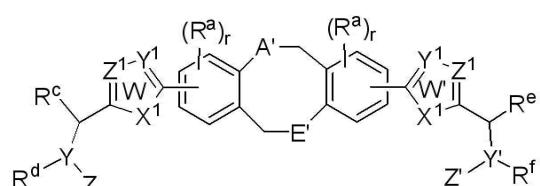
[0398] 아홉 번째 양태의 네 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-O-$ 이다.

[0399] 아홉 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-NH-$ 이다.

[0400] 아홉 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, Y^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-N=O-$ 이다.

[0401] 아홉 번째 양태의 일곱 번째 구체예에서, Z^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-N=O-$ 이다.

[0402] 본 발명의 열 번째 양태에서, 화학식 (XII)의 화합물이 제공되고:



XII, 여기서:

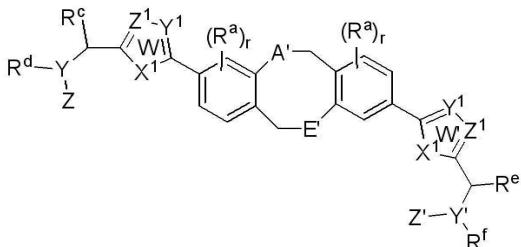
[0404] A' 및 E' 은 각각 독립적으로 $-CR_2-$, $-CR=$, $-N(R^N)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O_2)-$, $-S(O)-$, 또는 $-N=O-$ 고, 여기서:

[0405] R^N 은 H, $-OH$, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택되고,

[0406] R 은 수소, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되고;

- [0407] 각각의 R^a는 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설플온아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;
- [0408] 각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0409] X¹은 CH₂, NH, O 또는 S이고,
- [0410] Y¹ 및 Z¹은 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,
- [0411] W 및 W'은 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설플온아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,
- [0412] 각각의 R^c, R^d, R^e 및 R^f는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬; 및 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,
- [0413] 각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,
- [0414] R^c, R^d, R^e 및 R^f 각각은 C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,
- [0415] R^c 및 R^d는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,
- [0416] R^e 및 R^f는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고;
- [0417] Y 및 Y'은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;
- [0418] Z 및 Z'은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,
- [0419] -[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-NR⁷-(CR₂⁴)_t-R⁸, -U-(CR₂⁴)_t-R⁸, 및
- [0420] -[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-O-(CR₂⁴)_t-R⁸로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,
- [0421] U는 -C(O)-, -C(S)- 및 -S(O)₂-로 이루어진 군에서 선택되고,
- [0422] 각각의 R⁴, R⁵ 및 R⁷은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,
- [0423] R⁸는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, -C(O)-R⁸¹, -C(S)-R⁸¹, -C(O)-O-R⁸¹, -C(O)-N-R₂⁸¹, -S(O)₂-R⁸¹ 및 -S(O)₂-N-R₂⁸¹로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R⁸¹은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,
- [0424] 선택적으로, R⁷ 및 R⁸는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,
- [0425] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,
- [0426] u는 0, 1, 또는 2이다.

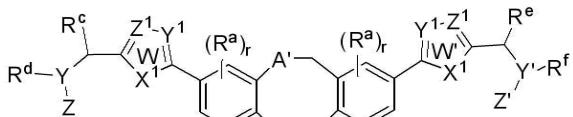
[0427] 열 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 화학식 (XIIa)의 화합물이 제공된다:



XIIa.

[0428]

[0429] 열 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (XIIb)의 화합물이 제공된다:



XIIb.

[0430]

[0431] 열 번째 양태의 세 번째 구체예에서, X¹ 중 하나 또는 둘 모두는 -S-이다.

[0432]

[0432] 열 번째 양태의 네 번째 구체예에서, X¹ 중 하나 또는 둘 모두는 -O-이다.

[0433]

[0433] 열 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, X¹ 중 하나 또는 둘 모두는 -NH-이다.

[0434]

[0434] 열 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, Y¹ 중 하나 또는 둘 모두는 -N-이다.

[0435]

[0435] 열 번째 양태의 일곱 번째 구체예에서, Z¹ 중 하나 또는 둘 모두는 -N-이다.

[0436]

[0436] 본 발명의 열한 번째 양태에서, 상기 양태 중 임의의 양태에서 Z 및 Z'은 각각 1-3 아미노산이다.

[0437]

[0437] 열한 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 아미노산은 모두 D 또는 모두 L 배열이다.

[0438]

[0438] 열한 번째 양태의 두 번째 구체예에서, Z 및 Z'은

[0439]

-[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-NR⁷-(CR₂⁴)_t-R⁸,

[0440]

-U-(CR₂⁴)_t-R⁸ 및 -[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-O-(CR₂⁴)_t-R⁸로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택된다.

[0441]

[0441] 열한 번째 양태의 세 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 -[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-NR⁷-(CR₂⁴)_t-R⁸이다.

[0442]

[0442] 열한 번째 양태의 네 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 -U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t-U-(CR₂⁴)_t-NR⁷-(CR₂⁴)_t-R⁸이다.

[0443]

[0443] 열한 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 -U-(CR₂⁴)_t-NR⁷-(CR₂⁴)_t-R⁸이다.

[0444]

[0444] 열한 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 -[C(O)-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-NR⁷-(CR₂⁴)_t-R⁸이다.

[0445]

[0445] 열한 번째 양태의 일곱 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 -C(O)-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t-U-(CR₂⁴)_t-NR⁷-(CR₂⁴)_t-R⁸이다.

[0446]

[0446] 열한 번째 양태의 여덟 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 -[C(O)-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-C(O)-

$(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.

[0447] 열한 번째 양태의 아홉 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t-C(O)-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.

[0448] 열한 번째 양태의 열 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.

[0449] 열한 번째 양태의 열한 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_n-NR^7-(CR_2^4)_n-C(O)-R^{81}$ 이다.

[0450] 열한 번째 양태의 열두 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_n-NR^7-C(O)-R^{81}$ 이다.

[0451] 열한 번째 양태의 열세 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_n-NR^7-(CR_2^4)_n-C(O)-O-R^{81}$ 이다.

[0452] 열한 번째 양태의 열네 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_n-NR^7-C(O)-O-R^{81}$ 이다.

[0453] 열한 번째 양태의 열다섯 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-U-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.

[0454] 열한 번째 양태의 열여섯 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.

[0455] 열한 번째 양태의 열일곱 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.

[0456] 열한 번째 양태의 열여덟 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.

[0457] 열한 번째 양태의 열아홉 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t-C(O)-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.

[0458] 열한 번째 양태의 스무 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.

[0459] 열한 번째 양태의 스물한 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.

[0460] 열한 번째 양태의 스물두 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_n-NR^7-R^8$ 이고, 여기서 R^7 및 R^8 는 함께 4-7 원 고리를 형성한다.

[0461] 본 발명의 열두 번째 양태는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0462] 본 발명의 열세 번째 양태는 약제(medicament)의 제조에서 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0463] 열세 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 약제는 C형 간염의 치료를 위한 것이다.

[0464] 본 발명의 열네 번째 양태는 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 C형 간염 치료 방법을 제공한다.

상세한 설명

[0466] 달리 명시되지 않으면, 명세서와 청구범위를 포함하여 본 출원서에서 사용된 다음 용어는 아래에 주어진 정의를 가진다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 단수형 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 명백히 달리 명시하지 않

으면 복수 지시물을 포함함을 유념해야 한다. 표준 화학 용어의 정의는 Carey and Sundberg (2007) "Advanced Organic Chemistry 5th Ed." Vols. A and B, Springer Science+Business Media LLC, New York를 포함하는 참고 저작물에서 찾을 수 있다. 본 발명의 실시는, 달리 명시되지 않으면, 합성 유기 화학, 질량 분석법, 제조 및 분석 크로마토그래피 방법, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기법 및 약리학의 통상적인 방법들을 포함할 것이다.

[0467] 본 명세서에서 사용된 용어 "알카노일"은 치환기로서 저급 알킬기를 가지는 카르보닐기를 고려한다.

[0468] 본 명세서에서 사용된 용어 "알케닐"은 E- 및 Z-형태를 모두 포함하여, 2 내지 8 개의 탄소 원자를 보유하는 치환되거나 치환되지 않은, 선형 및 가지형 사슬 알켄 라디칼을 고려한다. 알케닐기는 할로겐, -CN, -NO₂, -CO₂R, -C(O)R, -O-R, -N(R^N)₂, -N(R^N)C(O)R, -N(R^N)S(O)₂R, -SR, -C(O)N(R^N)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R^N)₂, -S(O)R, -SO₂R, -SO₃R, -S(O)₂N(R^N)₂, 포스페이트, 포스포네이트, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0469] 본 명세서에서 사용된 용어 "알콕시"는 치환기로서 저급 알킬기를 가지는 산소를 고려하고, 메톡시, 에톡시, 부톡시, 트리플루오로메톡시 등을 포함한다. 이는 또한 제한 없이, -O-(CH₂)₁₋₄-O-, -O-CF₂-O-, -O-(CH₂)₁₋₄-O-(CH₂CH₂-O)₁₋₄- 및 -(O-CH₂CH₂-O)₁₋₄-와 같은 두 개의 분리된 산소 원자에 연결된 2가 치환기를 포함한다.

[0470] 본 명세서에서 사용된 용어 "알콕시카르보닐"은 치환기로서 알콕시기를 가지는 카르보닐기를 고려한다.

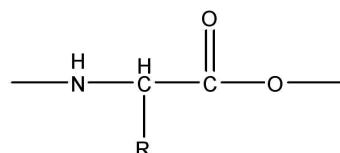
[0471] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 15 개의 탄소 원자를 보유하는 치환되거나 치환되지 않은, 선형 및 가지형 사슬 알킬 라디칼을 고려한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "저급 알킬"은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 보유하는 선형 및 가지형 사슬 알킬 라디칼 두 가지를 모두 고려하고, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert- 부틸 등을 포함한다. 알킬기는 할로겐, -CN, -NO₂, -C(O)₂R, -C(O)R, -O-R, -N(R^N)₂, -N(R^N)C(O)R, -N(R^N)S(O)₂R, -SR, -C(O)N(R^N)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R^N)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -S(O)₂N(R^N)₂, 포스페이트, 포스포네이트, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴 및 헤�테로아릴에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0472] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬렌", "알케닐렌" 및 "알키닐렌"은 "알킬", "알케닐" 및 "알키닐" 기들이 2가일 경우, 즉 두 원자에 부착될 경우 이들을 각각 지칭한다.

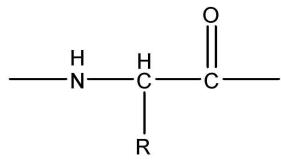
[0473] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬설포닐"은 치환기로서 저급 알킬기를 가지는 설포닐기를 고려한다.

[0474] 본 명세서에서 사용된 용어 "알키닐"은 2 내지 8 개의 탄소 원자를 보유하고 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 가지는 치환되거나 치환되지 않은, 선형 및 가지형 탄소 사슬을 고려한다. 용어 알키닐은 예를 들어 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 3-메틸-1-부티닐 등을 포함한다. 알키닐기는 할로, -CN, -NO₂, -CO₂R, -C(O)R, -O-R, -N(R^N)₂, -N(R^N)C(O)R, -N(R^N)S(O)₂R, -SR, -C(O)N(R^N)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R^N)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -S(O)₂N(R^N)₂, 포스페이트, 포스포네이트, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴 및 헤�테로아릴에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0475] 본 명세서에서 사용된 용어 "아미노"는 구조 -NR^N₂의 기를 고려한다.



[0476] 본 명세서에서 사용된 용어 "아미노산"은 D 또는 L 배열의 구조 또는



의 기를 고려하고, 20 개의 "표준" 아미노산: 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 발린, 알라닌, 아스파라긴, 아스파테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글라이신, 프롤린, 세린, 타이로신, 아르기닌 및 히스티딘을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명은 또한 제한 없이 D-배열 아미노산, 베타-아미노산, 결사슬을 가지는 아미노산 뿐만 아니라 당업자에게 공지인 모든 비천연 아미노산을 포함한다.

[0477] 본 명세서에서 사용된 용어 "아랄킬"은 치환기로서 방향족 기를 가지는 저급 알킬기를 고려하고, 방향족 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 아랄킬기는 할로젠, -CN, -NO₂, -CO₂R, -C(O)R, -O-R, -N(R^N)₂, -N(R^N)C(O)R, -N(R^N)S(O)₂R, -SR, -C(O)N(R^N)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R^N)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -S(O)₂N(R^N)₂, 포스페이트, 포스포네이트, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴 및 헤테로아릴에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0478] 본 명세서에서 사용된 용어 "아릴", "방향족 기" 또는 "방향족 고리"는 치환되거나 치환되지 않은 단일-고리 및 다중 방향족 기(예를 들어, 페닐, 피리딜 및 피라졸 등) 및 다환 고리 시스템(나프틸 및 퀴놀리닐 등)을 고려한다. 다환 고리는 인접하는 두 고리에 두 원자가 공통인 (고리들이 "융합됨") 둘 이상의 고리를 가질 수 있고, 여기서 고리 중 적어도 하나가 방향족이며, 예를 들어, 다른 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로환 및/또는 헤테로아릴일 수 있다. 아릴기는 할로젠, 알킬, -CN, -NO₂, -CO₂R, -C(O)R, -O-R, -N(R^N)₂, -N(R^N)C(O)R, -N(R^N)S(O)₂R, -SR, -C(O)N(R^N)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R^N)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -S(O)₂N(R^N)₂, -SiR₃, -P(O)R, 포스페이트, 포스포네이트, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴 및 헤테로아릴에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0479] 본 명세서에서 사용된 용어 "아릴설포닐"은 치환기로서 아릴기를 가지는 설포닐기를 고려한다. 용어는 제한 없이, 1가 뿐만 아니라 다가 아릴 (예를 들어, 2가 아릴)을 포함하는 것을 의미한다.

[0480] 본 명세서에서 사용된 용어 "카르바모일"은 구조 의 기를 고려한다.

[0481] 본 명세서에서 사용된 용어 "카르보닐"은 구조 의 기를 고려한다.

[0482] 본 명세서에서 사용된 용어 "카르복실"은 구조 의 기를 고려한다.

[0483] 본 명세서에서 사용된 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 12 개의 탄소 원자를 보유하는 치환되거나 치환되지 않은 환형 알킬 라디칼을 고려하고, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함한다. 용어 "사이클로알킬"은 또한 인접하는 두 고리에 둘 이상의 원자가 공통인 (고리들이 "융합됨") 두 고리를 가지는 다환 시스템을 포함한다. 사이클로알킬기는 할로, -CN, -NO₂, -CO₂R, -C(O)R, -O-R, -N(R^N)₂, -N(R^N)C(O)R, -N(R^N)S(O)₂R, -SR, -C(O)N(R^N)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R^N)₂, -SOR, -SO₂R, -S(O)₂N(R^N)₂, 포스페이트, 포스포네이트, 알킬, 사이클로알케닐, 아릴 및 헤테로아릴에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0484] 본 명세서에서 사용된 용어 "사이클로알케닐"은 고리 탄소 중 둘 사이에 적어도 하나의 이중 결합이 존재하는, 4 내지 12 개의 탄소 원자를 보유하는 치환되거나 치환되지 않은 환형 알케닐 라디칼을 고려하고, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐 등을 포함한다. 용어 "사이클로알케닐"은 또한 인접하는 두 고리에 둘 이상의 원자가 공통인 (고리들이 "융합됨") 두 고리를 가지는 다환 시스템을 포함한다. 사이클로알케닐기는 할로, -CN, -NO₂,

$-CO_2R$, $-C(O)R$, $-O-R$, $-N(R^N)_2$, $-N(R^N)C(O)R$, $-N(R^N)S(O)R$, $-SR$, $-C(O)N(R^N)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R^N)_2$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-S(O)_2N(R^N)_2$, 포스페이트, 포스포네이트, 알킬, 사이클로알케닐, 아릴 및 헤테로아릴에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0485] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오린, 클로린, 브로민 및 아이오딘을 포함한다.

[0486] 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로알킬"은 하나 이상의 헤테로원자를 가지는 알킬을 고려한다.

[0487] 특히 고리 시스템 내에서, 용어 "헤테로원자"는 N, O 및 S을 지칭한다.

[0488] 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로환형 기", "헤테로환" 또는 "헤테로환형 고리"는 고리 일원으로서 적어도 하나의 헤테로원자를 가지는 치환되거나 치환되지 않은 방향족 및 비방향족 환형 라디칼을 고려한다. 바람직한 헤테로환형기는 적어도 하나의 헤테로 원자를 포함하는 5 또는 6 개의 고리 원자를 보유하는 것이고, 모르폴리노, 피페리디노, 피롤리디노 등과 같은 환형 아민 및 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란 등과 같은 환형 에테르를 포함한다. "헤테로아릴" 기로도 명명되는 방향족 헤테로환형기는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함할 수 있는 단일-고리 헤테로-방향족 기, 예를 들어, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 옥소디아졸, 티아디아졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘 등을 고려한다. 용어 헤테로아릴은 또한 인접하는 두 고리에 둘 이상의 원자가 공통인 (고리들이 "융합됨"), 둘 이상의 고리를 가지는 다환 헤테로-방향족 시스템을 포함하고, 여기서 고리 중 적어도 하나가 헤테로아릴이며, 예를 들어, 다른 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로환 및/또는 헤테로아릴일 수 있다. 다환 헤테로방향족 시스템의 예는 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 테트라하이드로이소퀴놀린, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 벤즈이미다졸, 벤조퓨란, 벤조티오펜, 벤족사졸, 벤조티아졸, 인다졸, 퓨란, 벤조트리아졸, 피콜피리딘, 피라졸로피리딘 등을 포함한다. 헤테로환형기는 할로, 알킬, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R$, $-C(O)R$, $-O-R$, $-N(R^N)_2$, $-N(R^N)C(O)R$, $-N(R^N)S(O)R$, $-SR$, $-C(O)N(R^N)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R^N)_2$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R^N)_2$, $-SiR_3$, $-P(O)R$, 포스페이트, 포스포네이트, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0489] 본 명세서에서 사용된 용어 "옥소"는 이중 결합으로써 부착된 산소 원자를 고려한다.

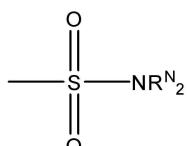
[0490] "약제학적으로 허용 가능한" 또는 "약리학적으로 허용 가능한"은 생물학적으로 또는 다르게 바람직한 물질, 즉, 임의의 원하지 않는 생물학적 효과를 야기하거나 조성물의 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않고 개인에게 투여될 수 있는 물질을 의미한다.

[0491] "약제학적으로 허용 가능한 염"은 당해 분야에서 약제학적 용도로 일반적으로 허용 가능한 것으로 이해되는 상대이온과 함께 만들어지고, 모(parent) 화합물의 원하는 약리학적 활성을 가지는 본 발명의 화합물의 염을 지칭한다. 이러한 염은 (1) 염산, 하이드로브롬산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로써 형성되거나; 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 퓨마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 카파설폰산, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵تون산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 삼차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등과 같은 유기산으로써 형성된 산 부가 염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온 또는 알루미늄 이온으로 대체되거나; 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민, 모르폴린, 피페리딘, 디메틸아민, 디에틸아민 등과 같은 유기 염기와 배위할 경우 형성되는 염을 포함한다. 또한 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠름산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기산의 염이 포함된다 (예를 들어, Berge et al., 1977, J. Pharm. Sci. 66:1-19 참조).

[0492] 본 명세서에서 사용된 용어 "포스페이트" 및 "포스포네이트"는 각각 다음 구조를 가지는 모이어티(moiety)를 지칭한다:

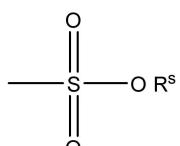


[0494] 용어 "염" 및 "수화물"은 용해도, 맛좋음(palatability), 흡수, 분포, 대사 및 배설과 같은 화합물의 물리적 또는 약동학적 특성에 유리한 영향을 미칠 화합물의 수화된 형태를 지칭한다. 당업자가 선택에서 고려할 수 있는 사실상 더욱 실질적인 다른 요인은 결과적인 벌크 약물의 원료 물질의 비용, 결정화의 용이성, 수율, 안정성, 용해도, 흡습성, 유동성 및 제조성을 포함한다.



[0495] 본 명세서에서 사용된 용어 "설품아미드"는 구조

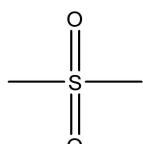
를 가지는 기를 고려한다.



[0496] 본 명세서에서 사용된 용어 "설포네이트"는 구조

를 가지는 기를 고려하고, 여기서 R^s 는 수소,

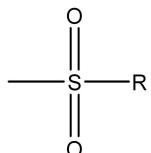
C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, C_1-C_{10} 알카노일 또는 C_1-C_{10} 알콕시카르보닐로 이루어진 군에서 선택된다.



[0497] 본 명세서에서 사용된 용어 "설포닐"은 구조

를 가지는 기를 고려한다.

[0498] 본 명세서에서 사용된 "치환된 설포닐"은 알킬설포닐 및 아릴설포닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 구조



를 가지는 기를 고려한다.

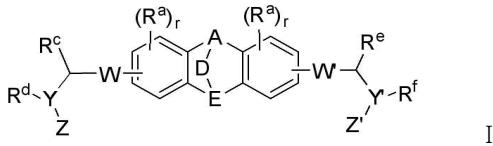
[0499] 본 명세서에서 사용된 용어 "티오카르보닐"은 산소 원자가 황으로 대체된 카르보닐을 의미한다.

[0500] 각각의 R은 수소, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설품아미드, 아미노 및 옥소에서 독립적으로 선택된다.

[0501] 각각의 R^N 은 수소, $-OH$, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설품아미드로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된다. 두 R^N 은 이들이 부착된 C, O, N 또는 S와 함께 합쳐 5 내지 7 원 고리를 형성할 수 있고, 이는 선택적으로 추가의 헤테로원자를 보유할 수 있다.

[0502] 본 발명의 화합물은 HCV, 특히 HCV의 NS5A 단백질의 활성을 억제하거나 감소시키기 위하여 사용될 수 있다. 이러한 맥락에서, NS5A 단백질 활성의 억제 및 감소는 세포 또는 대상이 테스트 화합물로 치료되지 않은 대조군 실험에 대하여 더 낮은 수준으로 측정된 활성을 지칭한다. 특정 양태에서, 측정된 활성의 억제 또는 감소는 적어도 10% 감소 또는 억제이다. 당업자는 적어도 20%, 50%, 75%, 90% 또는 100% 또는 그 사이의 임의의 수로 측정된 활성의 감소 또는 억제가 특정 적용에서 바람직할 수 있음을 이해할 것이다.

[0503] 첫 번째 양태에서, 화학식 (I)의 화합물이 제공되고:



[0505] 여기서:

[0506] D는 존재하거나 부재하고, 존재할 경우

[0507] $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$, $-\text{CR}_2-$, $-\text{NR}^N-$, $-\text{O}-$ 및 $-\text{S}-$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서:

[0508] R^N 은 H, -OH, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드이고,

[0509] 각각의 R은 수소, -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0510] A 및 E는:

[0511] 각각 독립적으로 $-\text{CR}_2-$, $-\text{CR}=$, $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$, $-\text{CR=CR-}$, $-\text{N=CR-}$,

[0512] $-(\text{CR}_2)_a\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$, $-(\text{CR}_2)_a\text{C(O)}-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_a-$,

[0513] $-(\text{CR}_2)_a\text{N}(\text{R}^N)\text{C(O)}-(\text{CR}_2)_a-$ 또는 $-(\text{CR}_2)_b\text{O}-(\text{CR}_2)_b-$ 이고, 여기서:

[0514] R^N 은 H, -OH, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택되고;

[0515] 각각의 R은 수소, -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0516] 두 R은 모두 단일 C 상에 있거나, 인접하는 C들 상에 있고, R이 부착되는 C 또는 C들과 함께, 선택적으로 환을 형성하고,

[0517] 두 R이 하나의 C 상에 있을 수 있는 경우, C는 이중 결합으로써 단일 R에 선택적으로 연결될 수 있고;

[0518] 각각의 a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고, 단, D가 존재할 경우 b는 모두 0이 아니고;

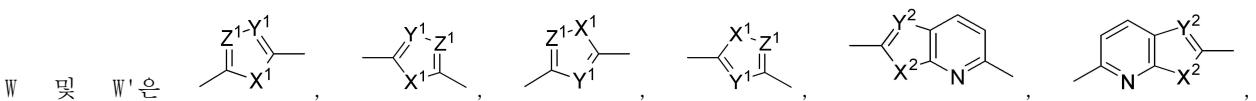
[0519] R^N 및 R은 D가 존재할 경우 D에 대한 결합으로 대체될 수 있고,

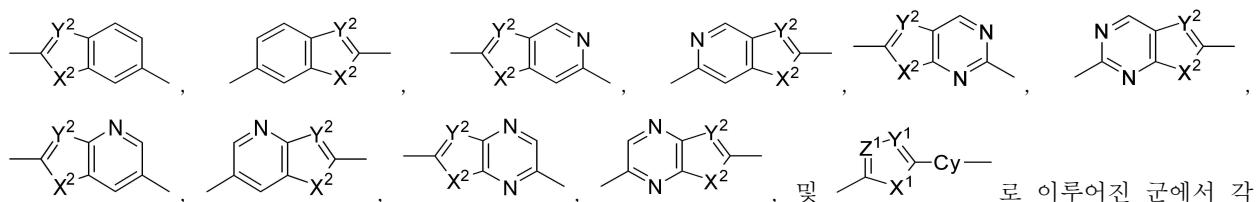
[0520] D가 부재할 경우, A 및 E는 또한 각각 독립적으로 결합, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(O}_2\text{)}-$, $-\text{S(O)}-$, $-\text{C(O)}-$ 또는 $-\text{N=}$ 일 수 있고,

[0521] 단, W 및 W'가 모두 5-원 고리일 경우, A 및 E는 모두 결합이거나 모두 결합이 아닌 것이고;

[0522] 각각의 R^a 는 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0523] 각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;





각 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0525] X^1 은 CH_2 , NH , O 또는 S 이고,

[0526] Y^1 , Y^2 및 Z^1 은 각각 독립적으로 CH 또는 N 이고,

[0527] X^2 는 NH , O 또는 S 이고,

[0528] W 및 W' 은 $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,

[0529] Cy 는 단환, 이환 또는 삼환 5- 내지 12-원 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴기 또는 헤테로아릴기이고, 여기서 최대 세 개의 헤테로원자는 독립적으로 N , S 또는 O 이고; $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고;

[0530] 각각의 R^c , R^d , R^e 및 R^f 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 아랄킬; 및 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0531] 각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N , O 또는 S 이고,

[0532] R^c , R^d , R^e 및 R^f 각각은 C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N , O 또는 S 이고,

[0533] R^c 및 R^d 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,

[0534] R^e 및 R^f 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고;

[0535] Y 및 Y' 은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

[0536] Z 및 Z' 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,

[0537] $-[\text{U}-(\text{CR}_2^4)_t-\text{NR}^5-\text{C}(\text{R}_2^4)_t]_u-\text{U}-(\text{CR}_2^4)_t-\text{NR}^7-(\text{CR}_2^4)_t-\text{R}^8$, $-\text{U}-(\text{CR}_2^4)_t-\text{R}^8$, 및

[0538] $-[\text{U}-(\text{CR}_2^4)_t-\text{NR}^5-(\text{CR}_2^4)_t]_u-\text{U}-(\text{CR}_2^4)_t-\text{O}-(\text{CR}_2^4)_t-\text{R}^8$ 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0539] U 는 $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$ 및 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 로 이루어진 군에서 선택되고,

[0540] 각각의 R^4 , R^5 및 R^7 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

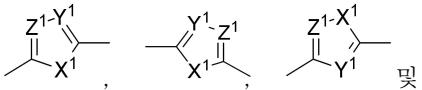
[0541] R^8 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬,

$-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R_2^{81}$, $-S(O)_2-R^{81}$ 및 $-S(O)_2-N-R_2^{81}$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R^{81} 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

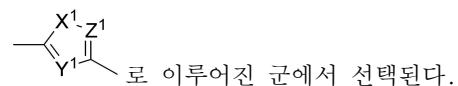
[0542] 선택적으로, R^7 및 R^8 는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,

[0543] 각각의 t 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

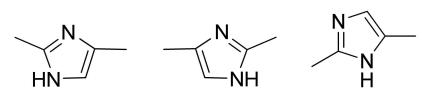
[0544] u 는 0, 1, 또는 2이다.



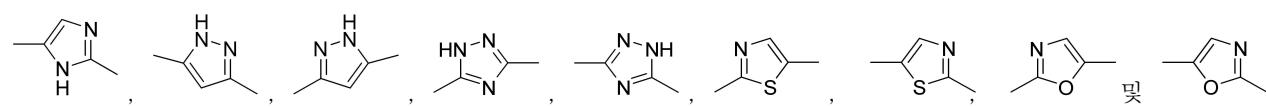
[0545] 첫 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, W 및 W' 중 하나 또는 둘 모두는



로 이루어진 군에서 선택된다.



[0546] 첫 번째 양태의 두 번째 구체예에서, W 및 W' 중 하나 또는 둘 모두는



로 이루어진 군에서 선택된다.

[0547] 첫 번째 양태의 세 번째 구체예에서, R^c , R^d , R^e 및 R^f 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬 및 C_1 내지 C_8 헤테로알킬로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되고, 여기서,

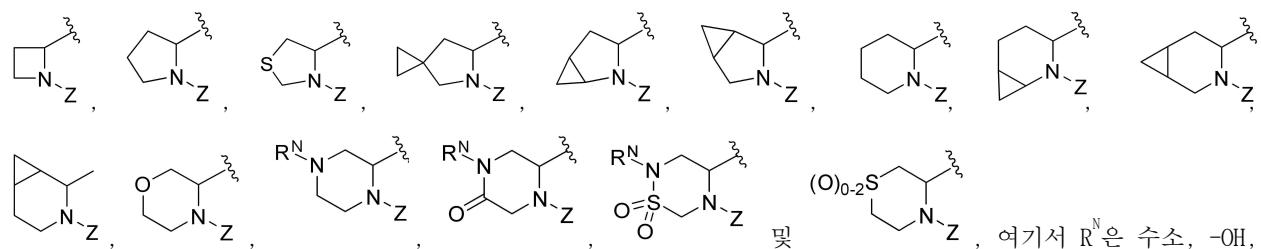
[0548] 각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0549] R^c 및 R^d 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 6-원 헤테로환에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,

[0550] R^e 및 R^f 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 6-원 헤테로환에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성한다.

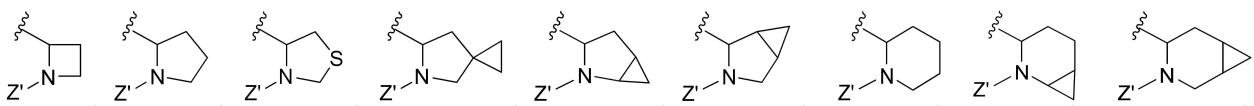
[0551] 첫 번째 양태의 네 번째 구체예에서, R^c 및 R^d 또는 R^e 및 R^f 중 하나 또는 둘 모두는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 6-원 헤테로환에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성한다.

[0552] 첫 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, R^c 및 R^d 는 결합되고, 다음으로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로환형 융합 고리 시스템을 형성하고:



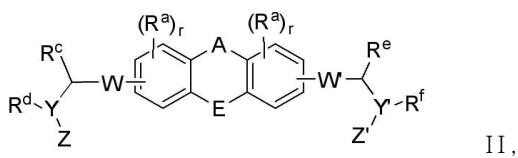
[0553] C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설플아미드로 이루어진 군에서 선택된다.

[0554] 첫 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, R^e 및 R^f 는 결합되고, 다음으로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로환형 융합 고리 시스템을 형성하고:



[0555] 여기서 R^N 은 수소, $-OH$, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택된다.

[0556] 본 발명의 두 번째 양태에서, 화합물은 화학식 (II)를 가지고:



[0558] 여기서:

[0559] A 및 E는:

[0560] 각각 독립적으로 결합, $-O-$, $-S-$, $-S(O_2)-$, $-S(O)-$, $-C(O)-$, $-N=$, $-CR_2-$,

[0561] $-CR=$, $-CR_2-CR_2-$, $-CR=CR-$, $-N=CR-$, $-(CR_2)_a-N(R^N)-(CR_2)_a-$,

[0562] $-(CR_2)_a-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_a-$, $-(CR_2)_a-N(R^N)-C(O)-(CR_2)_a-$ 또는

[0563] $-(CR_2)_b-O-(CR_2)_b-\circ$]고, 여기서:

[0564] R^N 은 H, $-OH$, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택되고;

[0565] 각각의 R은 수소, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0566] 두 R은 모두 단일 C 상에 있거나, 인접하는 C들 상에 있고, R이 부착되는 C 또는 C들과 함께, 선택적으로 환을 형성하고,

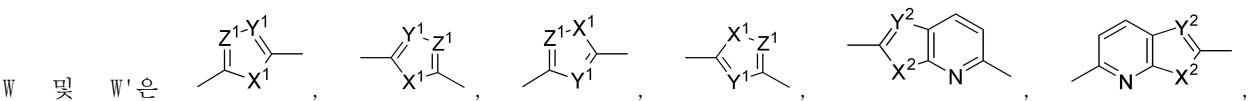
[0567] 두 R이 하나의 C 상에 있을 수 있는 경우, C는 이중 결합으로써 단일 R에 선택적으로 연결될 수 있고;

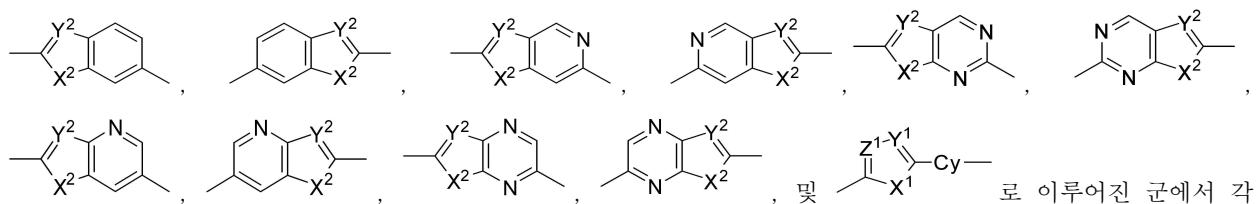
[0568] 각각의 a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0569] 단, W 및 W'가 모두 5-원 고리일 경우, A 및 E는 모두 결합이거나 모두 결합이 아닌 것이고;

[0570] 각각의 R^a 는 $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0571] 각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;





각 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0573] X^1 은 CH_2 , NH , O 또는 S 이고,

[0574] Y^1 , Y^2 및 Z^1 은 각각 독립적으로 CH 또는 N 이고,

[0575] X^2 는 NH , O 또는 S 이고,

[0576] W 및 W' 은 $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,

[0577] Cy 는 단환, 이환 또는 삼환 5- 내지 12-원 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴기 또는 헤테로아릴기이고, 여기서 최대 세 개의 헤테로원자는 독립적으로 N , S 또는 O 이고; $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고;

[0578] 각각의 R^c , R^d , R^e 및 R^f 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 아랄킬; 및 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0579] 각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N , O 또는 S 이고,

[0580] R^c , R^d , R^e 및 R^f 각각은 C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N , O 또는 S 이고,

[0581] R^c 및 R^d 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,

[0582] R^e 및 R^f 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고;

[0583] Y 및 Y' 은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

[0584] Z 및 Z' 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,

[0585] $-[\text{U}-(\text{CR}_2^4)_t-\text{NR}^5-\text{C}(\text{R}_2^4)_t]_u-\text{U}-(\text{CR}_2^4)_t-\text{NR}^7-(\text{CR}_2^4)_t-\text{R}^8$, $-\text{U}-(\text{CR}_2^4)_t-\text{R}^8$, 및

[0586] $-[\text{U}-(\text{CR}_2^4)_t-\text{NR}^5-(\text{CR}_2^4)_t]_u-\text{U}-(\text{CR}_2^4)_t-\text{O}-(\text{CR}_2^4)_t-\text{R}^8$ 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0587] U 는 $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$ 및 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 로 이루어진 군에서 선택되고,

[0588] 각각의 R^4 , R^5 및 R^7 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

[0589] R^8 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬,

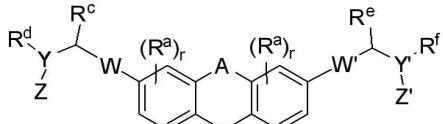
$-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R_2^{81}$, $-S(O)_2-R^{81}$ 및 $-S(O)_2-N-R_2^{81}$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R^{81} 은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤�테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

[0590] 선택적으로, R⁷ 및 R⁸는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,

[0591] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

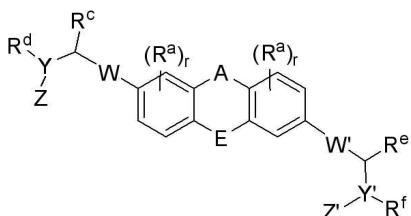
[0592] u는 0, 1, 또는 2이다.

[0593] 두 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 화학식 (IIa)의 화합물이 제공된다:



IIa.

[0594] 두 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (IIb)의 화합물이 제공된다:

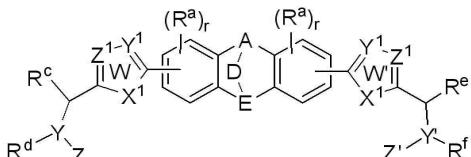


IIb.

[0595] 두 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, A 및 E는 모두 -O-이다.

[0598] 두 번째 양태의 두 번째 구체예에서, A는 -O-이고, E는 -CH₂-، -C(CH₃)₂-， -C(CH₂CH₂)- 또는 -C(O)-이다.

[0599] 본 발명의 세 번째 양태에서, 화학식 (III)의 화합물이 제공되고:



[0600]

[0601] 여기서:

[0602] D는 존재하거나 부재하고, 존재할 경우

[0603] $-CR_2CR_2^-$, $-CR_2^-$, $-NR^N^-$, $-O-$ 및 $-S-$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R^N은 H, -OH, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설플아미드이고, 각각의 R은 수소, -OH, -CN, -NO₂, 할로젠, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설플아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0604] A 및 E는:

[0605] 각각 독립적으로 $-CR_2^-$, $-CR=$, $-CR_2CR_2^-$, $-CR=CR^-$, $-N=CR^-$,

[0606] $-(CR_2)_a-N(R^N)-(CR_2)_a-$, $-(CR_2)_a-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_a-$,

[0607] $-(CR_2)_a-N(R^N)-C(O)-(CR_2)_a-$ 또는 $-(CR_2)_b-O-(CR_2)_b-$ 로 고, 여기서:

- [0608] R^N 은 H, -OH, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0609] 각각의 R은 수소, -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0610] 두 R은 모두 단일 C 상에 있거나, 인접하는 C들 상에 있고, R이 부착되는 C 또는 C들과 함께, 선택적으로 환을 형성하고,
- [0611] 두 R이 하나의 C 상에 있을 수 있는 경우, C는 이중 결합으로써 단일 R에 선택적으로 연결될 수 있고;
- [0612] 각각의 a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고, 단, D가 존재할 경우 b는 모두 0이 아니고;
- [0613] R^N 및 R은 D가 존재할 경우 D에 대한 결합으로 대체될 수 있고,
- [0614] D가 부재할 경우, A 및 E는 또한 각각 독립적으로 결합, -O-, -S-, -S(O₂)-, -S(O)-, -C(O)- 또는 -N=일 수 있고,
- [0615] 단, W 및 W'가 모두 5-원 고리일 경우, A 및 E는 모두 결합이거나 모두 결합이 아닌 것이고;
- [0616] 각각의 R^a는 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;
- [0617] 각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0618] X¹은 CH₂, NH, O 또는 S이고,
- [0619] Y¹, 및 Z¹은 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,
- [0620] W 및 W'은 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,
- [0621] 각각의 R^c, R^d, R^e 및 R^f는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬 및 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,
- [0622] 각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,
- [0623] R^c, R^d, R^e 및 R^f 각각은 C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,
- [0624] R^c 및 R^d는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,
- [0625] R^e 및 R^f는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고;
- [0626] Y 및 Y'은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;
- [0627] Z 및 Z'은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,

[0628] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-C(R_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$, $-U-(CR_2^4)_t-R^8$, 및

[0629] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0630] U는 $-C(O)-$, $-C(S)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군에서 선택되고,

[0631] 각각의 R^4 , R^5 및 R^7 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

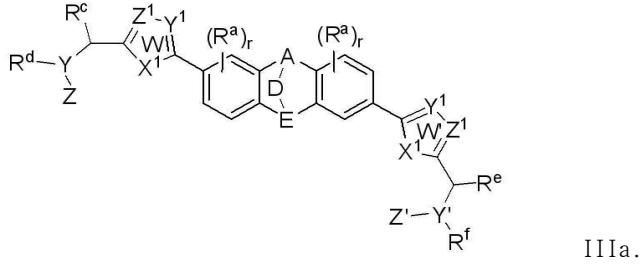
[0632] R^8 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R^{81}_2$, $-S(O)_2-R^{81}$ 및 $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R^{81} 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

[0633] 선택적으로, R^7 및 R^8 는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,

[0634] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

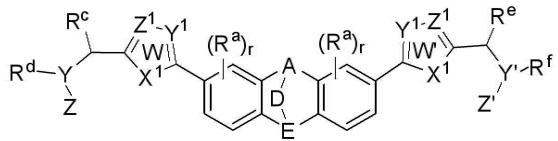
[0635] u는 0, 1, 또는 2이다.

[0636] 세 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 화학식 (IIIa)의 화합물이 제공된다:



[0637] IIIa.

[0638] 세 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (IIIb)의 화합물이 제공된다:



[0639] IIIb.

[0640] 세 번째 양태의 세 번째 구체예에서, A 및 E는 모두 -O-이고, D는 부재한다.

[0641] 세 번째 양태의 네 번째 구체예에서, A는 -O-이고, D는 부재하고, E는 $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_2CH_2)-$ 또는 $-C(O)-$ 이다.

[0642] 세 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, X^1 하나 또는 둘 모두는 $-S-$ 이다.

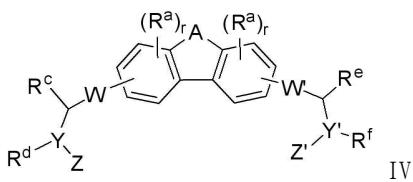
[0643] 세 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, X^1 하나 또는 둘 모두는 $-O-$ 이다.

[0644] 세 번째 양태의 일곱 번째 구체예에서, X^1 하나 또는 둘 모두는 $-NH-$.

[0645] 세 번째 양태의 여덟 번째 구체예에서, Y^1 하나 또는 둘 모두는 $-N-$ 이다.

[0646] 세 번째 양태의 아홉 번째 구체예에서, Z^1 하나 또는 둘 모두는 $-N-$ 이다.

[0647] 본 발명의 네 번째 양태에서, 화학식 (IV)의 화합물이 제공되고:



IV

여기서:

[0649] A는 결합, $-\text{CR}_2-$, $-\text{CR=}$, $-\text{CR}_2\text{-CR}_2-$, $-\text{CR=CR-}$, $-\text{N=CR-}$, $-(\text{CR}_2)_a\text{-N}(\text{R}^{\text{N}})-(\text{CR}_2)_a-$, $-0-$,[0650] $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O}_2)-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}=$, $-(\text{CR}_2)_a\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^{\text{N}})-(\text{CR}_2)_a-$,[0651] $-(\text{CR}_2)_a\text{-N}(\text{R}^{\text{N}})\text{-C}(\text{O})\text{-}(\text{CR}_2)_a-$ 또는 $-(\text{CR}_2)_b\text{-O-}(\text{CR}_2)_b-$ 고, 여기서:[0652] R^{N} 은 H, $-\text{OH}$, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설플아미드로 이루어진 군에서 선택되고;[0653] 각각의 R은 수소, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설플아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0654] 두 R은 모두 단일 C 상에 있거나, 인접하는 C들 상에 있고, R이 부착되는 C 또는 C들과 함께, 선택적으로 환을 형성하고,

[0655] 두 R이 하나의 C 상에 있을 수 있는 경우, C는 이중 결합으로써 단일 R에 선택적으로 연결될 수 있고;

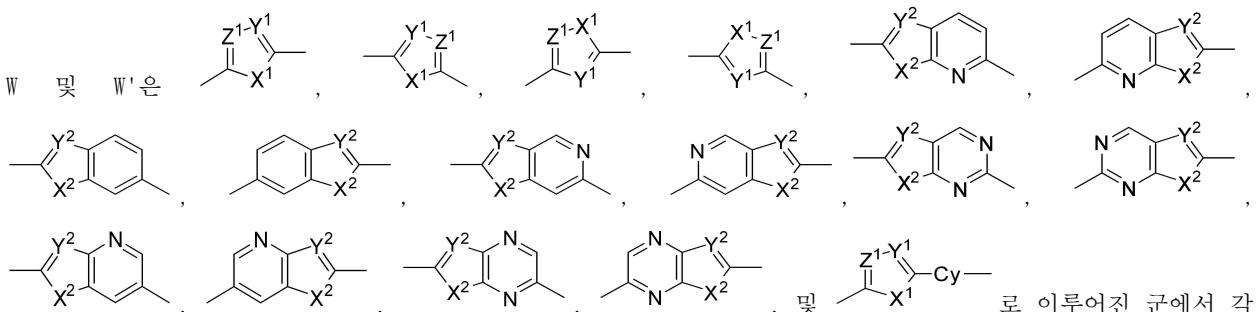
[0656] 각각의 a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0657] 단, W 및 W'가 모두 5-원 고리일 경우, A는 결합이고;

[0658] 각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0659] 각각의 R^{a} 는 $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설플아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0660] 각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;



각 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0662] X^1 은 CH_2 , NH , O 또는 S 이고,[0663] Y^1 , Y^2 및 Z^1 은 각각 독립적으로 CH 또는 N 이고,[0664] X^2 는 NH , O 또는 S 이고,[0665] W 및 W'은 $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설플아미드

및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,

[0666] Cy는 단환, 이환 또는 삼환 5- 내지 12-원 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴기 또는 헤테로아릴기이고, 여기서 최대 세 개의 헤테로원자는 독립적으로 N, S 또는 O이고; -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0667] 각각의 R^c, R^d, R^e 및 R^f는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬 및 사이클로알킬, 헤�테로환, 헤�테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0668] 각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0669] R^c, R^d, R^e 및 R^f 각각은 C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤�테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤�테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0670] R^c 및 R^d는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤�테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤�테로환을 형성하고,

[0671] R^e 및 R^f는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤�테로환 또는 헤�테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤�테로환을 형성하고;

[0672] Y 및 Y'은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

[0673] Z 및 Z'은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,

[0674] -[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-C(R₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-NR⁷-(CR₂⁴)_t-R⁸, -U-(CR₂⁴)_t-R⁸, 및

[0675] -[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-O-(CR₂⁴)_t-R⁸로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0676] U는 -C(O)-, -C(S)- 및 -S(O)₂-로 이루어진 군에서 선택되고,

[0677] 각각의 R⁴, R⁵ 및 R⁷은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

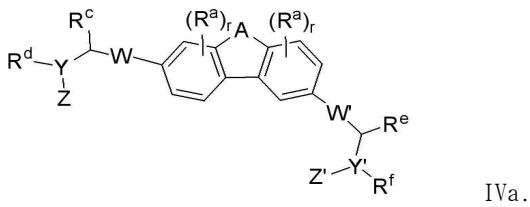
[0678] R⁸는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, -C(O)-R⁸¹, -C(S)-R⁸¹, -C(O)-O-R⁸¹, -C(O)-N-R₂⁸¹, -S(O)₂-R⁸¹ 및 -S(O)₂-N-R₂⁸¹로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R⁸¹은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

[0679] 선택적으로, R⁷ 및 R⁸는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,

[0680] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

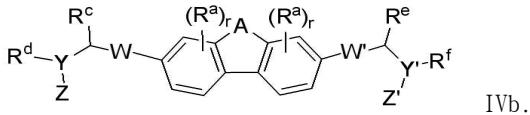
[0681] u는 0, 1, 또는 2이다.

[0682] 네 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 화학식 (IVa)의 화합물이 제공된다:



[0683]

[0684] 네 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (IVb)의 화합물이 제공된다:



[0685]

[0686] 네 번째 양태의 세 번째 구체예에서, A는 -S-이다.

[0687]

[0687] 네 번째 양태의 네 번째 구체예에서, A는 -S(0)₂-이다.

[0688]

[0688] 네 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, A는 -O-이다.

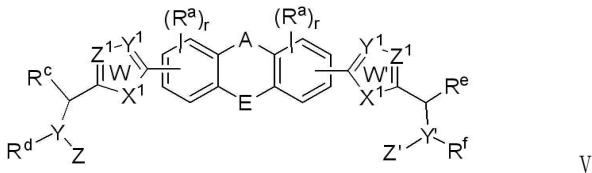
[0689]

[0689] 네 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, A는 -CH₂-이다.

[0690]

[0690] 네 번째 양태의 일곱 번째 구체예에서, A는 -CH₂-CH₂-이다.

[0691] 구체예의 다섯 번째 양태에서, 화학식 (V)의 화합물이 제공되고:



[0692]

[0693] 여기서:

[0694]

[0694] A 및 E는:

[0695]

[0695] 각각 독립적으로 결합, -CR₂-, -CR=, -CR₂-CR₂-, -CR=CR-, -N=CR-,

[0696]

-CR₂_a-C(O)-N(R^N)-(CR₂)_a-, -(CR₂)_a-N(R^N)-C(O)-(CR₂)_a-

[0697]

-CR₂_a-N(R^N)-(CR₂)_a-, -(CR₂)_b-O-(CR₂)_b-, -O-, -S-, -S(O₂)-, -S(O)-,

[0698]

-C(O)- 또는 -N=O이고, 여기서:

[0699]

R^N은 H, -OH, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택되고;

[0700]

각각의 R은 수소, -OH, -CN, -NO₂, 할로젠, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0701]

두 R은 모두 단일 C 상에 있거나, 인접하는 C들 상에 있고, R이 부착되는 C 또는 C들과 함께, 선택적으로 환을 형성하고,

[0702]

두 R이 하나의 C 상에 있을 수 있는 경우, C는 이중 결합으로써 단일 R에 선택적으로 연결될 수 있고;

[0703]

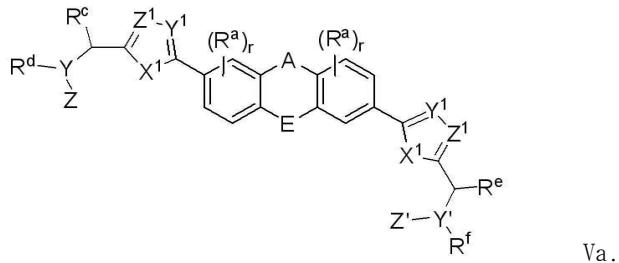
각각의 a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0704]

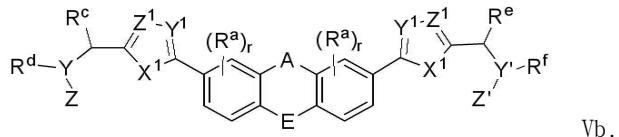
단, A 및 E는 모두 결합이거나 모두 결합이 아닌 것이고;

- [0705] 각각의 R^a는 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설플온아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;
- [0706] 각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0707] X¹은 CH₂, NH, O 또는 S이고,
- [0708] Y¹ 및 Z¹은 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,
- [0709] W 및 W'은 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설플온아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,
- [0710] 각각의 R^c, R^d, R^e 및 R^f는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬; 및 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,
- [0711] 각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,
- [0712] R^c, R^d, R^e 및 R^f 각각은 C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,
- [0713] R^c 및 R^d는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,
- [0714] R^e 및 R^f는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고;
- [0715] Y 및 Y'은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;
- [0716] Z 및 Z'은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,
- [0717] -[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-NR⁷-(CR₂⁴)_t-R⁸, -U-(CR₂⁴)_t-R⁸, 및
- [0718] -[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-O-(CR₂⁴)_t-R⁸로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,
- [0719] U는 -C(O)-, -C(S)- 및 -S(O)₂-로 이루어진 군에서 선택되고,
- [0720] 각각의 R⁴, R⁵ 및 R⁷은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,
- [0721] R⁸는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, -C(O)-R⁸¹, -C(S)-R⁸¹, -C(O)-O-R⁸¹, -C(O)-N-R₂⁸¹, -S(O)₂-R⁸¹ 및 -S(O)₂-N-R₂⁸¹로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R⁸¹은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,
- [0722] 선택적으로, R⁷ 및 R⁸는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,
- [0723] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,
- [0724] u는 0, 1, 또는 2이다.

[0725] 다섯 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 화학식 (Va)의 화합물이 제공된다:



[0726] [0727] 다섯 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (Vb)의 화합물이 제공된다:



[0729] 다섯 번째 양태의 세 번째 구체예에서, A 및 E는 모두 -O-이다.

[0730] 다섯 번째 양태의 네 번째 구체예에서, A는 -O-이고, E는 -CH₂- , -C(CH₃)₂- , -C(CH₂CH₂)- 또는 -C(O)-이다.

[0731] 다섯 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, X¹ 중 하나 또는 둘 모두는 -S-이다.

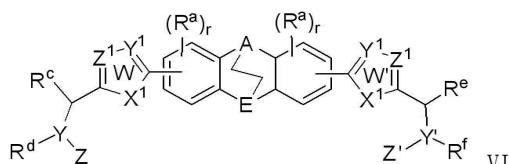
[0732] 다섯 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, X¹ 중 하나 또는 둘 모두는 -O-이다.

[0733] 다섯 번째 양태의 일곱 번째 구체예에서, X¹ 중 하나 또는 둘 모두는 -NH-이다.

[0734] 다섯 번째 양태의 여덟 번째 구체예에서, Y¹ 중 하나 또는 둘 모두는 -N-이다.

[0735] 다섯 번째 양태의 아홉 번째 구체예에서, Z¹ 중 하나 또는 둘 모두는 -N-이다.

[0736] 여섯 번째 양태에서, 화학식 (VI)의 화합물이 제공되고:



[0737] 여기서:

[0739] A 및 E는:

[0740] 각각 독립적으로 -CR₂- , -CR₂-CR₂- , -CR=CR- , -N=CR- ,

[0741] -(CR₂)_a-N(R^N)-(CR₂)_a- , -(CR₂)_a-C(O)-N(R^N)-(CR₂)_a- ,

[0742] -(CR₂)_a-N(R^N)-C(O)-(CR₂)_a- 또는 -(CR₂)_b-O-(CR₂)_b-○]고, 여기서:

[0743] R^N은 H, -OH, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아릴킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택되고,

[0744] 각각의 R은 수소, -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아릴킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0745] 두 R은 모두 단일 C 상에 있거나, 인접하는 C들 상에 있고, R이 부착되는 C 또는 C들과 함께, 선택적으로 환을

형성하고,

[0746] 두 R이 하나의 C 상에 있을 수 있는 경우, C는 선택적으로 이중 결합으로써 단일 R에 연결될 수 있고,

[0747] 각각의 a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고, 단, b는 모두 0이 아니고;

[0748] 각각의 R^a는 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0749] 각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0750] X¹은 CH₂, NH, O 또는 S이고,

[0751] Y¹ 및 Z¹은 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,

[0752] W 및 W'은 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,

[0753] 각각의 R^c, R^d, R^e 및 R^f는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬; 및 사이클로알킬, 헤�테로환, 헤�테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0754] 각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0755] R^c, R^d, R^e 및 R^f 각각은 C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤�테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤�테로환, 헤�테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤�테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0756] R^c 및 R^d는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤�테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,

[0757] R^e 및 R^f는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤�테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤�테로환을 형성하고;

[0758] Y 및 Y'은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

[0759] Z 및 Z'은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,

[0760] -[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-NR⁷-(CR₂⁴)_t-R⁸, -U-(CR₂⁴)_t-R⁸, 및

[0761] -[U-(CR₂⁴)_t-NR⁵-(CR₂⁴)_t]_u-U-(CR₂⁴)_t-O-(CR₂⁴)_t-R⁸로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0762] U는 -C(O)-, -C(S)- 및 -S(O)₂-로 이루어진 군에서 선택되고,

[0763] 각각의 R⁴, R⁵ 및 R⁷은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

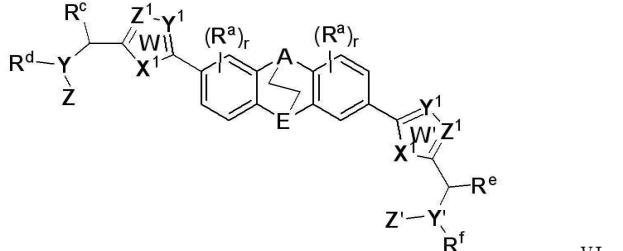
[0764] R⁸는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, -C(O)-R⁸¹, -C(S)-R⁸¹, -C(O)-O-R⁸¹, -C(O)-N-R₂⁸¹, -S(O)₂-R⁸¹ 및 -S(O)₂-N-R₂⁸¹로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R⁸¹은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

[0765] 선택적으로, R^7 및 R^8 는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,

[0766] 각각의 t 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

[0767] u 는 0, 1, 또는 2이다.

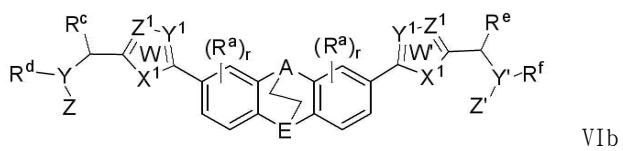
[0768] 여섯 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 화학식 (VIa)의 화합물이 제공된다:



VIa.

[0769]

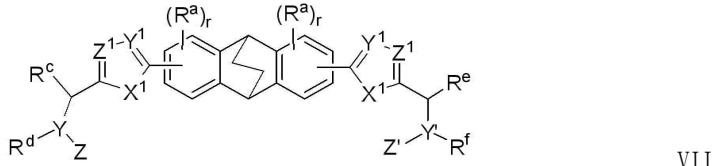
[0770] 여섯 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (VIIb)의 화합물이 제공된다:



VIIb.

[0771]

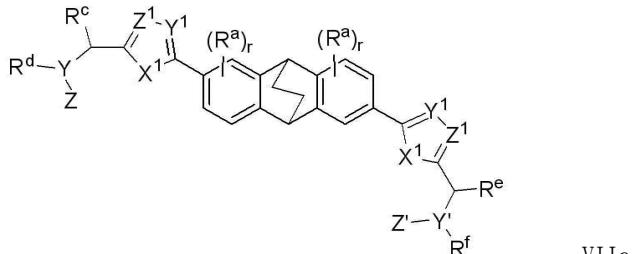
[0772] 여섯 번째 양태의 세 번째 구체예에서, 화학식 (VII)의 화합물이 제공된다:



VII.

[0773]

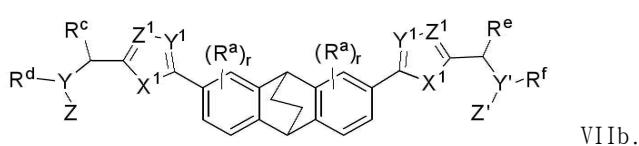
[0774] 여섯 번째 양태의 네 번째 구체예에서, 화학식 (VIIa)의 화합물이 제공된다:



VIIa.

[0775]

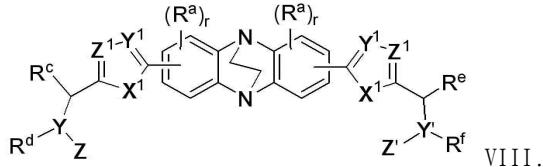
[0776] 여섯 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, 화학식 (VIIb)의 화합물이 제공된다:



VIIb.

[0777]

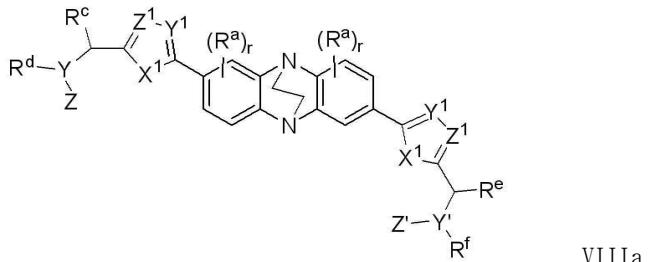
[0778] 여섯 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, 화학식 (VIII)의 화합물이 제공된다:



VIII.

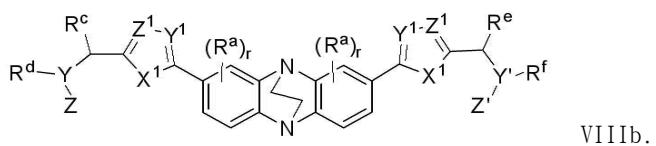
[0779]

[0780] 여섯 번째 양태의 일곱 번째 구체예에서, 화학식 (VIIIa)의 화합물이 제공된다:



[0781]

[0782] 여섯 번째 양태의 여덟 번째 구체예에서, 화학식 (VIIIb)의 화합물이 제공된다:



[0783]

[0784] 여섯 번째 양태의 아홉 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 -O-이다.

[0785] 여섯 번째 양태의 열 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 -NH-이다.

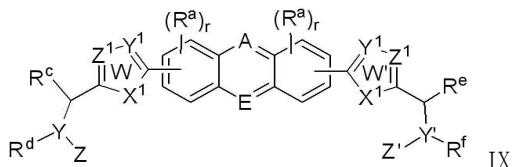
[0786] 여섯 번째 양태의 열한 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 -S-이다.

[0787] 여섯 번째 양태의 열두 번째 구체예에서, Z^1 중 하나 또는 둘 모두는 -N-이다.

[0788] 여섯 번째 양태의 열세 번째 구체예에서, Y^1 중 하나 또는 둘 모두는 -N-이다.

[0789]

본 발명의 일곱 번째 양태에서, 화학식 (IX)의 화합물이 제공되고:



[0790]

[0791] 여기서:

[0792]

A 및 E는 각각 독립적으로 -CR= 또는 -N=이고, 여기서 R은 수소, -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되고;

[0793]

각각의 R^a는 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0794]

각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0795]

X¹은 CH₂, NH, O 또는 S이고,

[0796]

Y¹ 및 Z¹은 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,

[0797]

W 및 W'은 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,

[0798]

각각의 R^c, R^d, R^e 및 R^f는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤�테로알킬, 아랄킬; 및 사이클로알킬, 헤�테로환, 헤�테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0799] 각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0800] R^c , R^d , R^e 및 R^f 각각은 C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0801] R^c 및 R^d 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,

[0802] R^e 및 R^f 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고;

[0803] Y 및 Y'은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

[0804] Z 및 Z'은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,

[0805] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-C(R_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$, $-U-(CR_2^4)_t-R^8$, 및

[0806] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0807] U는 $-C(O)-$, $-C(S)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군에서 선택되고,

[0808] 각각의 R⁴, R⁵ 및 R⁷은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

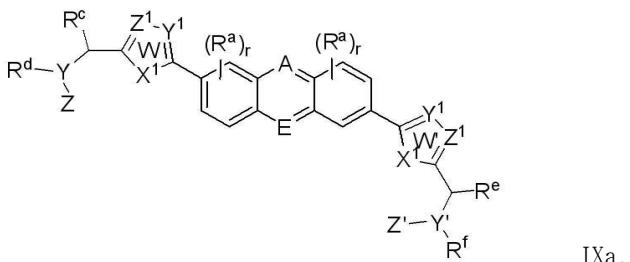
[0809] R⁸는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R_{2}^{81}$, $-S(O)_2-R^{81}$ 및 $-S(O)_2-N-R_{2}^{81}$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R⁸¹은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

[0810] 선택적으로, R⁷ 및 R⁸는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,

[0811] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

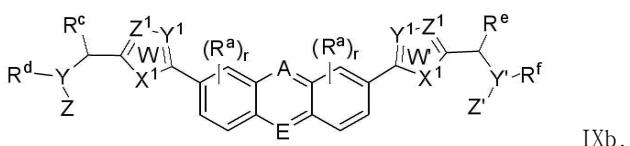
[0812] u는 0, 1, 또는 2이다.

[0813] 일곱 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 화학식 (IXa)의 화합물이 제공된다:



[0814]

[0815] 일곱 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (IXb)의 화합물이 제공된다:



[0816]

[0817] 일곱 번째 양태의 세 번째 구체예에서, A 및 E는 $-N=O$ 이다.

[0818] 일곱 번째 양태의 네 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-S-$ 이다.

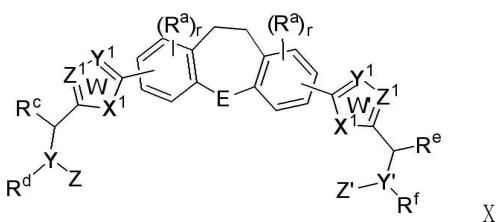
[0819] 일곱 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-O-$ 이다.

[0820] 일곱 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-NH-$ 이다.

[0821] 일곱 번째 양태의 일곱 번째 구체예에서, Y^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-N-O$ 이다.

[0822] 일곱 번째 양태의 여덟 번째 구체예에서, Z^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-N-O$ 이다.

[0823] 본 발명의 여덟 번째 양태에서, 화학식 (X)의 화합물이 제공되고:



[0824]

여기서:

[0826] E는 $-CR_2-$, $-CR=$, $-CR_2-CR_2-$, $-CR=CR-$, $-N=CR-$, $-(CR_2)_a-N(R^N)-(CR_2)_a-$

[0827] $-(CR_2)_a-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_a-$, $-(CR_2)_a-N(R^N)-C(O)-(CR_2)_a-$, 또는 $-(CR_2)_b-O-(CR_2)_b-O$ 고, 여기서:

[0828] R^N 은 H, $-OH$, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택되고,

[0829] 각각의 R은 수소, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0830] 두 R은 모두 단일 C 상에 있거나, 인접하는 C들 상에 있고, R이 부착되는 C 또는 C들과 함께, 선택적으로 환을 형성하고,

[0831] 두 R이 하나의 C 상에 있을 수 있는 경우, C는 이중 결합으로써 단일 R에 선택적으로 연결될 수 있고;

[0832] 각각의 a 및 b는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0833] 각각의 R^a는 $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0834] 각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0835] X^1 은 CH_2 , NH , O 또는 S이고,

[0836] Y¹ 및 Z¹은 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,

[0837] W 및 W'은 $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,

- [0838] 각각의 R^c , R^d , R^e 및 R^f 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 아랄킬; 및 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0839] 각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0840] R^c , R^d , R^e 및 R^f 각각은 C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0841] R^c 및 R^d 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,

[0842] R^e 및 R^f 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고;

[0843] Y 및 Y' 은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

[0844] Z 및 Z' 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,

[0845] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-C(R_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$, $-U-(CR_2^4)_t-R^8$, 및

[0846] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0847] U는 $-C(O)-$, $-C(S)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군에서 선택되고,

[0848] 각각의 R^4 , R^5 및 R^7 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

[0849] R^8 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R_2^{81}$, $-S(O)_2-R^{81}$ 및 $-S(O)_2-N-R_2^{81}$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R^{81} 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

[0850] 선택적으로, R^7 및 R^8 는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,

[0851] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

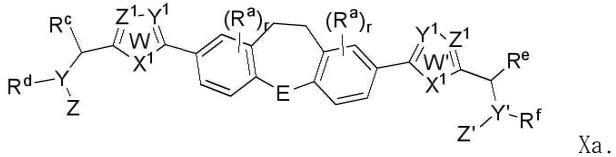
[0852] u는 0, 1, 또는 2이다.

[0853] 여덟 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 화학식 (Xa)의 화합물이 제공된다:

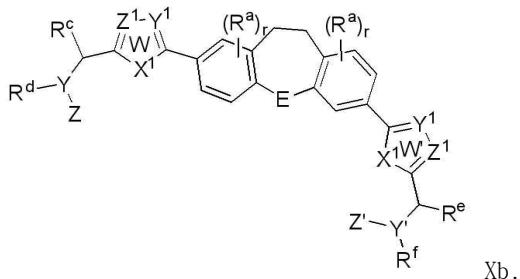
$$\begin{array}{c} \text{R}^c \\ | \\ \text{R}^d-\text{Y}-\text{Z} \\ | \\ \text{Z}^1-\text{Y}^1 \\ || \\ \text{W} \\ | \\ \text{X}^1 \\ | \\ \text{R}^a_r-\text{C}_6\text{H}_3-\text{E}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_3-\text{W}' \\ || \\ \text{X}^1-\text{Y}^1 \\ | \\ \text{Z}'-\text{Y}'-\text{R}^f \end{array} \quad \text{Xa.}$$

[0854] 여덟 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (Xb)의 화합물이 제공된다:

[0855]



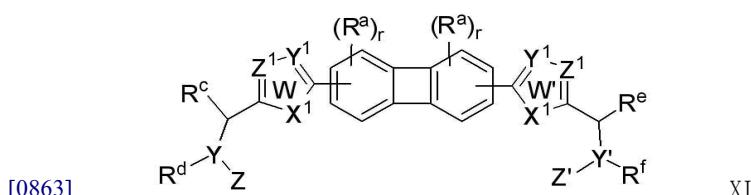
- [0855] 여덟 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (Xb)의 화합물이 제공된다:



[0856]

[0857] 여덟 번째 양태의 세 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 -S-이다.[0858] 여덟 번째 양태의 네 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 -O-이다.[0859] 여덟 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 -NH-이다.[0860] 여덟 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, Y^1 중 하나 또는 둘 모두는 -N-이다.[0861] 여덟 번째 양태의 일곱 번째 구체예에서, Z^1 중 하나 또는 둘 모두는 -N-이다.

[0862] 본 발명의 아홉 번째 양태에서, 화학식 (XI)의 화합물이 제공되고:



[0863]

[0864]

[0865]

각각의 R^a 는 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0866]

각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0867]

X^1 은 CH₂, NH, O 또는 S이고,

[0868]

Y^1 및 Z^1 은 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,

[0869]

W 및 W'은 -OH, -CN, -NO₂, 할로겐, C₁ 내지 C₁₂ 알킬, C₁ 내지 C₁₂ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,

[0870]

각각의 R^c, R^d, R^e 및 R^f는 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤�테로알킬, 아랄킬; 및 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0871]

각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

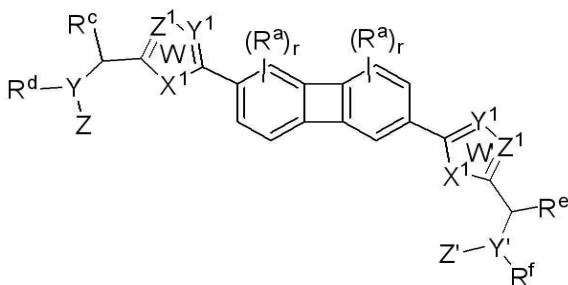
[0872]

R^c, R^d, R^e 및 R^f 각각은 C₁ 내지 C₈ 알킬, C₁ 내지 C₈ 헤�테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0873]

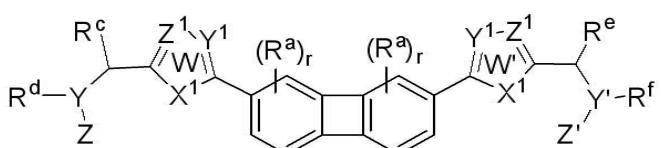
R^c 및 R^d는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤�테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,

- [0874] R^e 및 R^f 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤�테로환을 형성하고;
- [0875] Y 및 Y' 은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;
- [0876] Z 및 Z' 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,
- [0877] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-C(R_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$, $-U-(CR_2^4)_t-R^8$, 및
- [0878] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,
- [0879] U 는 $-C(O)-$, $-C(S)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군에서 선택되고,
- [0880] 각각의 R^4 , R^5 및 R^7 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,
- [0881] R^8 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R^{81}_2$, $-S(O)_2-R^{81}$ 및 $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R^{81} 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,
- [0882] 선택적으로, R^7 및 R^8 는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,
- [0883] 각각의 t 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,
- [0884] u 는 0, 1, 또는 2이다.
- [0885] 아홉 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 화학식 (XIa)의 화합물이 제공된다:



XIa.

- [0886] 아홉 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (XIb)의 화합물이 제공된다:

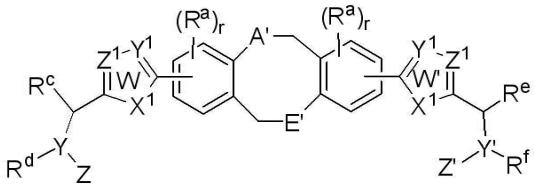


XIb.

- [0887] 아홉 번째 양태의 세 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-S-$ 이다.
- [0888] 아홉 번째 양태의 네 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-O-$ 이다.
- [0889] 아홉 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-NH-$ 이다.
- [0890] 아홉 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, Y^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-N-$ 이다.

[0893] 아홉 번째 양태의 일곱 번째 구체예에서, Z^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-N=\circ$ 이다.

[0894] 본 발명의 열 번째 양태에서, 화학식 (XII)의 화합물이 제공되고:



XII, 여기서:

[0895] [0896] A' 및 E' 은 각각 독립적으로 $-CR_2-$, $-CR=$, $-N(R^N)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O_2)-$, $-S(O)-$, 또는 $-N=\circ$ 고, 여기서:

[0897] R^N 은 H , $-OH$, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트 및 설폰아미드로 이루어진 군에서 선택되고,

[0898] R 은 수소, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되고;

[0899] 각각의 R^a 는 $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0900] 각각의 r 은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0901] X^1 은 CH_2 , NH , 0 또는 S 이고,

[0902] Y^1 및 Z^1 은 각각 독립적으로 CH 또는 N 이고,

[0903] W 및 W' 은 $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, 할로겐, C_1 내지 C_{12} 알킬, C_1 내지 C_{12} 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알카노일, 카르바모일, 치환된 설포닐, 설포네이트, 설폰아미드 및 아미노로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 독립적으로 선택적으로 치환되고,

[0904] 각각의 R^c , R^d , R^e 및 R^f 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 아랄킬; 및 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0905] 각각의 헤테로 원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N , O 또는 S 이고,

[0906] R^c , R^d , R^e 및 R^f 각각은 C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 아랄킬; 또는 사이클로알킬, 헤테로환, 헤테로아릴 또는 아릴일 수 있는 4- 내지 8-원 고리로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 헤테로원자는, 존재할 경우, 독립적으로 N , O 또는 S 이고,

[0907] R^c 및 R^d 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고,

[0908] R^e 및 R^f 는 선택적으로 결합되어 또 다른 3- 내지 5-원 헤테로환 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합되는 4- 내지 8-원 헤테로환을 형성하고;

[0909] Y 및 Y' 은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

[0910] Z 및 Z' 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 1-3 아미노산,

[0911] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-C(R_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$, $-U-(CR_2^4)_t-R^8$, 및

[0912] $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0913] U는 $-C(O)-$, $-C(S)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군에서 선택되고,

[0914] 각각의 R^4 , R^5 및 R^7 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로환, 아릴, 헤테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

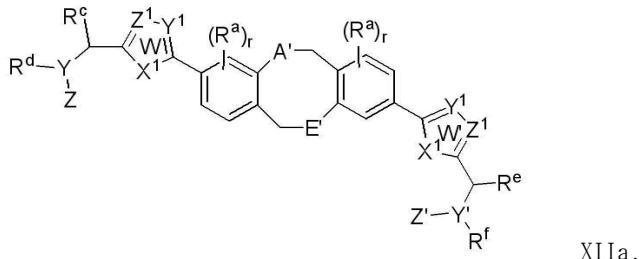
[0915] R^8 는 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴, 아랄킬, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R^{81}_2$, $-S(O)_2-R^{81}$ 및 $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R^{81} 은 수소, C_1 내지 C_8 알킬, C_1 내지 C_8 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로환, 아릴, 헤�테로아릴 및 아랄킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고,

[0916] 선택적으로, R^7 및 R^8 는 함께 4-7 원 고리를 형성하고,

[0917] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

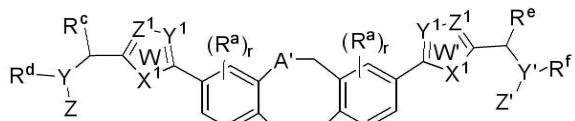
[0918] u는 0, 1, 또는 2이다.

[0919] 열 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 화학식 (XIIa)의 화합물이 제공된다:



[0920] XIIa.

[0921] 열 번째 양태의 두 번째 구체예에서, 화학식 (XIIb)의 화합물이 제공된다:



[0922] XIIb.

[0923] 열 번째 양태의 세 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-S-$ 이다.

[0924] 열 번째 양태의 네 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-O-$ 이다.

[0925] 열 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, X^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-NH-$ 이다.

[0926] 열 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, Y^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-N-$ 이다.

[0927] 열 번째 양태의 일곱 번째 구체예에서, Z^1 중 하나 또는 둘 모두는 $-N-$ 이다.

[0928] 본 발명의 열한 번째 양태에서, 앞의 임의의 양태의 Z 및 Z'은 각각 1-3 아미노산이다.

[0929] 열한 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 아미노산은 모두 D 배열 또는 모두 L 배열이다.

[0930] 열한 번째 양태의 두 번째 구체예에서, Z 및 Z'은 $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$, $-U-(CR_2^4)_t-R^8$ 및 $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택된다.

- [0931] 열한 번째 양태의 세 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.
- [0932] 열한 번째 양태의 네 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.
- [0933] 열한 번째 양태의 다섯 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.
- [0934] 열한 번째 양태의 여섯 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-[C(O)-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.
- [0935] 열한 번째 양태의 일곱 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t-U-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.
- [0936] 열한 번째 양태의 여덟 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-[C(O)-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-C(O)-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.
- [0937] 열한 번째 양태의 아홉 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t-C(O)-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.
- [0938] 열한 번째 양태의 열 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_t-NR^7-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.
- [0939] 열한 번째 양태의 열한 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_n-NR^7-(CR_2^4)_n-C(O)-R^{81}$ 이다.
- [0940] 열한 번째 양태의 열두 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_n-NR^7-C(O)-R^{81}$ 이다.
- [0941] 열한 번째 양태의 열세 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_n-NR^7-(CR_2^4)_n-C(O)-O-R^{81}$ 이다.
- [0942] 열한 번째 양태의 열네 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_n-NR^7-C(O)-O-R^{81}$ 이다.
- [0943] 열한 번째 양태의 열다섯 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-U-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.
- [0944] 열여섯 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.
- [0945] 열일곱 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-[U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t]_u-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.
- [0946] 열여덟 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-U-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.
- [0947] 열아홉 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_t-NR^5-(CR_2^4)_t-C(O)-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.
- [0948] 스무 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-U-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.

[0949] 스물한 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_t-O-(CR_2^4)_t-R^8$ 이다.

[0950] 스물두 번째 구체예에서, Z 및 Z' 중 하나 또는 둘 모두는 $-C(O)-(CR_2^4)_n-NR^7-R^8$ 이고, 여기서 R^7 및 R^8 은 함께 4-7 원 고리를 형성한다.

[0951] 본 발명의 열두 번째 양태는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0952] 본 발명의 열세 번째 양태는 약제의 제조에서 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0953] 열세 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 약제는 C형 간염의 치료를 위한 것이다.

[0954] 본 발명의 열네 번째 양태는 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함하는 C형 간염 치료 방법을 제공한다.

일반적 합성

[0956] 다음의 약어가 본 출원서 전반에 걸쳐 사용된다:

[0957] ACN 아세토니트릴

[0958] AcOH 아세트산

[0959] aq 수성

[0960] Bn 벤질

[0961] BnOH 벤질 알코올

[0962] Boc t-부톡시카르보닐

[0963] Cbz 벤족실카르보노일

[0964] DCE 디클로로에탄

[0965] DCM 디클로로메탄

[0966] DEAD 디에틸 아조디카르복실레이트

[0967] DEPBT 3-(디에톡시-포스포릴옥시)-3H-벤조[d][1,2,3] 트리아진-4-온

[0968] DIEA (DIPEA) 디이소프로필에틸아민

[0969] DIBAL 디이소부틸알루미늄 하이드라이드

[0970] DMA N,N-디메틸아세트아미드

[0971] DME 1,2-디메톡시에탄

[0972] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0973] DMSO 디메틸설폴사이드

[0974] DMTMM 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 클로라이드

[0975] DPPA 디페닐포스포릴 아자이드

[0976] dppp 1,3-비스(디페닐포스파노)프로판

[0977] DTT 디티오프레이톨

[0978] EDCI 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노) 프로필]카르보디이미드 하이드로클로라이드

[0979] EDTA 에틸렌 디아민 테트라아세트산

[0980] EC₅₀ 최대 효과의 50%를 발생시키기 위한 유효 농도

[0981] ESI 전기분무 이온화

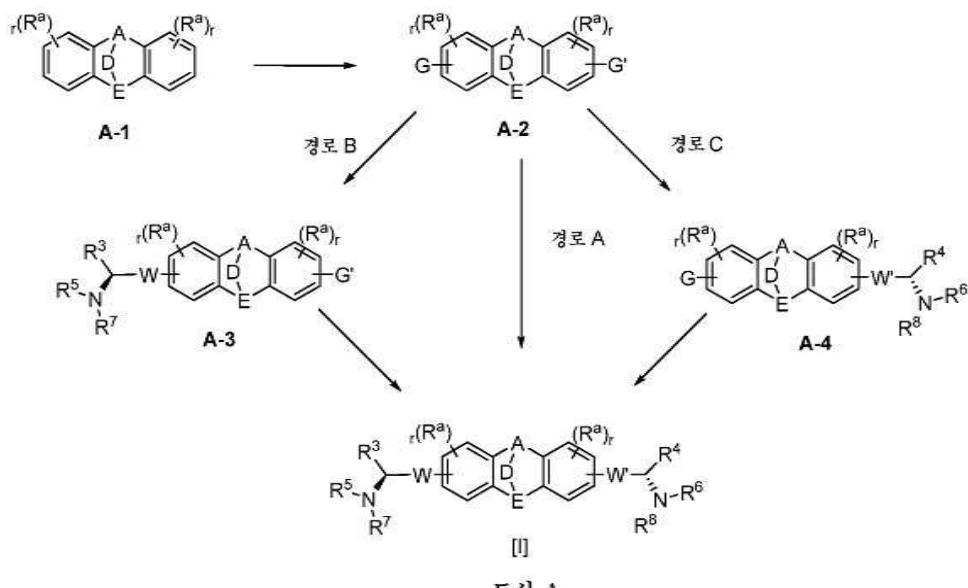
[0982]	Et ₃ N, TEA	트리에틸아민
[0983]	EtOAc, EtAc	에틸 아세테이트
[0984]	EtOH	에탄올
[0985]	g	그램
[0986]	h 또는 hr	시간
[0987]	HATU	2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 혼사플루오로포스페이트
[0988]	HBTU	0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 혼사플루오로포스페이트
[0989]	HOBt	1-하이드록시벤조트리아졸
[0990]	IC ₅₀	측정된 활성의 50 % 감소를 야기하는 억제제의 농도
[0991]	LAH	리튬 알루미늄 하이드라이드
[0992]	LDA	리튬 디이소프로필아미드
[0993]	LC-MS	액체 크로마토그래피 질량 분석법
[0994]	mCPBA	m-클로로퍼옥시벤조산
[0995]	MeI	메틸 아이오다이드
[0996]	MeOH	메탄올
[0997]	min	분
[0998]	mmol	밀리몰
[0999]	Moc	메톡실카르보닐
[1000]	NMM	4-메틸모르폴린
[1001]	NMP	N-메틸피롤리딘온
[1002]	PG	보호기
[1003]	PTT	페닐 트리메틸 트리브로마이드
[1004]	Tf	트리플루오로메탄설포네이트
[1005]	TFA	트리플루오로아세트산
[1006]	TFAA	트리플루오로아세트산 무수물
[1007]	THF	테트라하이드로퓨란
[1008]	TLC	박막 크로마토그래피
[1009]	TMSOTf	트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트
[1010]	아래에서 사용되는 시약 및 용매는 Aldrich Chemical Co.(미국, 위스콘신주, 밀워키 소재)와 같은 상업적 공급자로부터 구할 수 있다. ¹ H NMR 스펙트럼이 Bruker 400 MHz 또는 500 MHz NMR 분광기에 기록되었다. 중요 피크가 대략 화학 이동, 다중도 (s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; br s, 넓은 단일선), Hertz (Hz)로 나타낸 결합 상수 및 양성자의 수 순서로 나열된다.	
[1011]	다음의 실시예는 제한이 아니라 단지 설명을 위하여 제공된다. 당업자는 변화되거나 변형되어 본질적으로 유사한 결과를 산출할 수 있는 다양한 비핵심적 파라미터를 쉽게 인지할 것이다. 이용된 수치(예를 들어, 양, 온도 등)에 대한 정확성을 보장하기 위하여 노력이 이루어졌지만, 물론 약간의 실험 오류 및 편차를 감안해야 한다.	
[1012]	액체 크로마토그래피 질량 스펙트럼(LC-MS)은 양이온 또는 음이온 모드로 전기분무 이온화(electrospray ionization, ESI) 소스를 이용하여 수득되었다.	

[1013]

화합물은 Cambridge Soft Inc의 ChemDraw 프로그램을 이용하여 명명되었다.

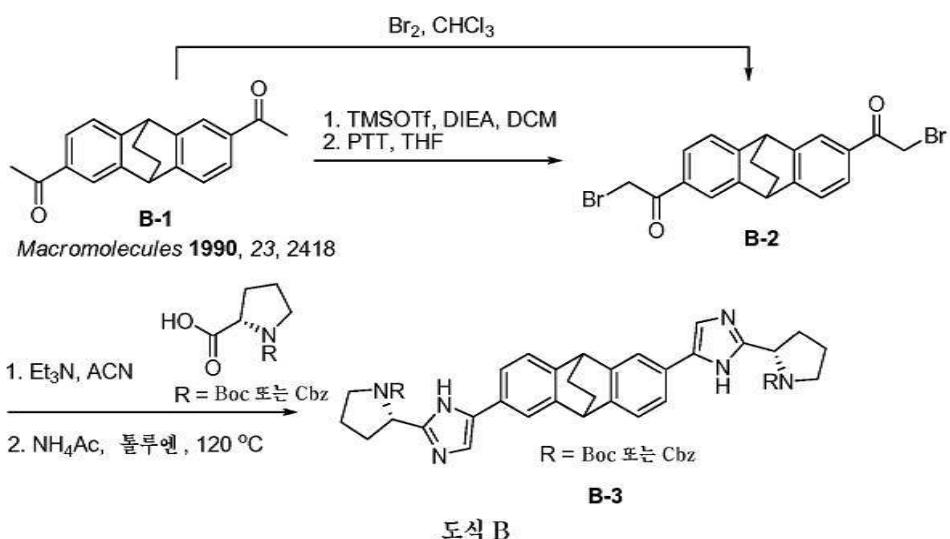
[1014]

본 발명에서 화학식 (I)의 화합물은 도식 A에 개략된 합성 전략에 따라 제조될 수 있다. 합성은 일반적으로 상업적 공급자로부터 입수 가능하거나, 문헌 보고에 따라 제조되거나, 본 명세서에 개시된 바와 같이 제조되는 삼환 중심 핵 A-1으로써 시작된다. 환형 핵은 적절한 치환기를 보유하도록 제조될 수 있다. 측면 W 및 W' 모이어티는 이들에 부착된 기와 함께 동시에 (경로 A) 또는 한 번에 한 쪽씩 (경로 B 다음 경로 C 또는 그 반대) G 및 G'의 단계적 작용기 변환을 통하여 수행될 수 있다. W 및 W' 및 이들에 부착된 각각의 모이어티는 교차 결합 단계를 통하여 도입될 수 있다. 중심 핵 골격이 자리잡으면, 두 말단의 추가적인 정교화가 추가적인 화합물을 산출한다.



[1015]

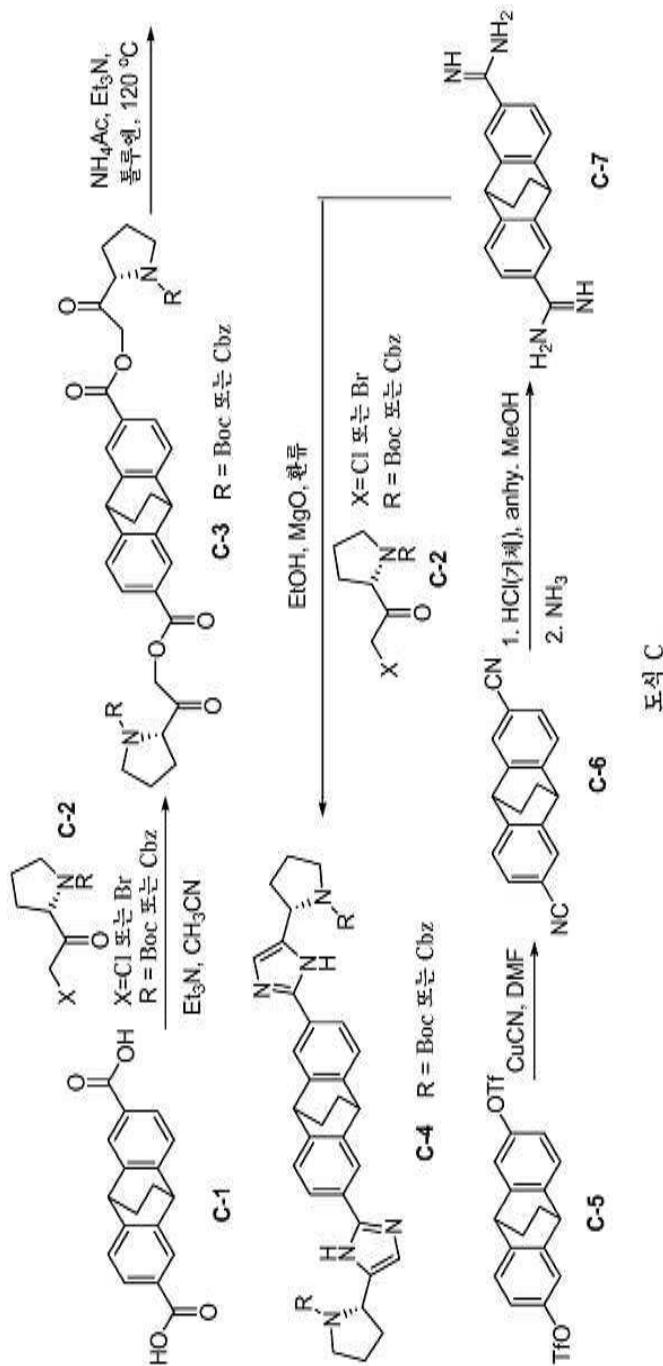
다양한 청구된 화합물 시리즈의 제조가 아래에 개략된 도식에서, 그리고 실시예 부분에서 더욱 상세히 설명된다. 이러한 반응들은 흔히 공지 절차, 방법 또는 유사한 방법을 이용하여 수행된다. 이러한 공지 방법의 예는 Comprehensive Organic Transformations; Volumes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience; Comprehensive Organic Synthesis Volumes 1-9, Ed. B. M. Trost, I. Fleming, 1991, Pergamon와 같은 일반적인 참고 문헌에 기재된 것을 포함한다. 예로서 9,10-디하이드로-9,10-에타노안트라센, 5,10-디메틸-5,10-디하이드로페나진, 폐녹사틴(phenoxythiine) 및 디벤조[1,5]디옥소신 시스템을 사용하여, 어떻게 W 및 W'기가 설치되는지에 대한 몇 가지 방법을 보인다.



[1017]

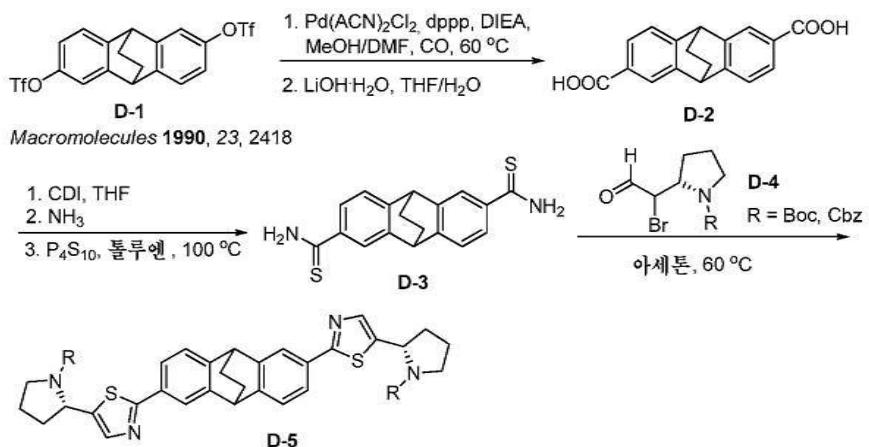
도식 B에 나타나는 바와 같이, 화합물 B-1은 상응하는 α-브로모카톤 B-2로 전환되고, N-치환된-L-Pro-OH와의 반응 및 고리 형성이 이어져, 비스-이미다졸 유도체 B-3을 제공하고, 이는 일련의 전형적인 탈보호 및 아미드

형성 단계를 통하여 더욱 변환되어 상이한 R 기를 보유하는 다양한 유사체를 제공할 수 있다. 더욱이, N-치환된 L-Pro-OH가 다른 N-치환된 D- 또는 L-아미노산으로 대체되어 B-3의 비스-이미다졸 유사체를 생성할 수 있다.



[1019]

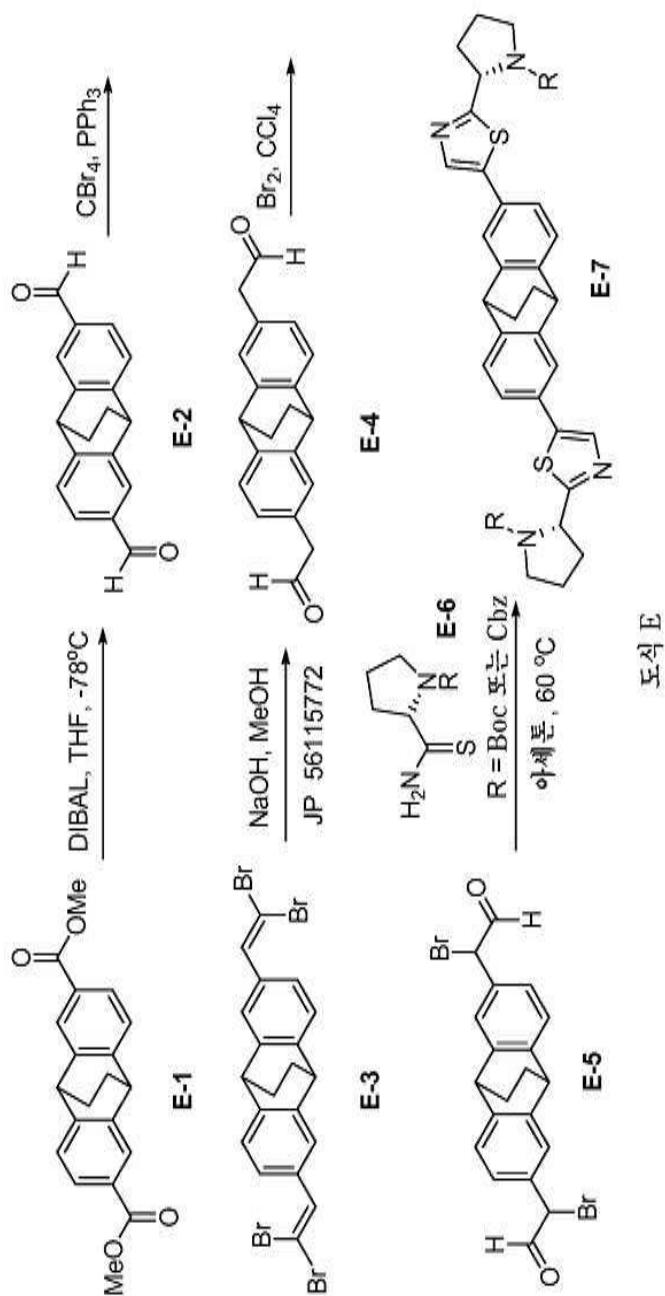
[1020] 도식 C에 기재된 바와 같이, 이미다졸 모이어티상의 치환 패턴에 대한 B-3의 위치이성질체(regioisomer)가 합성된다. C1과 (S)-2-할로-1-(페롤리딘-2-일)에탄은 C-2의 결합, 이어서 고리 형성이 비스-이미다졸 C-4를 제공하고, 이는 일련의 전형적인 탈보호 및 아미드 형성 단계를 통하여 더욱 변형되어 상이한 R 기를 보유하는 다양한 유사체를 제공할 수 있다. 대안으로, C-4가 C-2 및 비스-이미드아미드 C-7을 축합하여 수득될 수 있다. 더욱이, (S)-2-할로-1-(페롤리딘-2-일)에탄은 C-2는 N-치환된 D- 또는 L-아미노산으로부터 유도된 다른 α -할로 케톤으로 대체되어 C-4의 비스-이미다졸 유사체를 생성할 수 있다.



도식 D

[1021]

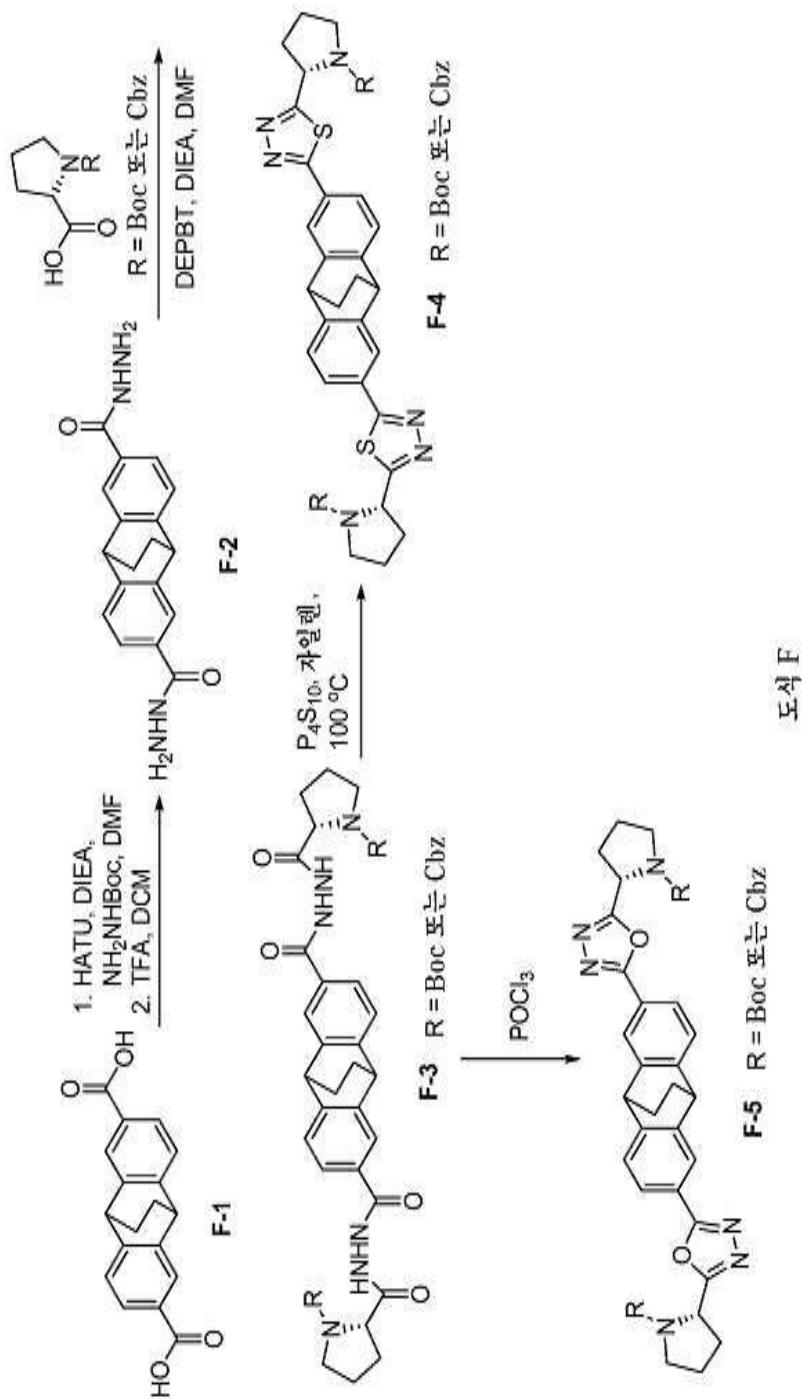
[1022] 도식 D에 도해되는 바와 같이, 비스-트리플레이트 **D-1**는 팔라듐-매개된 카르보닐화, 이어서 비누화(saponification)를 통하여 상응하는 카르복실산 **D-2**로 쉽게 전환된다. 그 후에, 카르복실산 잔류물이 티오-아미드 **D-3**로 전환되고, 이어서 N-치환된 2-브로모-2-((*S*)-페롤리딘-2-일)아세트알데하이드 **D-4**로 처리하여 비스-티아졸 유사체 **D-5**을 제공하고, 이는 일련의 전형적인 탈보호 및 아미드 형성 단계를 통하여 더욱 변형되어 상이한 R 기를 보유하는 다양한 유사체를 제공할 수 있다. 더욱이, 2-브로모-2-((*S*)-페롤리딘-2-일)아세트알데하이드 **D-4**가 N-치환된 D- 또는 L-아미노산으로부터 유도된 다른 2-브로모-2-치환된아세트알데하이드로 대체되어 **D-5**의 비스-티아졸 유사체를 생성할 수 있다.



[1023]

[1024]

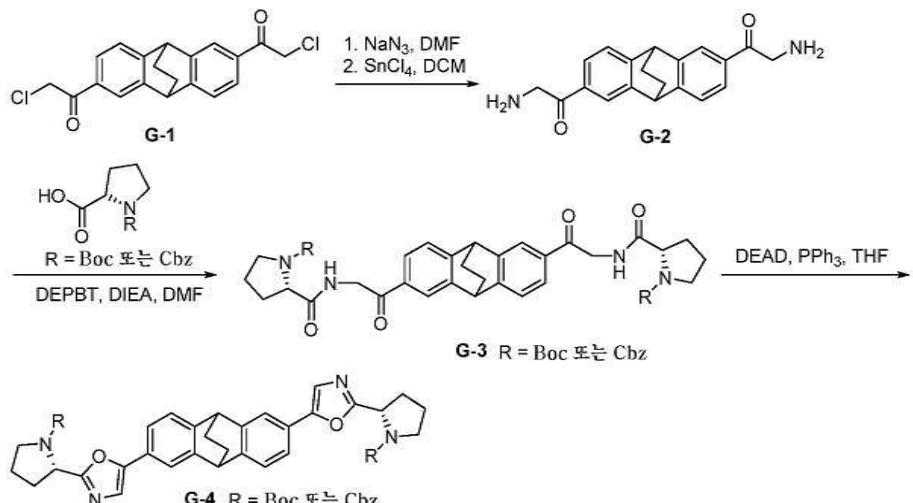
도식 E에 나타난 바와 같이, 티아졸 모이어티상의 치환 패턴에 대한 비스-티오아졸 D-5의 위치-이성질체가 제조된다. E-1의 환원, 이어서 축합 및 가수분해가, 비스-치환된 아세트알데하이드 E-4를 제공한다. E-4의 브롬화, 이어서 N-치환된 (*S*)-피롤리딘-2-카르보티오아미드 E-6을 사용한 고리화가 비스-티아졸 E-7을 제공하고, 이는 일련의 전형적인 탈보호 및 아미드 형성 단계를 통하여 더욱 변환되어 상이한 R 기를 보유하는 다양한 유사체를 제공할 수 있다. 더욱이, N-치환된 (*S*)-피롤리딘-2-카르보티오아미드 E-6이 N-치환된 D- 또는 L- 아미노산으로부터 유도된 다른 티오-아미드로 대체되어 E-7의 비스-티아졸 유사체를 제공할 수 있다.



[1025]

[1026]

도식 F에 개략된 바와 같이, 비스-카르복실산 F-1은 아미드 형성, 탈보호 및 아미드 형성의 연속 세 단계를 통하여 N,N'-디아실하이드라자이드 F-3로 전환된다. F-3의 고리화는 적절한 탈수 시약이 사용될 경우 비스-티오디아졸 F-4 또는 비스-옥사디아졸 F-5를 제공한다. F-4 및 F-5 모두는 일련의 전형적인 탈보호 및 아미드 형성 단계를 통하여 더욱 변환되어 상이한 R 기를 보유하는 다양한 유사체를 제공할 수 있다. 더욱이, N-치환된 L-Pro-OH가 다른 N-치환된 D- 또는 L-아미노산으로 대체되어 F-4 및 F-5의 유사체를 각각 생성할 수 있다.

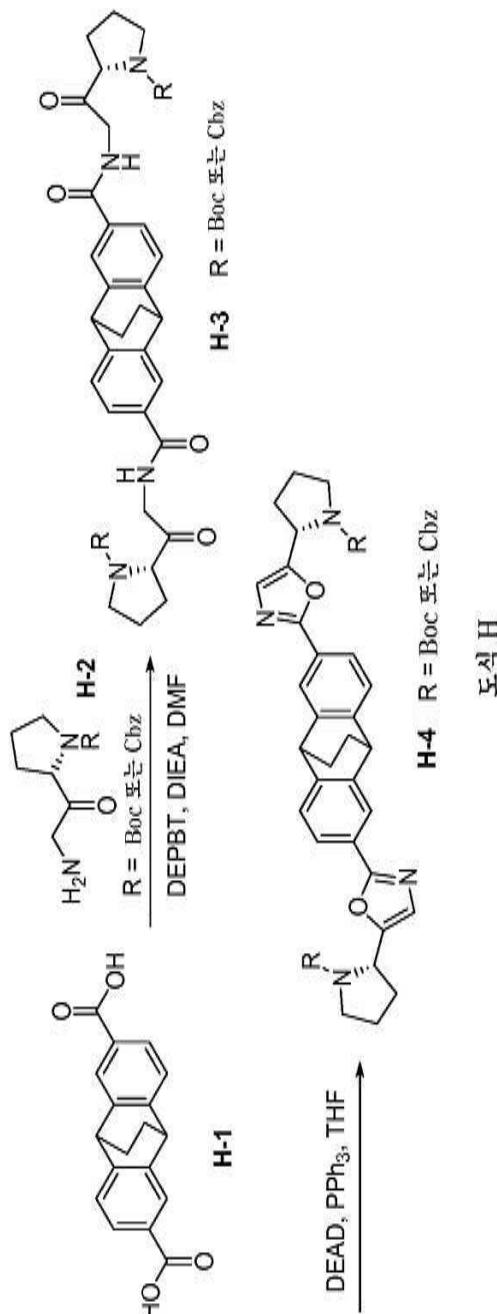


도식 G

[1027]

[1028]

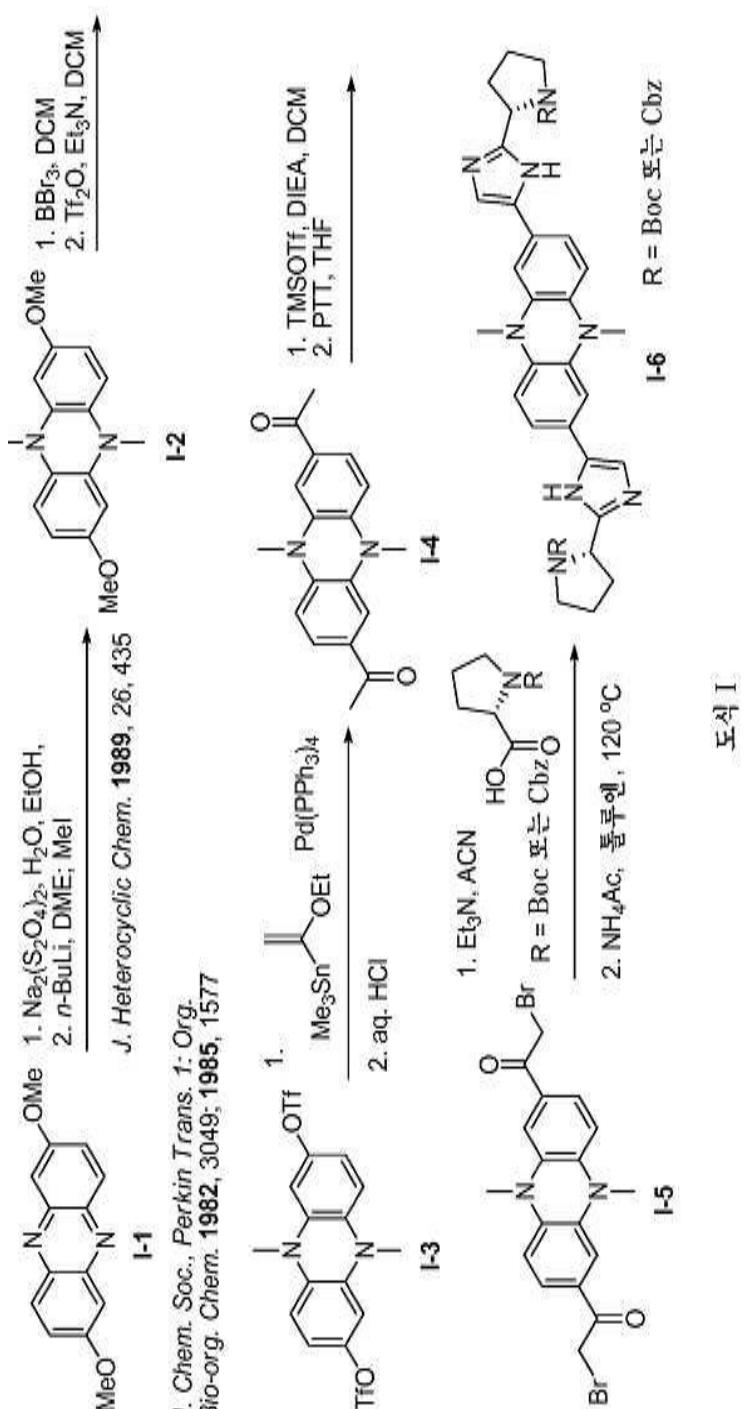
도식 G에 나타난 바와 같이, α -클로로 케톤 G-1이 상응하는 α -아미노 케톤 G-2로 전환된다. N-치환된 L-Pro-OH과 G-2의 아미드 형성, 이어서 탈수가 비스-옥사졸 G-4를 제공하고, 이는 일련의 전형적인 탈보호 및 아미드 형성 단계를 통하여 더욱 변환되어 상이한 R 기를 보유하는 다양한 유사체를 제공할 수 있다. 더욱이, N-치환된 L-Pro-OH가 다른 N-치환된 D- 또는 L-아미노산으로 대체되어 G-4의 비스-옥사졸 유사체를 생성할 수 있다.



[1029]

[1030]

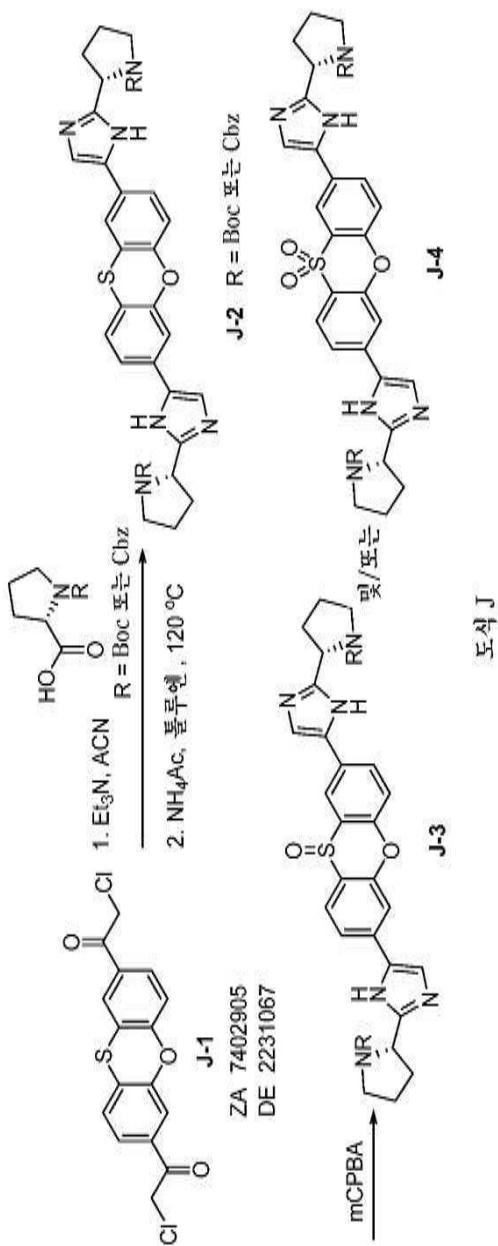
도식 H에 개략된 바와 같이, 옥사졸 모이어티상의 치환 패턴에 대한 G-4의 위치이성질체가 제조된다. 비스-카르복실산 H-1과 (S)-2-아미노-1-(파롤리딘-2-일)에탄온 H-2의 아미드 형성, 이어서 탈수가 비스-옥사졸 H-4를 제공하고, 이는 일련의 전형적인 탈보호 및 아미드 형성 단계를 통하여 더욱 변환되어 상이한 R 기를 보유하는 다양한 유사체를 제공할 수 있다. 더욱이, (S)-2-아미노-1-(파롤리딘-2-일)에탄온 H-2가 N-치환된 D- 또는 L-아미노산으로부터 유도된 다른 α -아미노 케톤으로 대체되어 H-4의 비스-옥사졸 유사체를 생성할 수 있다.



[1031]

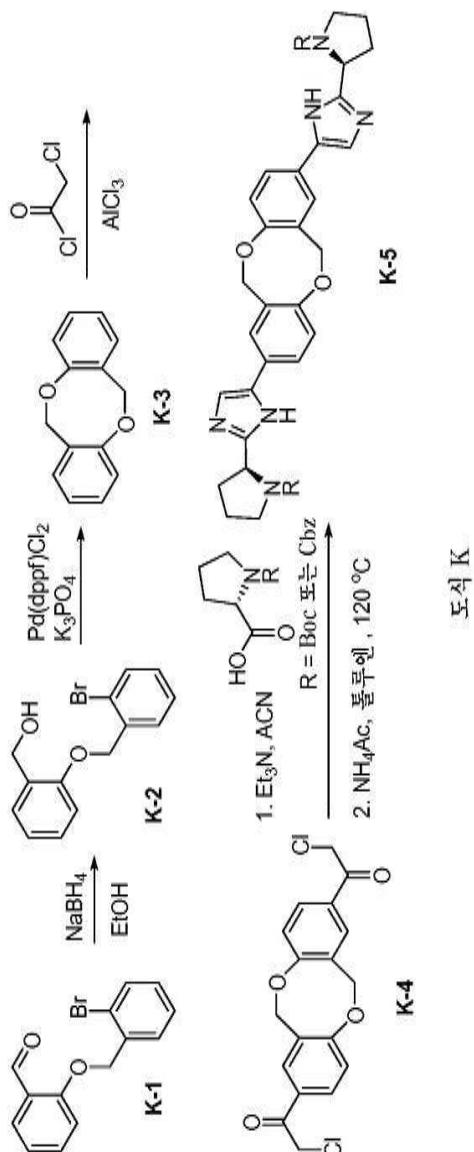
[1032]

도식 I에 나타난 바와 같이, I-1의 환원 및 추후의 N-알킬화가 I-2를 제공하고, 이는 상응하는 비스-트리플레이트 I-3로 쉽게 전환된다. I-3의 Stille 결합, 이어서 α -브롬화, O-알킬화 및 고리 형성이 비스-이미다졸 I-6을 제공하고, 이는 일련의 전형적인 탈보호 및 아미드 형성 단계를 통하여 더욱 변환되어 상이한 R 기를 보유하는 다양한 유사체를 제공할 수 있다. 더욱이, N-치환된 L-Pro-OH가 다른 N-치환된 D- 또는 L-아미노산으로 대체되어 I-6의 비스-이미다졸 유사체를 생성할 수 있다.



[1033]

[1034] 도식 J에 기재된 바와 같이, J-1의 *O*-알킬화, 이어서 고리화가 비스-이미다졸 J-2를 제공하고, 이는 선택적으로 산화되어 상응하는 셀록사이드 J-3 및 셀폰 J-4를 산출할 수 있다. J-2, J-3 및 J-4는 일련의 전형적인 탈보호 및 아미드 형성 단계를 통하여 더욱 변환되어 상이한 R 기를 보유하는 다양한 유사체를 제공할 수 있다. 더욱이, N-치환된 L-Pro-OH가 다른 N-치환된 D- 또는 L-아미노산으로 대체되어 J-2, J-3 및 J-4의 유사체를 각각 생성할 수 있다.



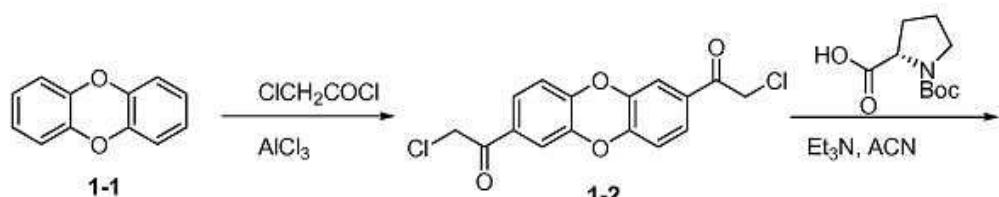
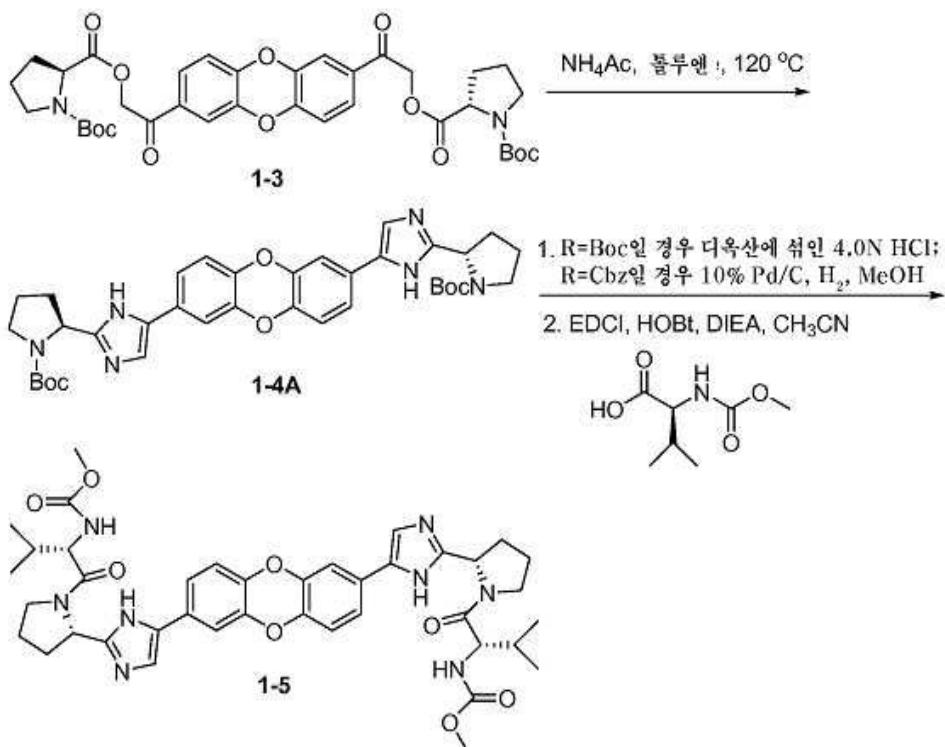
[1035]

[1036]

디벤조[1,5]디옥소신 골격에 구축된 유사체가 도식 K에 개략된 합성 경로 또는 이의 변형을 이용하여 제조된다. K-1의 환원으로부터 제조된, 적절하게 치환된 아릴 에테르 K-2가 고리화되어 $\text{Pd}(\text{dpdpf})\text{Cl}_2$ 와 같은 팔라듐 촉매의 촉매분해하에 디옥소신 화합물 K-3을 제공한다. 표준 Friedal-Craft 반응 조건하에 클로로아세틸 클로라이드로 K-3를 처리하여 비스클로로메틸케톤 K-4를 산출한다. 상기한 것과 유사하게, K-4를 N-치환된-L-Pro-OH로 반응시켜 두 단계에서 비스-이미다졸 화합물 K-5가 수득된다. 이 도식 K에서 사용된 N-치환된 L-Pro-OH가 다른 N-치환된 D- 또는 L-아미노산으로 대체되어 이미다졸의 2-위치 이외에 상응하는 2-치환기를 보유하는 비스-이미다졸 유사체를 생성할 수 있다.

[1037]

다음의 도식은 본 발명에 포함된 화합물 및 이의 유사체의 제조에 사용되는 합성 경로의 일부를 예시한다. 당업자는 대안의 경로가 또한 동일한 중간체 및 표적 분자 및 유사하게 작용기화된 중간체 및 표적 분자에 도달하기 위하여 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 주어진 변형을 위한 대안의 시약이 또한 가능하다.

*Synthesis* 2004, 16, 15

도식 1

[1038]

[1039]

실시예 1. 1-5, 디메틸 (2S,2'S)-1,1'-(*(2S,2'S)-2,2'*-(*5,5'*-(디벤조[b,e][1,4]디옥신-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(파롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카르바메이트의 제조

[1040]

단계 1. 디클로로메탄(50 mL)에 섞인 디벤조-p-디옥신(1-1)(5.0 g, 27.14 mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드(4.5 mL, 57 mmol)의 용액을 20 min에 걸쳐 디클로로메탄(300 mL)에 섞인 알루미늄 클로라이드(14.5 g, 108.6 mmol)의 교반되는 혼탁액에 -78°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 15 min 동안 교반하고 실온까지 30 min에 걸쳐 가온되도록 했다. 이후 반응 혼합물을 50°C에서 3 h 동안 가열하고, 교반을 rt에서 하룻밤 동안 계속했다. 반응물을 0°C로 냉각하고 얼음처럼 차가운 물(250 mL)로 조심스럽게 훈청했다. 휘발물을 진공에서 제거하고, 형성된 침전물을 진공 여과로 수집하고 에틸 에테르로 세척하고 50°C에서 진공에서 건조하여 미정제 생성물 1-2(8.85 g, 97% 수율)를 제공했고, 이는 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용되었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.82-7.50 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 5.18(s, 4H) ppm.

[1041]

단계 2. 일반적인 절차 A - α -브로모케톤 (또는 α -클로로케톤) 및 카르복실산으로부터 이미다졸의 합성.

[1042]

a. 디이소프로필에틸아민(6.85 mL, 39.58 mmol)을 DMF(30 mL)에 섞인 클로로메틸 케톤 1-2(5.54 g, 16.49 mmol), N-Boc-L-프롤린(7.80 g, 36.28 mmol), 및 KI(1.09 g, 6.6 mmol)의 교반되는 혼탁액에 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 3 h 동안 교반했다. 냉각된 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기층을 물, 브라인으로 세척하고, MgSO_4 로 건조한 다음 여과했다. 휘발물을 진공에서 제거하고, 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 1/1 EtOAc/헥산)로 정제하여 케토에스테르 1-3(6.85 g, 60% 수율)을 밝은 황색 고체로 제공했다.

[1043]

b. 상기 케토에스테르 1-3(4.85 g, 6.98 mmol)을 자일렌(20 mL)에 녹이고 100 mL 압력 용기에 넣었다. 암모늄

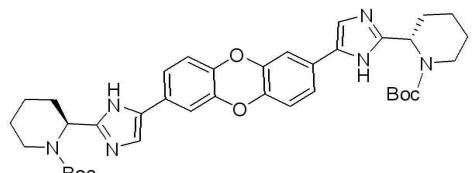
아세테이트(5.34 g, 69.8 mmol) 및 트리에틸아민(5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 140°C에서 2 h 동안 가열했다. 냉각된 혼합물을 에틸 아세테이트(150 mL)로 희석한 다음 포화된 NaHCO₃ 수용액에 이어서 브라인으로 세척했다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 휘발물을 진공에서 제거했다. 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc)로 정제하여 생성물 **1-4A**(3.15 g, 69% 수율)를 백색 고체로 제공했다. ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.40–6.60 (m, 8H), 7.44 (m, 2H), 4.98 (m, 2H), 3.60–1.85 (m, 12H), 1.47 (s, 18H) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 653 [M-H]⁻.

[1044]

단계 3. 일반적인 절차 B - 탈보호 및 재아실화. 디옥산(3 mL)에 섞인 화합물 **1-4A**(194 mg, 0.296 mmol)의 교반되는 용액에 디옥산(3 mL)에 섞인 4.0 N HCl을 첨가했다. rt에서 4 h 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 진공에서 건조하여 HCl 염을 제공했고, 이는 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용되었다. LC-MS (ESI) *m/z*: 455 (M+H)⁺. 수득된 HCl 염을 DMF(3 mL)에 용해했다. 결과적인 혼합물에 DIEA(388 mg, 3.0 mmol), N-Moc-L-Val-OH(116 mg, 0.66 mmol) 및 HATU(251 mg, 0.66 mmol)를 연속하여 첨가했다. rt에서 2 h 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(50 mL)에 끓고, 결과적인 혼탁액을 DCM으로 여러 번(20 mL × 3) 추출했다. 추출물을 조합하고, 브라인으로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 제조용 HPLC로 정제하여 화합물 **1-5**를 제공했다. LC-MS (ESI): *m/z* 769 (M+H)⁺.

[1045]

실시예 2. **1-4B**의 제조

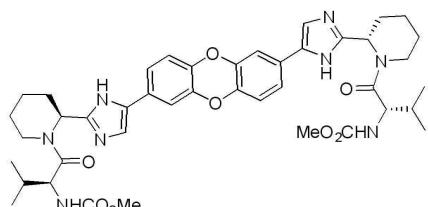


[1046]

1-4의 합성에 대하여 앞에서 기재된 일반적인 절차 A를 따르고 **단계 a**에서 N-Boc-L-프롤린을 N-Boc-L-페페콜산으로 대체하여, 화합물 **1-4B**(0.82 g)를 60% 수율로 수득했다. LC-MS (ESI): *m/z* 681 [M-H]⁻.

[1048]

실시예 3. **1-5B**의 제조

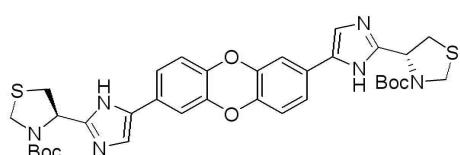


[1049]

일반적인 절차 B를 따르고 **1-4A**를 화합물 **1-4B**로 대체하여, 화합물 **1-5B**를 수득했다. LC-MS (ESI): *m/z* 797 [M+H]⁺.

[1051]

실시예 4. **1-4C**의 제조



[1052]

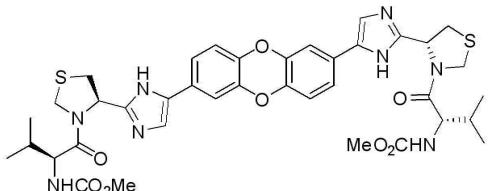
1-4A의 합성에 대하여 앞에서 기재된 일반적인 절차 A를 따르고 N-Boc-L-프롤린을 N-Boc-L-티아프롤린으로 대체하여, 상응하는 케토에스테르 **1-3C**를 37% 수율로 수득했다. ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.56 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.44 (s, 2H), 5.53–5.16 (m, 4H), 4.98 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.73–4.48 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 1.48 (s, 18H) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 729 [M-H]⁻.

[1054]

일반적인 절차 A에 기재된 조건하에 NH₄OAc를 사용한 **1-3C**의 처리가 **1-4C**(0.27 g)를 35% 수율로 생성했다. ¹H

NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.18 (m, 6H), 6.81(s, 2H), 5.48 (m, 2H), 4.68 (m, 4H), 4.44 (br s, 2H), 3.43 (m, 4H), 1.48 (s, 18H) ppm. LC-MS (ESI): m/z 689 [$\text{M}-\text{H}$]⁻.

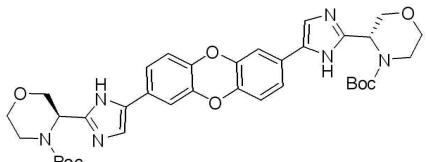
[1055] 실시예 5. 1-5C의 제조



[1056]

절차 B를 따르고 1-4A를 화합물 1-4C로 대체하여, 표제 화합물을 수득했다. LC-MS (ESI): m/z 805 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

[1058] 실시예 6. 1-4D의 제조

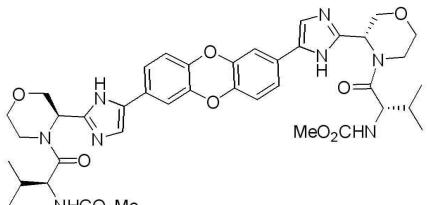


[1059]

1-4A의 합성에 대하여 앞에서 기재된 일반적인 절차 A를 따르고, N-Boc-L-프롤린을 4-N-Boc-3(S)-모르폴린 카르복실산으로 대체하여, 화합물 1-4D를 70% 수율로 수득했다. LC-MS (ESI): m/z 686 [$\text{M}-\text{H}$]⁺.

[1061]

실시예 7. 1-5D의 제조

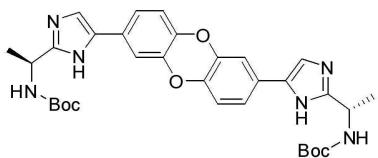


[1062]

절차 B를 따르고 1-4A를 화합물 1-4D로 대체하여, 화합물 1-5D를 수득했다. LC-MS (ESI): m/z 801 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

[1064]

실시예 8. 1-4E의 제조

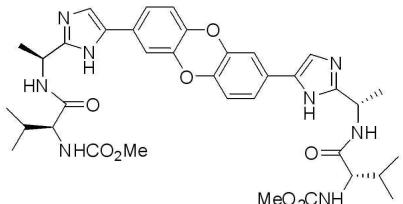


[1065]

1-4A의 합성에 대하여 앞에서 기재된 일반적인 절차 A를 따르고, N-Boc-L-프롤린을 N-Boc-L-알라닌으로 대체하여, 화합물 1-4E를 두 단계에서 72% 수율로 수득했다. LC-MS (ESI): m/z 601 [$\text{M}-\text{H}$]⁻.

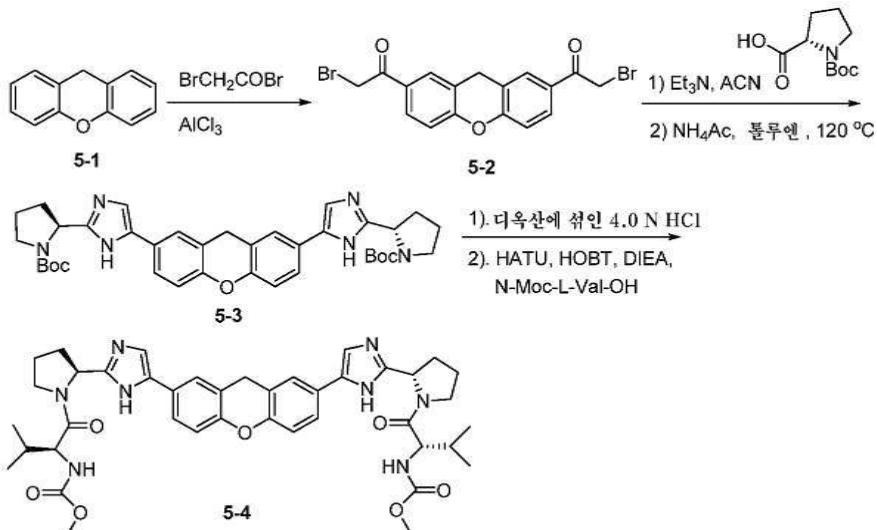
[1067]

실시예 9. 1-5E의 제조



[1068]

일반적인 절차 B를 따르고 1-4A를 화합물 1-4E로 대체하여, 표제 화합물을 수득했다. LC-MS (ESI): m/z 717 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.



도식 5

[1070]

[1071] 실시예 10. (2S,2S')-tert-부틸 2,2'-(5,5'-(9H-잔텐-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디페롤리딘-1-카르복실레이트(5-3)

[1072]

단계 1. 도식 5를 참조하여, 브로모아세틸 클로라이드(4.59 mL, 54.9 mmol)를 9H-잔텐(5g, 27.4 mmol) 및 AlCl_3 (8.05 g, 60.4 mmol), DCM(100 mL)의 용액에 0°C에서 한 방울씩 첨가했다. 반응 혼합물을 rt로 가온되도록 하고 72 h 동안 교반되도록 두었다. 반응 혼합물을 얼음(400 mL)에 붓고, DCM(2 x 200 mL)으로 추출했다. 조합된 유기상을 브라인(400 mL)으로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 증발시켜 건조했다. 미정제 물질을 EtOAc 에서 침전시키고 여과하여 1,1'-(9H-잔텐-2,7-디일)비스(2-브로모에탄온) (5-2)을 백색 고체(4.27 g, 36.7% 수율)로 제공했다. LC-MS (ESI): m/z 425.9 ($\text{M}+\text{H})^+$.

[1073]

단계 2. 1-4A의 합성에 대하여 기재된 일반적인 절차 A를 따르고, 절차의 단계 2a에서 1,1'-(디벤조[b,e][1,4]디옥신-2,7-디일)비스(2-클로로에탄온) (1-2)를 1,1'-(9H-잔텐-2,7-디일)비스(2-브로모에탄온) (5-2)로 대체하여, 화합물 5-3을 갈색 고체로 35% 수율로 수득했다. LC-MS (ESI): m/z 653.7 ($\text{M}+\text{H})^+$; 651.8 ($\text{M}-\text{H})^-$.

[1074]

[1074] 실시예 11. 디메틸 (2S,2'S)-1,1'-(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9H-잔텐-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(페롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부坦-2,1-디일)디카르바메이트

[1075]

일반적인 절차 B를 따라, 생성물 5-4를 2 단계에서 5-3으로부터 백색 고체(161 mg, 59% 수율)로 5-3으로부터 수득했다. LC-MS (ESI): m/z 767.0 ($\text{M}+\text{H})^+$; 765.2 ($\text{M}-\text{H})^-$.

[1076]

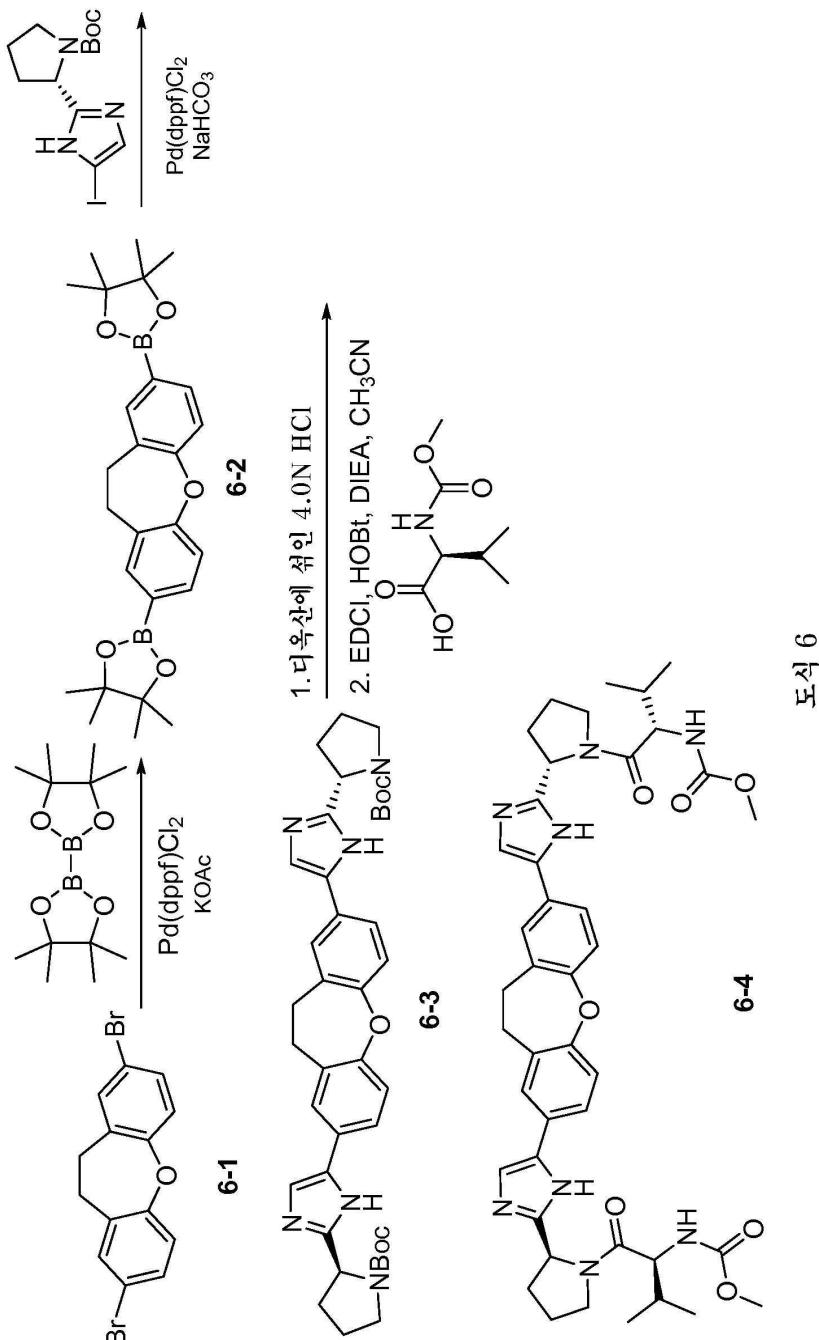
[1076] 실시예 12. 디메틸-(1R,1'R)-2,2'-(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9H-잔텐-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(페롤리딘-2,1-디일))비스(2-옥소-1-페닐에탄-2,1-디일)디카르바메이트 (5-5)

[1077]

일반적인 절차 B를 따르고 결합 아미노산으로 N-Moc-D-페닐글라이신을 사용하여, 생성물 5-5를 백색 고체(209 mg, 67% 수율)로 수득했다. LC-MS (ESI): m/z 835.1 ($\text{M}+\text{H})^+$; 833.0 ($\text{M}-\text{H})^-$.

[1078]

동일한 2,7-이치환된 잔텐 골격을 보유하는 다른 화합물이 유사하게 제조되고 표 1에 나열된다.



[1079]

[1080]

실시예 13. 디메틸-(2S,2'S)-1,1'-($(2S,2'S)$ -2,2'-(5,5'-(10,11-디하이드로디벤조[b,f]옥세핀-2,8-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카르바메이트 (6-4)

[1081]

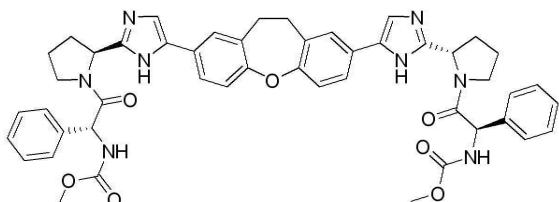
단계 1. 일반적인 절차 C: 아릴 브로마이드, 아릴 아이오다이드 또는 아릴 트리폴리에이트로부터 아릴보레이트의 제조. 도식 6을 참조하여, 디옥산(15 mL)에 섞인 2,8-디브로모-10,11-디하이드로디벤조[b,f]옥세핀 (6-1) (WO2005090337에 보고된 절차에 따라 제조됨)(435 mg, 1.229 mmol), 포타슘 아세테이트(627 mg, 6.39 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(1.31 g, 5.16 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(90 mg, 0.123 mmol)의 용액을 탈기시키고 90°C에서 하룻밤 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음 셀라이트를 통하여 여과하고, SiO₂에 흡착시킨 다음 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 0-100% DCM/이소헥산)로 정제하여 2,8-비스(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-10,11-디하이드로디벤조[b,f]옥세핀 (6-2)(169 mg, 31 % 수율)을 백색 고체로 제공했다. ¹H NMR (CDCl_3) δ 7.63-7.57 (4H, m), 7.17-7.13 (2H, m), 3.13 (4H, s), 1.33 (24H, s) ppm. LC-MS (ESI): *m/z*

449.0 ($M+H$)⁺.

[1082] 단계 2. (*2S,2'S*)-*tert*-부틸-2,2'-(5,5'-(10,11-디하이드로디벤조[b,f]옥세핀-2,8-디일)비스(1*H*-이미다졸-5,2-디일))디페롤리딘-1-카르복실레이트(**6-3**)의 제조. 일반적인 절차 D: DME (4.5 mL), 물(1.5 mL)에 섞인 **6-2**(300 mg, 0.669 mmol), (*S*)-*tert*-부틸 2-(5-아이오도-1*H*-이미다졸-2-일)페롤리딘-1-카르복실레이트(486 mg, 1.339 mmol), NaHCO₃(450 mg, 5.36 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(98 mg, 0.134 mmol)의 혼합물을 탈기시킨 다음 80°C에서 18 h 동안 가열했다. 이후 물(40mL)을 첨가하고 혼합물을 20% MeOH/CHCl₃(3 x 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기물을 브라인으로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켜 건조했다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (Companion, 40 g 카트리지, 0-10% MeOH/DCM+1% NH₃)로 정제하여 ~300 mg 갈색 오일을 제공했다. 1% NH₃을 포함하는, DCM에 섞인 10% MeOH로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피에 의한 추가의 정제가 (*2S,2'S*)-*tert*-부틸-2,2'-(5,5'-(10,11-디하이드로디벤조[b,f]옥세핀-2,8-디일)비스(1*H*-이미다졸-5,2-디일))디페롤리딘-1-카르복실레이트(**6-3**)를 투명한 오일(210 mg, 47% 수율)로 제공했다. LC-MS (ESI): *m/z* 667.1 ($M+H$)⁺; 666.2 ($M-H$)⁻.

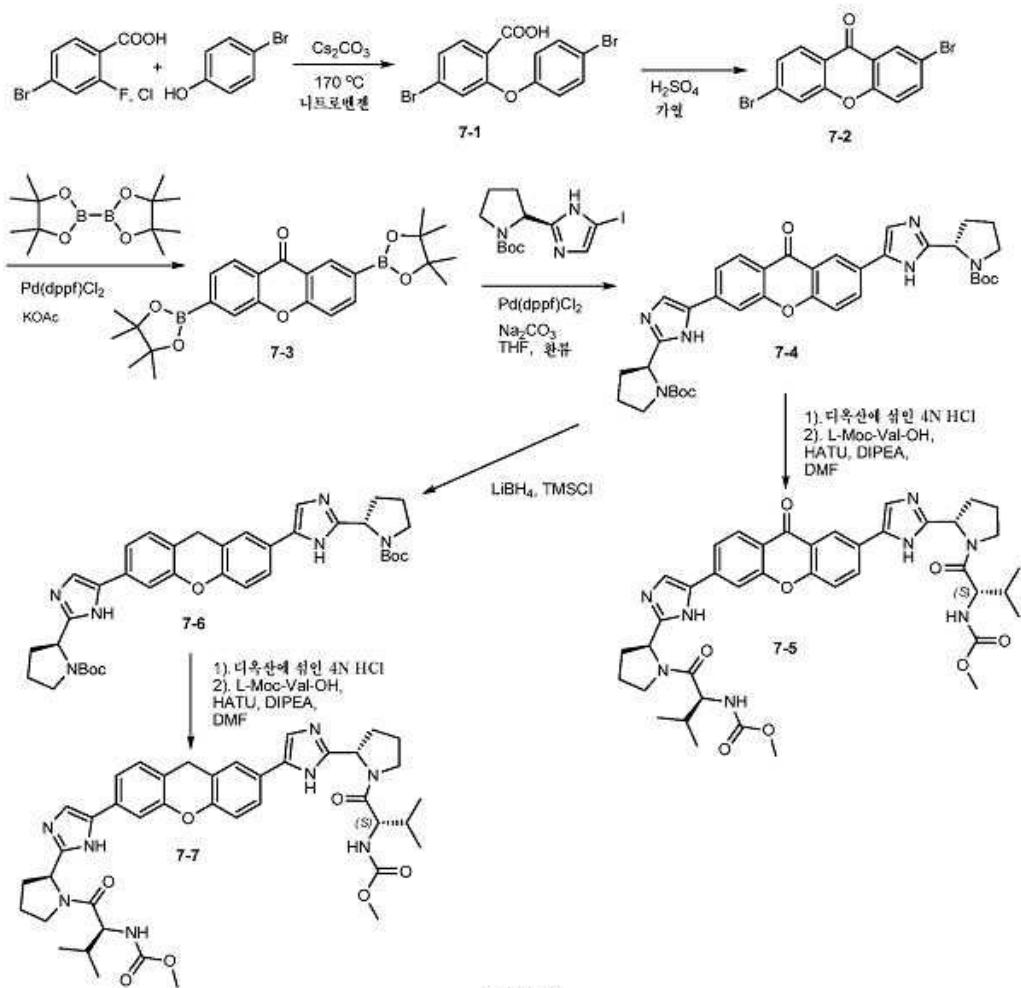
[1083] 단계 3. 화합물 **6-4**를 일반적인 절차 B를 이용하여 제조하여 생성물을 백색 고체(69 mg, 38% 수율)로 제공했다. LC-MS (ESI): *m/z* 782.0 ($M+H$)⁺.

[1084] 실시예 14. 디메틸-(1*R*,1'*R*)-2,2'-(*(2S,2'S*)-2,2'-(5,5'-(10,11-디하이드로디벤조[b,f]옥세핀-2,8-디일)비스(1*H*-이미다졸-5,2-디일))비스(페롤리딘-2,1-디일))비스(2-옥소-1-페닐에탄-2,1-디일)디카르바메이트 (**6-5**)



[1085]

[1086] 일반적인 절차 B를 이용하여 제조하여, 표제 생성물 **6-5**를 백색 고체(15 mg, 9% 수율)로 수득했다. LC-MS (ESI): *m/z* 849.4 ($M+H$)⁺.



[1087]

[1088]

실시예

15.

디메틸

(2S,2'S)-1,1'-($(2S,2'S)$ -2,2'-(5,5'-(9-옥소-9H-잔텐-2,6-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(피롤리딘-2,1-디일)비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카르바메이트 (7-5)의 제조.

[1089]

단계 1. 일반적인 절차 E - 잔텐-9-온의 합성. 도식 7을 참조하여, 니트로벤젠에 섞인 4-브로모-2-클로로벤조산 (18.4 g, 83.9 mmol) 및 4-브로모페놀(24 g, 109 mmol)의 용액에 세슘 카르보네이트(82 g, 251.7 mmol)를 첨가했다. 결과적인 용액을 응축기를 사용하여 1 일 동안 170°C에서 가열했다. 반응 혼합물을 70°C로 냉각하고 이 온도에서 여과했다. 잔류물을 톨루엔으로 세척했다. 겉쪽한 어두운 색 잔류물이 남을 때까지 유기층을 진공 증류로 제거했다. 어두운 색 잔류물에 수성 HCl(1N, 400 mL) 및 DCM(200 mL)을 첨가했다. 어두운 색 오일이 DCM 용액에 분산될 때까지 결과적인 용액을 교반했다. 혼합물을 여과했다. 유기층을 무수 Na2SO4로 건조하고 농축하여 미정제 생성물을 제공했다. 잔류물을 먼저 DCM으로 용리된 다음 DCM과 MeOH의 혼합물로 용리되는 실리카겔상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-1을 제공했다.

[1090]

단계 2. 화합물 7-1(16 g, 5:3 비율, 44.3 mmol)을 전한 황산(95 mL)으로 처리했다. 용액을 105°C에서 2 h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 냉각하고 엘음물에 부었다. 생성물이 침전되어 나오고, 이를 여과로 수집하고 Et2O 및 H2O로 세척했다. 고체를 건조하고 실리카겔상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(용리액: Hex:AcOEt = 9:1 (v/v)로부터 AcOEt 100% 그리고 DCM 단독)로 더욱 정제하여 7-2(12 g)를 제공했다.

[1091]

단계 3. 화합물 7-4를 일반적인 절차 C에 기재된 조건에 따라 제조했다. LC-MS (ESI): m/z 667.3 ($M+H$)⁺.

[1092]

단계 4. 화합물 7-5를 일반적인 절차 B에 기재된 조건에 따라 제조했다. LC-MS (ESI): m/z 781.3 ($M+H$)⁺.

[1093]

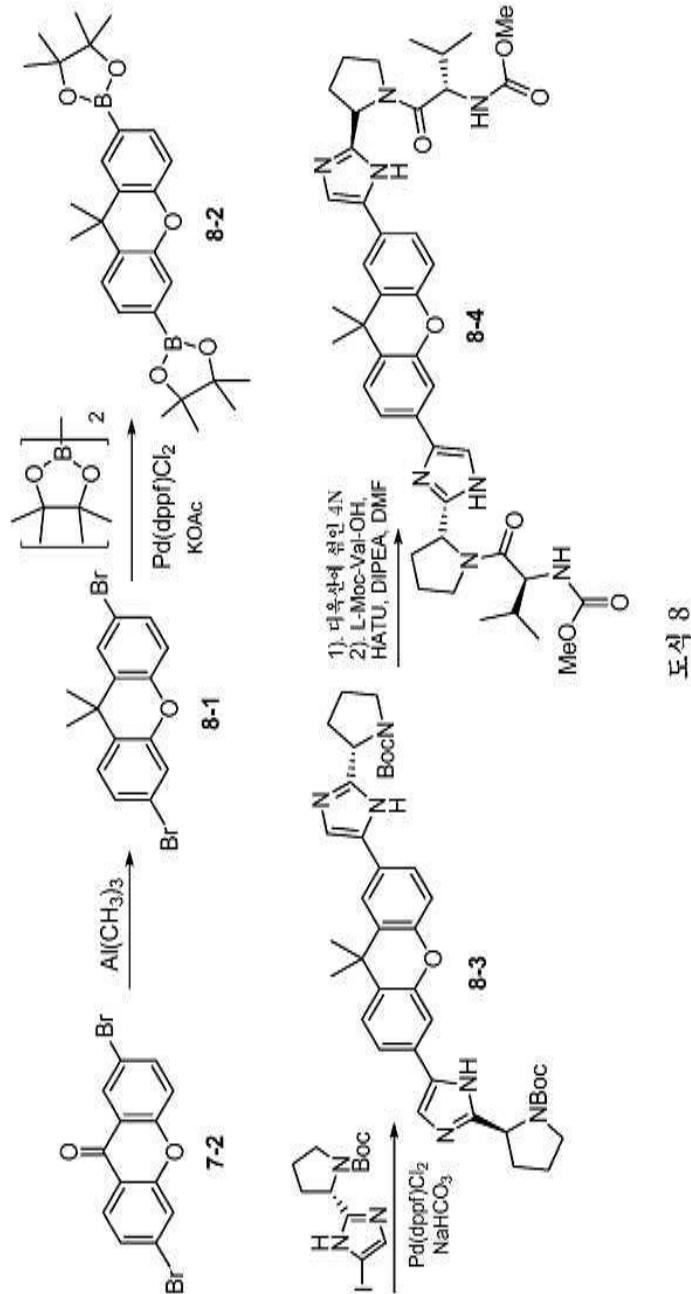
실시예 16. 7-7의 제조

[1094]

단계 1. 무수 THF(40 mL)에 섞인 화합물 7-4 (1.6 g, 2.39 mmol)의 용액에 리튬 보로하이드라이드(1.0 g, 45.6

mmol)를 첨가했다. 결과적인 용액을 60°C로 가온했다. 3 h 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각하고 THF(100 mL)에 섞인 클로로트리메틸실란(3.0 mL, 23.6 mmol)으로 채워진 다른 병에 천천히 옮겼다. 혼합물을 추가 20 min 동안 rt에서 교반하고, 메탄올(10 mL)을 첨가하여 퀸칭했다. 진공에 의하여 모든 용매를 제거한 후, 7-6을 수득했다. LC-MS (ESI): m/z 667.3 ($M+H$)⁺.

[1095] 단계 2. 일반적인 절차 B의 조건하의 7-6의 처리가 화합물 7-7을 제공했다. LC-MS (ESI): m/z 767 ($M+H$)⁺.



실시예 17. 8-3의 제조

[1098]

단계 1. 도식 8을 참조하여, 트리메틸알루미늄(2.4 mL, 헥산에서 2 M, 4.80 mmol)을 톨루엔(8 mL)에 섞인 2,6-디브로모-9H-잔텐-9-온 7-2(500 mg, 1.412 mmol)의 탈기된 교반되는 용액에 0°C에서 한 방울씩 첨가했다. 결과적인 용액을 rt까지 가온되도록 하고 16 h 동안 교반되도록 두었다. 미정제 반응 혼합물을 열음처럼 차가운 1M HCl aq (200 mL)에 붓고, 수성층을 DCM(2 x 150 mL)으로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 용매를 진공에서 제거하여 2,6-디브로모-9,9-디메틸-9H-잔텐 8-1 (482 mg, 93 % 수율)을 백색 고체로 제공했다. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.77-7.74 (1H, m), 7.55-7.51 (1H, m), 7.44-7.40 (1H, m), 7.33-7.29 (2H, m), 7.06-7.02 (1H,

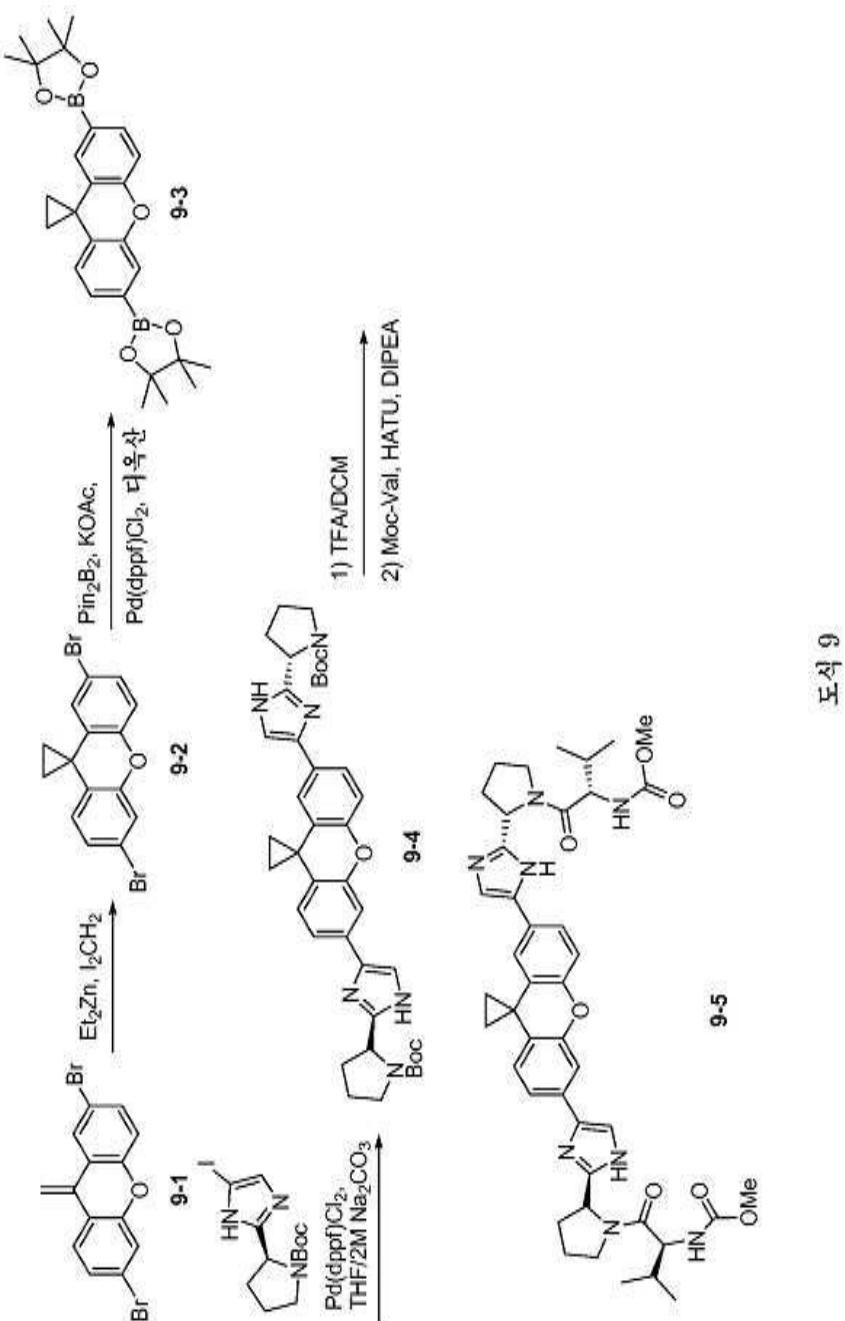
m), 1.58 (6H, s) ppm.

[1099] 단계 2. 생성물 8-2를 일반적인 절차 C를 이용하여 제조하고 백색 고체(280 mg, 53% 수율)로 수득했다. ^1H NMR (DMSO) δ 7.78-7.76 (1H, m), 7.60-7.53 (2H, m), 7.43-7.39 (1H, m), 7.29-7.27 (1H, m), 7.07-7.04 (1H, m), 1.31-1.28 (24H, m) ppm. LC-MS (ESI): m/z 463.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1100] 단계 3. (2R,2'S)-tert-부틸-2,2'-(5,5'-(9,9-디메틸-9H-잔텐-2,6-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디피롤리딘-1-카르복실레이트(8-3) 화합물 8-3을 일반적인 절차 D를 이용하여 제조하여 생성물을 갈색 고체(183 mg, 47% 수율)로 제공했다. LC-MS (ESI): m/z 681.26 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

실시예 18. 8-4의 제조

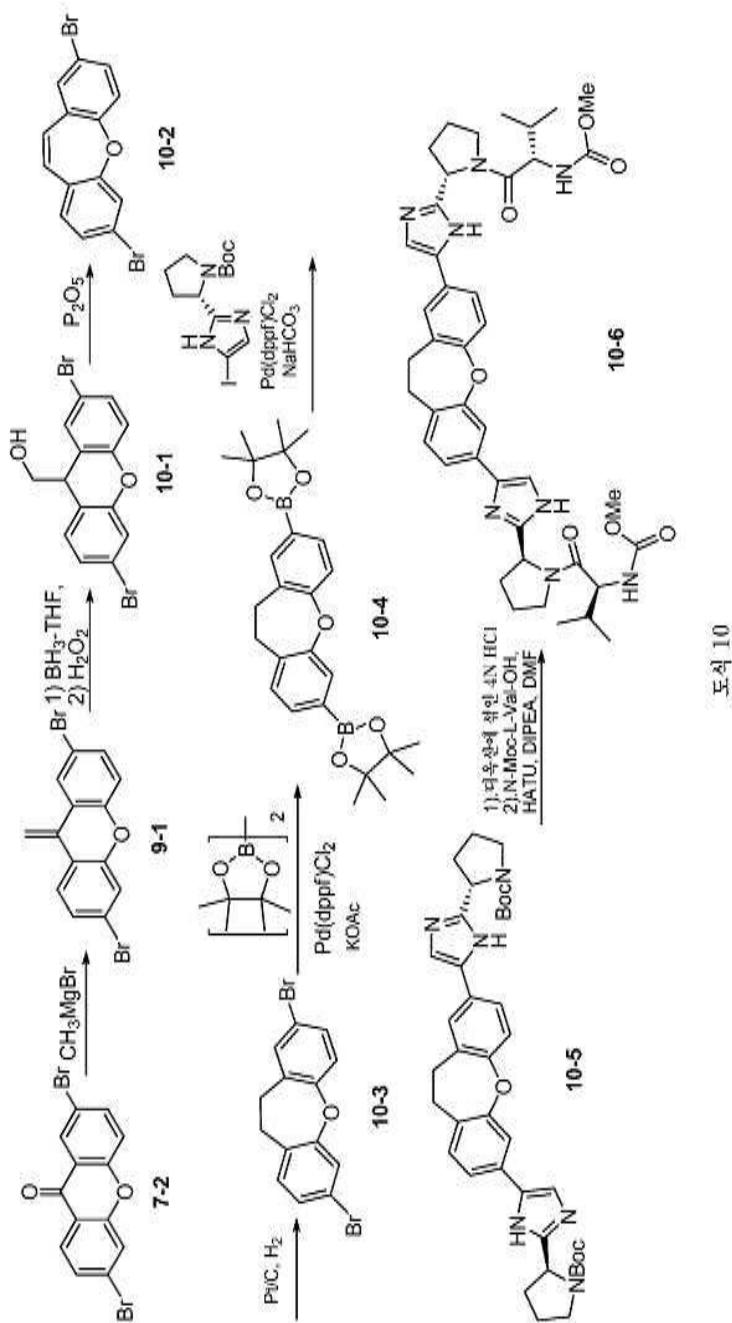
[1102] 화합물 8-4를 일반적인 절차 C를 이용하여 제조하여 생성물을 백색 고체(42 mg, 21% 수율)로 제공했다. LC-MS (ESI): m/z 795.54 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



[1103]

실시예 19. 9-4의 제조

- [1105] 단계 1. 무수 DCM(40 mL)에 섞인 **9-1**(1.3 g, 3.70 mmol)의 용액에 rt에서 Et₂Zn(헵탄에서 1.0 M, 18.5 mL)을 첨가했다. 이후 디아이오도메탄(2.97 mL, 37 mmol)을 한 방울씩 첨가했다. 반응 혼합물을 환류에 이르기까지 가열했다. 하룻밤 동안 교반한 후, 반응물을 rt로 냉각하고 DCM으로 희석하고, 브라인으로 세척하고, NH₄Cl 및 물로 포화시키고 소듐 설페이트로 건조했다. 용매를 제거한 후, 미정제 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산: 에틸 아세테이트 = 30:1 (v/v))로 정제하여 화합물 **9-2**(0.50 g)를 제공했다.
- [1106] 단계 2. 일반적인 절차 D. 디옥산(20 mL)에 섞인 **9-2**(350 mg, 0.959 mmol)의 용액에 비스(피나콜라토)디보론(584 mg, 2.3 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II) · DCM(39 mg, 0.048 mmol) 및 포타슘 아세테이트(565 mg, 5.75 mmol)를 첨가했다. 결과적인 용액을 15 분 동안 N₂로 밸포시킨 다음, 85°C에서 하룻밤 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 물과 DCM 사이에 분배했다. 수성층을 DCM으로 추출했다. 조합된 유기상을 브라인, 물로 세척하고 Na₂SO₄로 건조했다. 용매를 진공으로 제거하여 미정제 **9-3**(450 mg)을 제공했다. LC-MS (ESI): *m/z* 461 (M+H)⁺.
- [1107] 단계 3. THF(10 mL)에 섞인 미정제 **9-3**(0.959 mmol)의 용액에 (S)-*tert*-부틸 2-(5-아이오도-1H-이미다졸-2-일)페롤리딘-1-카르복실레이트(766 mg, 2.11 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)(40 mg, 0.049 mmol) 및 2 M 소듐 카르보네이트(4 mL)를 첨가했다. 결과적인 용액을 15 min 동안 N₂로 밸포시킨 다음, 85°C에서 하룻밤 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 물과 DCM 사이에 분배했다. 수성층을 DCM으로 추출했다. 조합된 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 농축했다. 미정제 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM:메탄올 = 20:1 (v/v))로 정제하여 화합물 **9-4**(110 mg)를 제공했다. LC-MS (ESI): *m/z* 340 (M+2H)²⁺.
- [1108] 실시예 20. **9-5**의 제조
- [1109] DCM(1 mL)에 섞인 **9-4**(20 mg, 0.0295 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(0.3 mL)을 첨가했다. 반응물을 3 h 동안 rt에서 교반했다. 반응물을 농축하여 화합물 **de-Boc-9-4**(20 mg)을 제공했다. LCMS (ESI): *m/z* 240 1/2(M+2H)²⁺
- [1110] DMF(2 mL)에 섞인 **de-Boc-9-4**(20 mg)의 용액에, DIPEA(24 μL, 0.138 mmol), N-Moc-L-Val-OH(12 mg, 0.068 mmol) 및 HATU(26 mg, 0.068 mmol)를 첨가했다. 1h 교반 후, 반응물을 메탄올로 희석하고 제조용-HPLC(Phenomenex, C18-Luna column, H₂O-MeCN, 0.1% HCO₂H)를 직접 거쳐 **9-5**(12.0 mg)를 제공했다. LC-MS (ESI): *m/z* 397 (M + 2H)²⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.23-5.20 (m, 2H), 4.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.38-2.05 (m, 8 H), 1.68-1.50 (m, 4H), 0.98-0.88 (m, 12H) ppm.



[1111]

[1112] 실시예 21. 10-6의 제조

[1113]

단계 1. 도식 10을 참조하여, 메틸마그네슘 아이오다이드(14.12 mL, Et₂O에서 3 M, 42.4 mmol)를 THF(30 mL)에 섞인 2,6-디브로모-9H-잔텐-9-온(7-2)(10 g, 28.2 mmol)의 교반되는 용액에 0°C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 rt으로 가온되도록 하고 2 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고 포화 NH₄Cl 용액(250 mL)으로 퀸청하고 30 min 동안 교반했다. 휘발물을 진공에서 제거했다. 잔류물을 CHCl₃(200 mL)에 녹이고, 유기층을 분리하고, 수성상을 CHCl₃(2 x 200 mL)로 추출하고, 조합된 유기물을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고 미정제 생성물(9.46 g)로 진공에서 용매가 제거되었다. 미정제 반응물을 EtOAc(200 mL)에 녹이고, AcOH를 첨가하고 (20 mL), 반응 혼합물을 실온에서 3 h 동안 교반하고, 휘발물을 진공에서 제거하고, 잔류물을 이소헥산으로부터 침전시켜 2,6-디브로모-9-메틸렌-9H-잔텐(9-1)(6.43 g, 64.7% 수율)을 제공했다.

[1114]

단계 2. 보란-THF 착물(36.5 mL, 1M THF, 36.5 mmol)을 THF(75 mL)에 섞인 2,6-디브로모-9-메틸렌-9H-잔텐(9-1)(6.43 g, 18.27 mmol)의 교반되는 용액에 0°C에서 첨가했다. 혼합물을 rt로 가온되도록 하고 1 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, 과산화수소(물에서 35 wt%)(5.76 mL, 65.8 mmol) 및 NaOH(25.6 mL, 2 M aq, 51.1 mmol)의 혼합물을 조심스럽게 첨가했다. 혼합물을 30 min에 걸쳐 rt로 가온되도록 했다. 이후 반응 혼

합물을 물(200 mL)에 붓고, DCM(3 x 150 mL)으로 추출했다. 조합된 유기물을 물(2 x 200 mL), 브라인(200 mL)으로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 진공에서 휘발물을 제거하여 황색 고체를 제공했다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 0-100% EtOAc/이소헥산)로 정제하여 (2,6-디브로모-9H-잔텐-9-일)메탄올(**10-1**)(2.5 g, 37.0% 수율)을 황색 고체로 제공했다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.42-7.39 (1H, m), 7.37-7.35 (1H, m), 7.28-7.27 (1H, m), 7.25-7.21 (1H, m), 7.16-7.12 (1H, m), 7.00-6.97 (1H, m), 4.00 (1H, t, J = 5.9 Hz), 1.46 (2H, d, J = 5.9 Hz) ppm.

[1115]

단계 3. 포스포리스 펜톡사이드(5.04 g, 35.5 mmol)를 톨루엔(100 mL)에 섞인 (2,6-디브로모-9H-잔텐-9-일)메탄올 (**10-1**)(1.01 g, 2.73 mmol)의 교반되는 용액에 일부분씩 첨가하고, 혼탁액을 환류하에 20 min 동안 가열했다. 혼합물을 rt로 냉각되도록 하고, 톤루엔을 따라내기(decantation)에 의하여 제거했다. 잔류 고체를 추가의 따라내기에 의하여 톤루엔(2 x 100 mL)으로 세척했다. 조합된 유기물을 염음조에서 냉각하고, 브라인(400 mL)을 천천히 첨가했다. 충들을 분리하고, 유기물을 물(300 mL), 브라인(300 mL)으로 세척하고, MgSO₄로 건조하고 증발시켜 건조하여 황색 오일성 고체를 제공했다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 0-10% EtOAc/이소헥산)로 정제하여 2,7-디브로모디벤조[b,f]옥세핀(**10-2**)(763 mg, 79% 수율)을 투명한 오일로 제공했다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.41-7.36 (1H, m), 7.33-7.31 (1H, m), 7.29-7.24 (2H, m), 7.04-6.99 (2H, m), 6.68-6.57 (2H, m) ppm.

[1116]

단계 4. EtOAc(40 mL)에 섞인 2,7-디브로모디벤조[b,f]옥세핀(**10-2**)(663 mg, 1.88 mmol)의 용액을 N₂하에 탈기시켰다. Pt/C 10중량%(200 mg)를 첨가하고, 반응물을 증발시키고 H₂ 기체하에 두었다. 2 h 후, 반응 혼합물을 탈기시키고 Celite® 545(용리액 EtOAc)를 통하여 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여 황색 오일을 제공했다. 화합물을 석유 에테르에 용해하고 이소헥산 400 mL으로 용리하며 SiO₂의 쇼트 패드에 통과시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 2,7-디브로모-10,11-디하이드로디벤조[b,f]옥세핀(**10-3**)(542 mg, 81% 수율)을 무색 오일로 제공했다.

[1117]

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.33-7.32 (1H, m), 7.29-7.24 (2H, m), 7.18-7.14 (1H, m), 7.04-6.96 (2H, m), 3.08 (4H, s) ppm.

[1118]

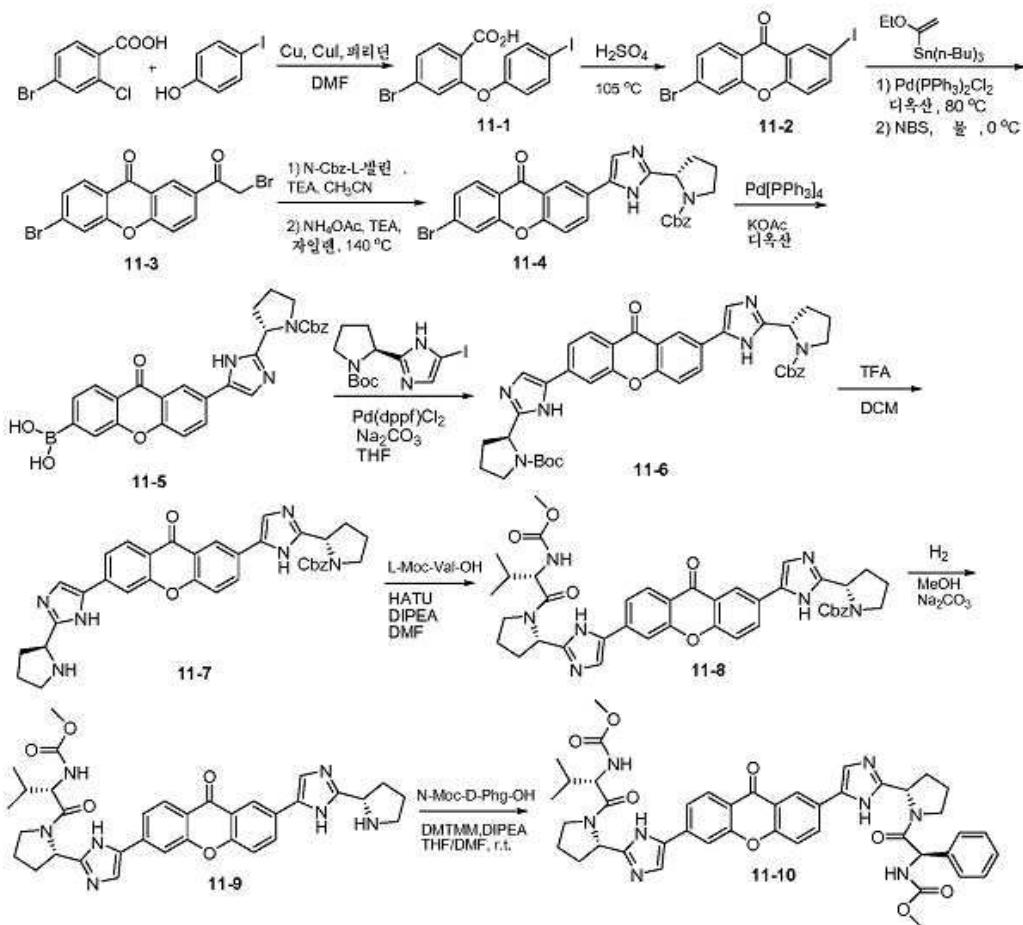
단계 5. 일반적인 절차 C를 이용하여 화합물 **10-4**를 제조하여 생성물을 백색 고체(360 mg, 53% 수율)로 제공했다. LC-MS (ESI): *m/z* 449.51 (M+H)⁺.

[1119]

단계 6. (2*S*,2'*R*)-tert-부틸 2,2'-(5,5'-(10,11-디하이드로디벤조[b,f]옥세핀-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디페롤리딘-1-카르복실레이트(**10-5**)의 제조. 일반적인 절차 D를 이용하여 화합물 **10-5**를 제조하여 생성물을 갈색 오일(59 mg, 11%)로 제공했다. LC-MS (ESI): *m/z* 667.34 (M+H)⁺.

[1120]

단계 7. 일반적인 절차 C를 이용하여 생성물 **10-6**을 제조하여 생성물을 백색 고체(6 mg, 11% 수율)로 제공했다. LC-MS (ESI): *m/z* 781.69 (M+H)⁺.



도식 11

[1121]

[1122] 실시예 22. 11-8의 제조

[1123]

단계 1. 도식 11을 참조하여, 니트로벤젠에 섞인 4-브로모-2-클로로벤조산(18.4 g, 83.9 mmol) 및 4-브로모페놀(24 g, 109 mmol)의 용액에 세슘 카르보네이트(82 g, 251.7 mmol)를 첨가했다. 결과적인 용액을 170°C에서 응축기로 1 일 동안 가열했다. 반응 혼합물을 70°C로 냉각하고 이 온도에서 여과했다. 잔류물을 톨루엔으로 세척했다. 걸쭉한 어두운 색 잔류물이 남을 때까지 유기층을 진공 증류로 제거했다. 어두운 색 잔류물을 수성 $HC1$ (1N, 400 mL) 및 DCM (200 mL)에 첨가했다. 어두운 색 오일이 DCM 용액에 분산될 때까지 결과적인 용액을 교반했다. 혼합물을 여과했다. 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 농축하여 미정제 생성물을 제공했다. 잔류물을 먼저 DCM 으로 용리된 다음 10:1 (v/v) 비율의 DCM 과 $MeOH$ 의 혼합물로 용리되는 실리카겔상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 상응하는 데스- 아이오도 화합물 **11-1'**(16 g, 5:3 비율)과 함께 **11-1**을 제공했다. **11-1**에 대하여 LC-MS (ESI): m/z 419 ($M+H$)⁺, **11-1'**에 대하여 m/z 293 ($M+H$)⁺. 혼합물은 다음 단계에서 사용되었다.

[1124]

단계 2. **11-1** 및 **11-1'**의 혼합물(16 g, 5:3 비율, 44.3 mmol)을 진한 황산(95 mL)으로 처리했다. 용액을 105°C에서 2 h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 냉각하고 열음물에 부었다. 생성물이 침전되어 나오고, 이를 여과로 수집하고, Et_2O 및 H_2O 로 세척했다. 고체를 건조하고 실리카겔상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(용액: Hex:AcOEt = 9:1(v/v)로부터 AcOEt 100%, 이후 DCM)로 더욱 정제하여 **11-2**(7 g) 및 **11-2'**(5 g)을 제공했다. LC-MS (ESI): **11-2**에 대하여 m/z 401 ($M+H$)⁺, **11-2'**에 대하여 m/z 275 ($M+H$)⁺.

[1125]

단계 3. 디옥산(70 mL)에 섞인 아이오다이드 **11-2**(6.5 g, 16.2 mmol) 및 트리-*n*-부틸(1-에톡시비닐)스타난(6.02 mL, 17.8 mmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.57g, 0.81 mmol)를 첨가했다. 결과적인 용액을 N_2 로 15 min 동안 밸포시키고 80°C에서 17 h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 H_2O (24 mL)로 처리하고 0°C로 냉각했다. 용액에 NBS (3.17 g, 17.8 mmol)를 일부분씩 15 min에 걸쳐 첨가했다. 약 30 min 교반 후, 휘발물을 진공에서 제거하고, 잔류물을 DCM 과 물 사이에 분배했다. 수성층을 DCM 으로 역추출했다. 조합된 유기상을 무수 Na_2SO_4 로

건조하고, 여과하고 농축했다. 미정제 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(Hex:AcOEt = 5:1 (v/v) 내지 1:1 (v/v) 및 DCM:MeOH = 10:1(v/v))으로 정제하여 **11-3**(4.6 g 순수)의 혼합물을 제공했다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 4.58 (s, 0.5H), 4.44 (s, 1.5H) ppm.

[1126] 단계 4. CH_3CN (15 mL)에 섞인 **11-3**(3.3 g, 8.33 mmol)의 용액을 5 분에 걸쳐 한 방울씩 CH_3CN (30 mL)에 섞인 N-Cbz-L-프롤린 (2.26 g, 9.16 mmol) 및 트리에틸아민(1.74 mL, 12.5 mmol)의 용액에 첨가했다. 결과적인 혼합물을 90 min 동안 교반했다. 휘발물을 진공에서 제거하고, 잔류물을 물과 DCM 사이에 분배했다. 수성층을 DCM으로 추출했다. 조합된 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고 농축했다. 미정제 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM 내지 DCM:MeOH = 10:1(v/v))로 정제하여 케토에스테르 중간체(3.4 g)를 제공했다. LC-MS (ESI): m/z 564 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1127] 자일렌(70 mL)에 섞인 상기 케토에스테르(3.4 g, 6.03 mmol), 암모늄 아세테이트(6.97 g, 90.5 mmol) 및 트리에틸아민(12.6 mL, 90.5 mmol)의 용액을 밀봉된튜브에 넣고 140°C에서 교반하며 2 h 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 물과 AcOEt 사이에 분배했다. 수성층을 AcOEt로 추출했다. 조합된 유기상을 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 농축했다. 미정제 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 10:1 (v/v))로 정제하여 화합물 **11-4**(2.0 g)을 제공했다. LC-MS (ESI): m/z 544 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1128] 단계 5. 디옥산(35 mL)에 섞인 **11-4**(1.9 g, 3.5 mmol)의 용액에 비스(피나콜라토)디보론(2.22 g, 8.75 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(202 mg, 0.175 mmol) 및 포타슘 아세테이트(1.03 g, 10.5 mmol)를 첨가했다. 결과적인 용액을 N_2 으로 15 min 동안 발포시켜 탈기한 다음, 95°C에서 5 h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 Celite 패드를 통하여 여과했다. 유기 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 10:1 (v/v))로 정제하여 화합물 **11-5**(1.5 g)를 제공했다. LC-MS (ESI): m/z 510 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

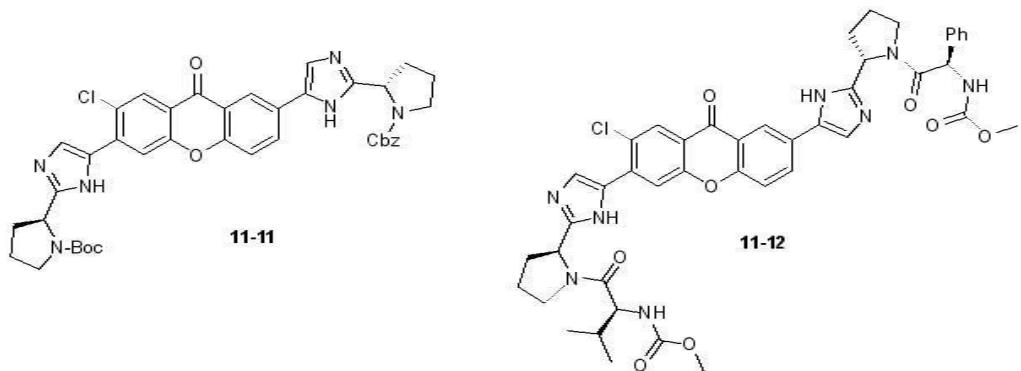
[1129] 단계 6. THF(30 mL)에 섞인 **11-5**(1.5 g, 2.5 mmol)의 용액에 (*S*-*tert*-부틸 2-(5-아이오도-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트(1.0 g, 2.78 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 팔라듐(II)(102 mg, 0.125 mmol) 및 소듐 카르보네이트(2 M, 12 mL)를 첨가했다. 결과적인 용액을 N_2 로 15 min 동안 발포시킨 다음, 하룻밤 동안 환류했다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 물과 DCM 사이에 분배했다. 수성층을 DCM으로 추출했다. 조합된 유기상을 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고 농축했다. 미정제 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 9:1(v/v))로 정제하여 화합물 **11-6**(1.3 g)을 제공했다. LC-MS (ESI): m/z 351 ($\text{M}+2\text{H}$)²⁺.

[1130] 단계 7. 화합물 **11-6**의 샘플을 일반적인 절차 B의 조건하에 처리하여, 화합물 **11-8**을 합성했다. LC-MS (ESI): m/z 758.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

실시예 23. **11-10**의 제조

[1132] 단계 1. 화합물 **11-8**을 Cbz 보호기 제거를 위하여 Pd/C의 존재에서 H_2 로 처리하여 **11-9**를 제공했다. LC-MS (ESI): m/z 624.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1133] 단계 2. 일반적인 절차 B의 조건을 따라, **11-9**를 화합물 **11-10**으로 전환했다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (bs, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 5H), 7.20 (m, 2H), 6.36 (bs, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.32 (m, 2H), 4.40 (t, 1H), 4.03 - 3.85 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.42 - 2.08 (m, 7H), 1.92 (m, 1H), 1.09 - 0.90 (m, 6H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 815.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

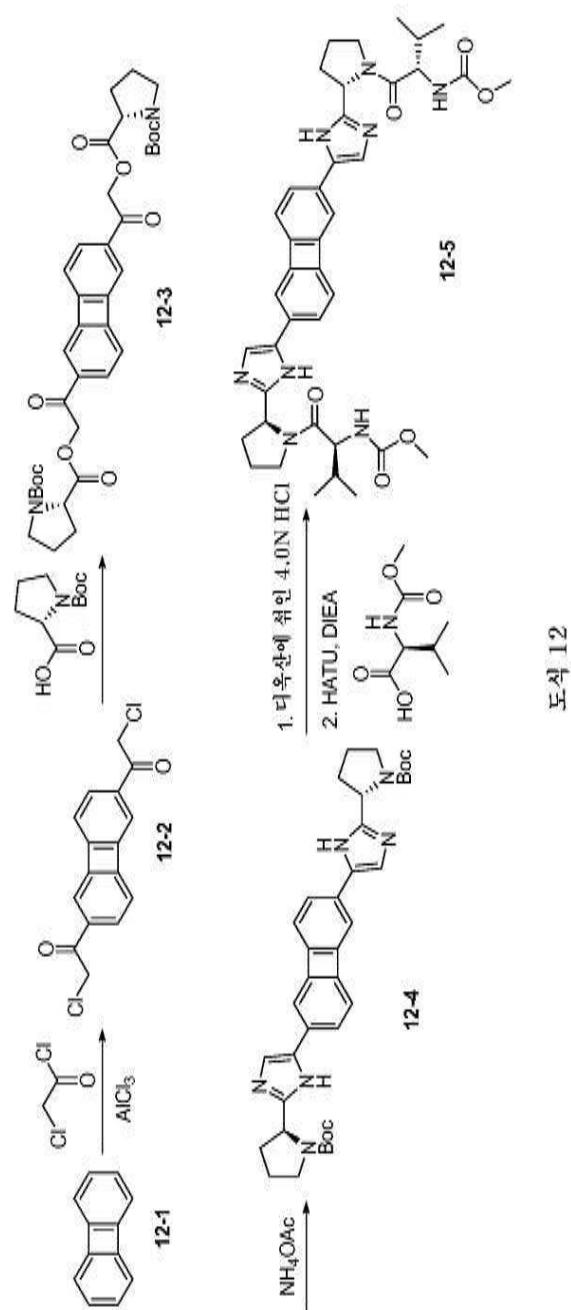


[1134]

실시예 24. 11-12의 제조

[1136]

도식 11의 단계에 대하여 기재된 절차를 따르고 단계 1에서 4-브로모-2클로로-5-니트로벤조산을 4-브로모-2,5-디클로로-5-니트로벤조산으로 대체했다. 화합물 11-11 및 11-12를 수득했다. 11-11에 대하여 LC-MS (ESI): m/z 735.3 ($M+H$)⁺ 및 11-12에 대하여 LC-MS (ESI): m/z 850.3 ($M+H$)⁺.



[1137]

[1138] 실시예 25. 12-5의 제조

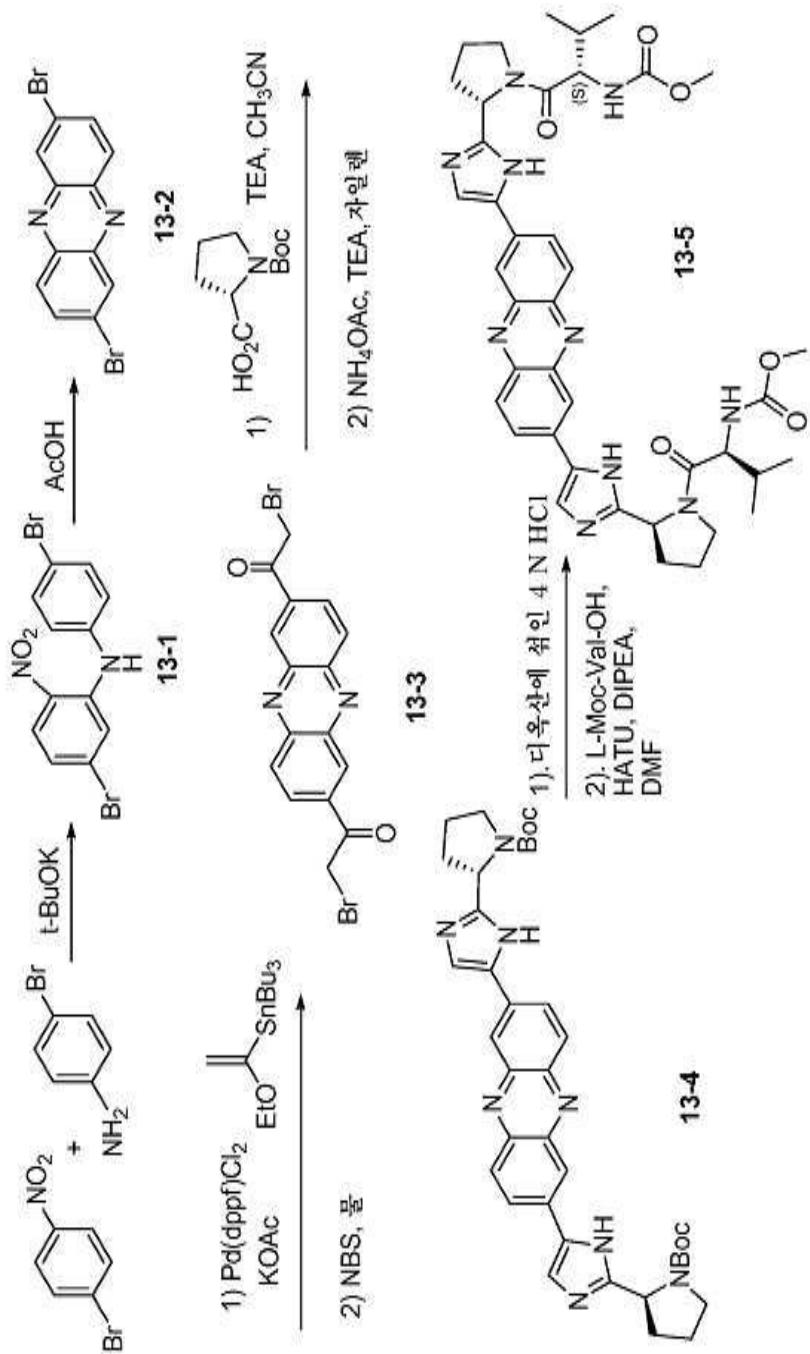
[1139] 단계 1. 도식 12를 참조하여, CS₂(20 mL)에 섞인 **12-1**(200 mg, 1.31 mmol)의 용액에, AlCl₃(876 mg, 6.57 mmol) 및 2-클로로아세틸 클로라이드(964 mg, 8.54 mmol)를 0°C에서 첨가했다. 0°C에서 1 h 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 H₂O(50 mL)에 첨가했다. 혼합물을 EtOAc로 여러 번 추출하고 (3 x 50 mL), 추출물을 조합하고 무수 Na₂SO₄로 건조했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 10:1 (v/v))로 정제하여 **12-2**(140 mg, 35% 수율)를 제공했다. LC-MS (ESI): *m/z* 305 (M+H)⁺.

[1140] 단계 2. DCM(10 mL)에 섞인 **12-2**(140 mg, 0.459 mmol)의 용액에, (S)-N-Boc-Pro-OH(197 g, 0.917 mmol) 및 Et₃N(0.26 mL, 1.84 mmol)을 rt에서 첨가했다. rt에서 하룻밤 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 진공에서 건조하여 미정제 **12-3**(100 mg)을 제공했고, 이는 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용되었다. LC-MS (ESI): *m/z* 663 (M+H)⁺.

[1141] 단계 3. 톨루엔(20 mL)에 섞인 미정제 **12-3**(100 mg, 0.124 mmol)의 용액에 NH₄OAc(95.0 mg, 1.24 mmol)를 첨가했다. 하룻밤 동안 환류한 후, 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 3:1 (v/v))로 정제하여 **12-4**(34 mg, 45% 수율)를 황색 고체로 제공했다. LC-MS (ESI): *m/z* 623 (M+H)⁺.

[1142] 단계 4. 디옥산(1 mL)에 섞인 화합물 **12-4**(33 mg, 0.050 mmol)의 교반되는 용액에 디옥산(2 mL)에 섞인 4 N HCl을 첨가했다. rt에서 2 h 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 진공에서 건조하여 HCl 염을 제공했고, 이는 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용되었다.

[1143] DMF(2 mL)에 섞인 HCl 염의 혼합물에 DIPEA(0.1 mL, 0.5 mmol), 이어서 N-Moc-L-Val-OH(22 mg, 0.13 mmol) 및 HATU(50 mg, 0.13 mmol)를 첨가했다. rt에서 30 min 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물에 부었다. 고체를 여과하고 제조용 HPLC로 정제하여 **12-5**(10 mg, 27%)를 회백색 고체로 제공했다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.92 (s, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.0, 2H), 7.16 (s, 2H), 6.91 (d, *J* = 6.5, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.22 (d, *J* = 6.5, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.55 (s, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.07 (d, *J* = 6.0, 2H), 1.00 – 0.88 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI): *m/z* 737 (M+H)⁺.



도식 13

[1144]

[1145] 실시예 26. 13-5의 제조

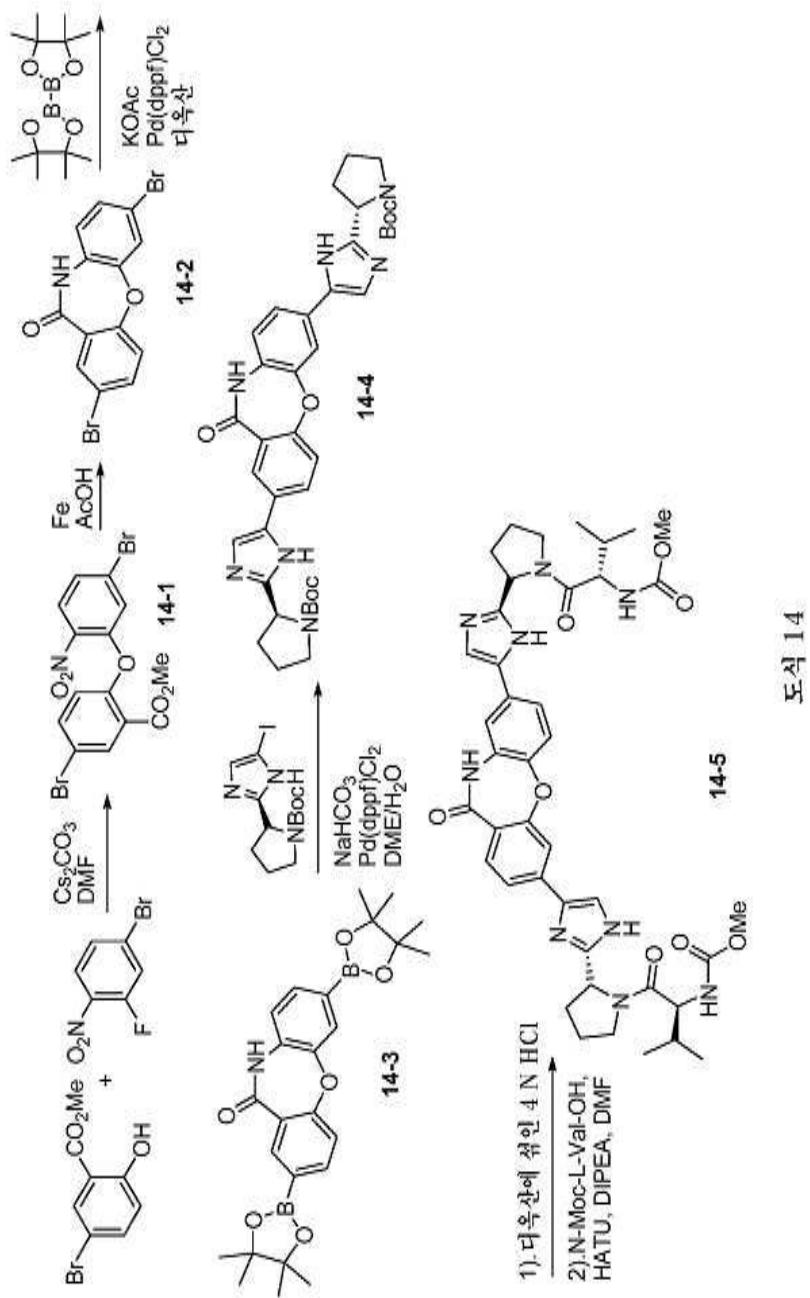
[1146]

단계 1. 도식 13을 참조하여, DMF(30 mL)에 섞인 4-브로모아닐린(10 g, 58.1 mmol)의 용액을 한 방울씩 DMF(60 mL)에 섞인 포타슘 *t*-부톡사이드(19.57 g, 174 mmol)의 용액에 -60°C에서 첨가하고, 이어서 즉시 DMF(45 mL)에 섞인 1-브로모-4-나트로벤젠(11.74 g, 58.1 mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 5 min 동안 교반한 다음, 냉각된 AcOH(45 mL) 및 DMF(45 mL)의 혼합물을 한 번에 첨가했다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 물(500 mL)에 끓고 EtOAc(3 x 300 mL)로 추출하고, 유기물을 조합하고 물(3 x 500 mL), 브라인(500 mL)으로 세척하고, 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 미정제 갈색 고체를 제공했다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(SiO₂, 0-10% EtOAc/이소헥산)로 정제하여 13-1을 갈색 고체(10 g, 48.3 % 수율)로 제공했다.

[1147]

단계 2. AcOH(300 mL)에 섞인 5-브로모-N-(4-브로모페닐)-2-나트로소아닐린(13-1)(10 g, 28.1 mmol)를 환류하여 1.5 h 동안 가열했다. 이후 물(400 mL)을 첨가하고, 물(2 x 200 mL)로 세척한 후 여과하여 형성된 갈색 침전물을 수집했다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/DCM = 1/1(*v/v*))로 정제하여 갈색 고체, 2,7-디브로모페나진 13-2(1.52 g, 16 % 수율)를 제공했다.

- [1148] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.43 (2H, dd, J 2.2, 0.4 Hz), 8.10 (2H, dd, J 9.2, 0.4 Hz), 7.91 (2H, dd, J 9.2, 2.2 Hz) ppm. LC-MS (ESI): m/z 338.6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- [1149] 단계 3. 건조 디옥산(75 mL)에 섞인 2,7-디브로모페나진 (**13-2**)(1.52 g, 4.50 mmol)의 용액에 N_2 하에 트리부틸(1-에톡시비닐)스타닌(3.34 mL, 9.89 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dpff})\text{Cl}_2$ (0.316 g, 0.450 mmol)를 첨가했다. 결과적인 혼합물을 100°C에서 4h 동안 밀봉된 투브에서 가열했다. 미정제 반응 혼합물을 CELITE™545를 통하여 여과하고, 휘발물을 진공에서 제거했다. 미정제 갈색 고체를 이소헥산을 사용하여 트리터레이션(trituration)하고 여과하여 2,7-비스(1-에톡시비닐)페나진을 갈색 고체(1.27 g, 88 % 수율)로 제공했다.
- [1150] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.55-8.53 (2H, m), 8.19-8.15 (2H, m), 8.11-8.07 (2H, m), 4.98 (2H, d, J = 3 Hz), 4.49 (2H, d, J = 3 Hz), 4.03 (4H, q, J = 7 Hz), 1.50 (6H, t, J = 7 Hz) ppm. LC-MS (ESI): m/z 322.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- [1151] N -브로모석신이미드(1.411 g, 7.93 mmol)를 THF(95 mL) 및 물(20 mL)에 섞인 2,7-비스(1-에톡시비닐)페나진(1.27 g, 3.96 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고 rt에서 1 h 동안 교반되도록 두었다. 반응 혼합물을 여과하고, 수집된 황색 고체를 물로 세척하고 진공하에 건조하여 1,1'-(페나진-2,7-디일)비스(2-브로모에탄온) (**13-3**)(991 mg, 59.2 % 수율)을 황색 고체로 제공했다.
- [1152] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.93-8.91 (2H, m), 8.47-8.46 (2H, m), 8.41-8.37 (2H, m), 4.66 (4H, s) ppm. LC-MS (ESI): m/z 423.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- [1153] 단계 4. 비스이미다졸 화합물 **13-4**, (2S,2'S)-tert-부틸 2,2'-(5,5'-(페나진-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))디피롤리딘-1-카르복실레이트를 일반적인 절차 A의 조건하에 제조했다. LC-MS (ESI): m/z 651.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- [1154] 단계 5. 화합물 **13-5**, 디메틸 (2S,2'S)-1,1'-(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(페나진-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(페롤리딘-2,1-디일))비스(3-메틸-1-옥소부탄-2,1-디일)디카르바메이트. 이 생성물을 일반적인 절차 B를 이용하여 제조하여 주황색 고체(57 mg, 88% 수율)를 제공했다. LC-MS (ESI): m/z 765.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 763.1 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.



[1155]

[1156]

[1157]

단계 1. 도식 14를 참조하여, 세슘 카르보네이트(6.20 g, 19.0 mmol)를 DMF(20 mL)에 섞인 메틸 5-브로모-2-하이드록시벤조에이트(4.0 g, 17.3 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 30 min 동안 교반했다. 이후 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠(3.81 g, 17.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 3 h 동안 가열했다. 반응 완료시 냉각한 후, 혼합물을 물(500 mL)에 붓고 에테르(2 x 250 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고 농축하여 미정제 **14-1**을 갈색 오일(5.85 g, 78% 수율)로 제공했다.

[1158]

단계 2. 상기 미정제 생성물을 AcOH(12 mL)에 용해하고 철 분말(320 mg, 4.55 g, 81 mmol)로 115°C에서 40 min 동안 처리했다. 반응 혼합물을 rt로 냉각하고, 물(300 mL)에 붓고 EtOAc(2x200 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물(300 mL), aq. NaHCO₃ (300 mL) 및 브라인(200 mL)으로 연속으로 세척하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 최소량의 Et₂O에 녹이고 헥산을 첨가하여 침전시켰다. 침전물을 여과로 수집하여 **14-2**를 백색 고체로 72% 수율로 제공했다. LC-MS (ESI): *m/z* 368.2 (M-H)⁻.

[1159]

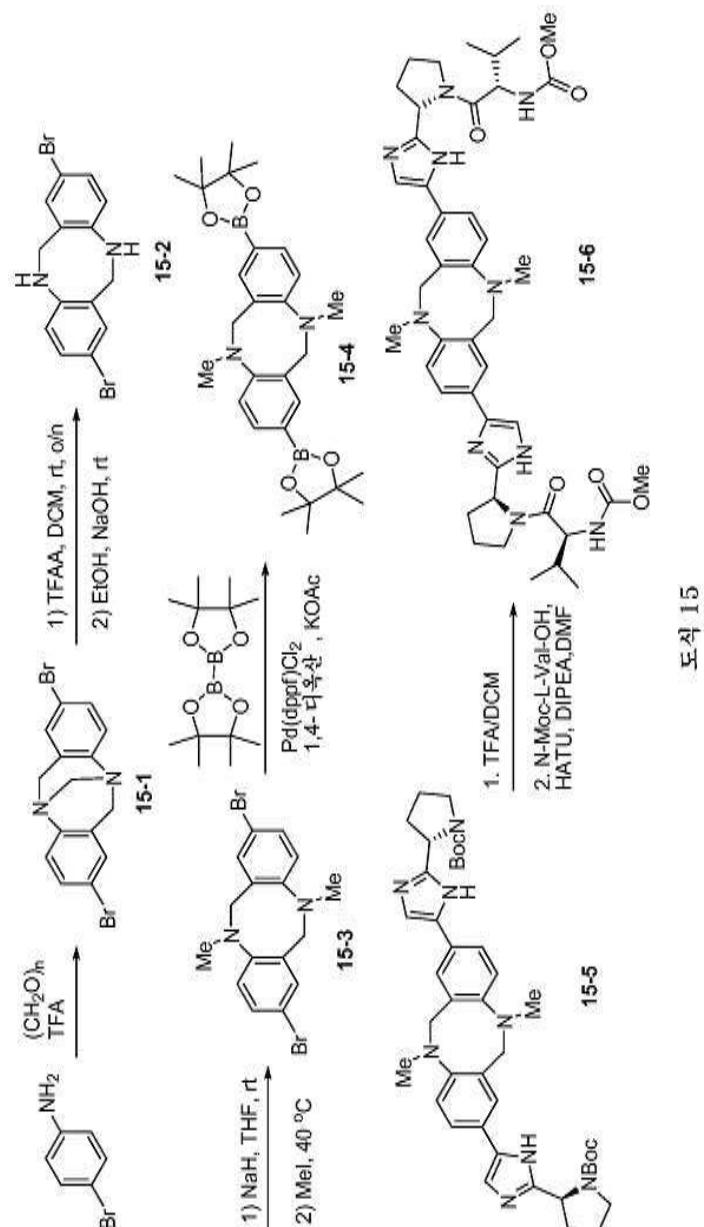
단계 3. 일반적인 절차 C에서 14-2를 처리하여 화합물 14-3을 69%로 제조했다.

[1160]

단계 4. 일반적인 절차 D에서 14-3을 처리하여 화합물 14-4를 64% 수율로 수득했다. LC-MS (ESI): m/z 682.8 ($M+H$)⁺.

[1161]

단계 5. 일반적인 절차 B에서 14-4를 처리하여 화합물 14-5를 45% 수율로 수득했다. LC-MS (ESI): m/z 796 ($M+H$)⁺.



[1162]

실시예 28. 15-6의 제조

[1164]

단계 1. 도식 15를 참조하여, 4-브로모아닐린 및 파라포름알데하이드를 -15°C에서 TFA(23 mL)에 첨가했다. rt에서 24 h 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 얼음 및 30% 수성 NH₃(40 mL)의 교반되는 혼합물에 천천히 첨가했다. 전체 혼합물(고체 및 용액)을 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하고, 추출물을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 15-1(2.35 g, 57%, 황색 고체)을 제공했다.

[1165]

단계 2. 화합물 15-1을 TFAA(4 mL) 및 DCM(8 mL)의 혼합물에 혼탁시키고 rt에서 밀봉된 용기에서 하룻밤 동안 교반했다. LC-MS가 트리플루오르아세틸화 생성물의 존재 및 출발 15-1의 부재를 나타냈다. 이후 반응물을 H₂O로 퀸칭하고 수성 NaHCO₃로 염기화했다. 혼합물을 DCM(3x100 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 MgSO₄로

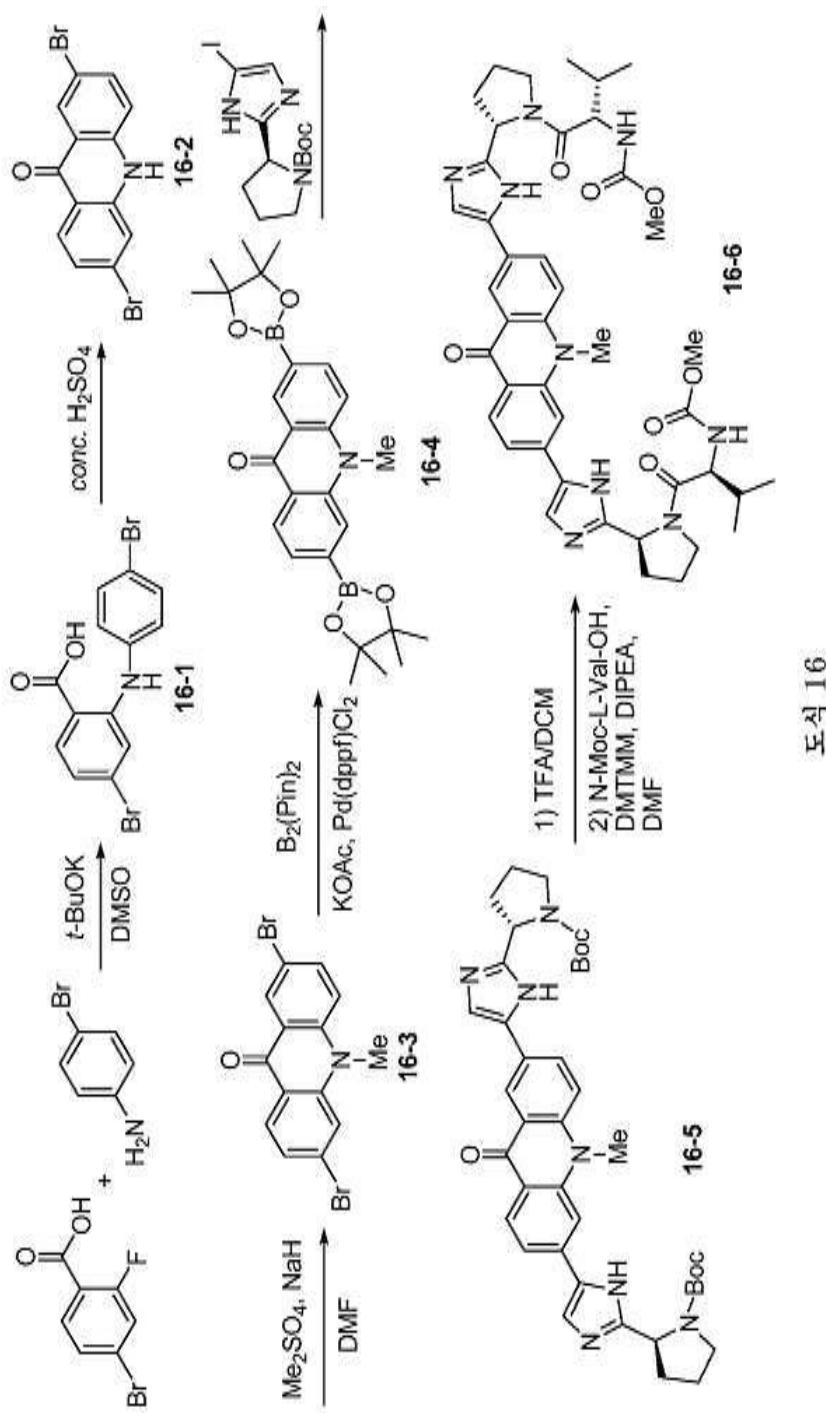
건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 소듐 하이드록사이드(800 mg)와 함께 EtOH(40 mL)에 용해하고 rt에서 2 h 동안 교반했다. 반응물을 침투하여 농축하고, 잔류물을 물 및 DCM의 혼합물에 용해했다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 생성물 **15-2**를 57% 수율로 제공했다.

[1166] 단계 3. NaH(60% 광물유 분산물, 0.103 g, 4.29 mmol)를 THF(10 mL)에 섞인 **15-2**(0.75 g, 2.04 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 45 min 동안 rt에서 교반했다. MeI(0.638 g, 4.50 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 하룻밤 동안 교반했다. 반응물을 rt로 냉각하고 물로 퀸칭했다. 수성층을 DCM(3 x 50 mL) 및 Et₂O(2 x 50 mL)로 각각 추출했다. 조합된 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 9:1 (v/v) 비율의 헥산 및 DCM의 혼합 용매로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 **15-3**(0.634 g, 78% 수율)을 제공했다. LC-MS (ESI): *m/z* 397.1 (M+H)⁺.

[1167] 단계 4. 일반적인 절차 C에서 **15-3**을 처리하여 화합물 **15-4**를 66%로 제조했다.

[1168] 단계 5. 일반적인 절차 D에서 **15-4**를 처리하여 화합물 **15-5**를 54% 수율로 수득했다. LC-MS (ESI): *m/z* 709.6 (M+H)⁺.

[1169] 단계 6. 일반적인 절차 B에서 **15-5**를 처리하여 화합물 **15-6**을 32% 수율로 수득했다. LC-MS (ESI): *m/z* 823.5 (M+H)⁺.



[1170]

실시예 29. 16-6의 제조

[1171]

단계 1. 도식 16을 참조하여, DMSO(75 mL)에 섞인 산 4-브로모-4-플루오로벤조산(6 g) 및 4-브로모아닐린(7 g)의 용액에 포타슘 *tert*-부톡사이드(1.3 g)를 rt에서 첨가했다. 3 일 동안 교반한 후, 반응물을 물(300 mL)로 희석하고 디에틸 에테르(3x100 mL)로 추출했다. 수성층을 2 M HCl으로 pH 1로 산성화하고, 에틸 아세테이트(10% MeOH 포함)로 추출했다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 농축하여 미정제 생성물을 제공했고, 이는 MeOH에서 재결정화하여 16-1(1.2 g, 적색 고체, 12% 수율)을 제공했다. LC-MS (ESI): *m/z* 372 (*M+H*)⁺.

[1173]

단계 2. 화합물 16-1(1.2 g)을 conc. H₂SO₄ (6 mL)에 용해하고, 용액을 110°C까지 가온했다. 1 h 동안 교반한 후, 반응물을 rt로 냉각하고 열음-물(100 mL)에 천천히 옮겼다. 열음-물 용액으로부터의 황색 침전물을 여과하여 16-2(900 mg)를 제공했고, 이는 추가의 정제 없이 사용되었다. LC-MS (ESI): *m/z* 352 (*M+H*)⁺.

[1174]

단계 3. 건조 DMF(20 mL)에 섞인 16-2(900 mg)의 용액에 소듐 하이드라이드(60% 분산물, 355 mg)를 rt에서 첨

가했다. 반응물을 1 h 동안 교반하고, 디메틸 셀페이트(482 mg)를 첨가했다. 하룻밤 동안 교반한 후, 반응물을 얼음-물로 퀸칭했다. 얼음-물 용액으로부터의 황색 침전물을 여과하여 추가의 정제 없이 **16-3**(900 mg)을 제공했다. LC-MS (ESI): m/z 366 ($M+H$)⁺.

[1175] 단계 4. 24 mL의 디옥산에 섞인 **16-3**(100 mg, 0.272 mmol)의 용액에 비스(피나콜라토)디보론(166 mg, 0.653 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노) 폐로센] 팔라듐(II)(11 mg, 0.014 mmol) 및 포타슘 아세테이트(160 mg, 1.63 mmol)를 N₂ 분위기하에 첨가했다. 반응 혼합물을 80°C에서 하룻밤 동안 교반한 다음, rt로 냉각하고 디클로로메탄(150 mL)으로 희석하고, 이후 aq. 상을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기상을 물로 세척하고, 소듐 셀페이트로 건조하고 진공에서 농축하여 미정제 **16-4**(140 mg)를 제공했다. LC-MS (ESI): m/z 462 ($M+H$)⁺.

[1176] 단계 5. 3.2 mL의 THF 및 2M Na₂CO₃(3/1(v/v))에 섞인 **16-4**(140 mg, 0.272 mmol)의 용액에 (S)-*tert*-부틸 2-(5-아이오도-1H-이미다졸-2-일)페롤리딘-1-카르복실레이트(300 mg, 0.598 mmol), 디클로로 [1,1'-비스(디페닐포스피노)폐로센]팔라듐 (II)(11 mg, 0.014 mmol) 및 소듐 바이카르보네이트(2.7 g, 32 mmol)를 N₂ 분위기하에 첨가했다. 반응 혼합물을 80°C에서 하룻밤 동안 교반하고 디클로로메탄(120 mL)으로 희석했다. 유기상을 물로 세척하고, 소듐 셀페이트로 건조하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 / 아세톤 = 1:1 (v/v))로 더욱 정제하여 **16-5**(110 mg, 43%)를 황색 고체로 제공했다. LC-MS (ESI): m/z 680 ($M+H$)⁺.

[1177] 단계 6. **16-5**(55 mg)의 교반되는 용액에 트리플루오로아세트산(1 mL)을 첨가했다. 3 h 후, 반응물을 건조로 농축하여 de-Boc- **16-5**를 제공했다. de-Boc- **16-5**를 DMF(2 mL) 및 DIPEA(100 μ L)에 용해하고, N-Moc-L-Val-OH(18 mg) 및 DMTMM(20 mg)을 그 후에 첨가했다. 1h 교반 후, 반응물을 물로 희석했다. 반응물을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 추출물을 브라인 및 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 농축했다. 미정제 생성물을 제조용-HPLC(Phenomenex, C18-Luna 컬럼, H₂O-MeCN, 0.1% HCO₂H)로 정제하여 **16-6**(6.0 mg, 6.5% 수율)을 제공했다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ .77–8.69 (m, 1H), 8.56 – 8.45 (m, 1H), 8.31 – 8.18 (m, 3H), 8.06 – 8.01 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 – 7.71 (m, 1H), 5.33 – 5.26 (m, 2H), 4.27–4.24 (m, 2H), 4.17 – 4.04 (m, 3H), 3.99 – 3.80 (m, 2H), 3.70 – 3.60 (m, 6H), 2.62 – 2.55 (m, 2H), 2.38 – 2.05 (m, 8H), 1.03 – 0.86 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 794 ($M+H$)⁺.

생물학적 활성

[1179] 본 발명의 화합물의 생물학적 활성을 HCV 복제 검사를 이용하여 결정했다. Huh 7 세포에서 이중시스트론(bicistronic) 유전자형 1b 레플리콘을 지속적으로 발현하는 HCV 1b_Huh-Luc/Neo-ET 세포주를 ReBLikon GMBH로부터 입수했다. 이 세포주는 레플리콘 수준의 화합물 억제 측정으로서 루시퍼레이즈 효소 활성 판독을 이용하여 화합물 억제를 테스트하기 위하여 사용되었다.

[1180] 1 일에 (세포를 배양한 다음 날), 각 화합물을 세포에 삼중복으로(in triplicate) 첨가한다. 루시퍼레이즈 수준을 결정하기 전에 플레이트를 72 h 동안 배양한다. 효소 활성은 Promega Corporation에 의하여 제조된 Bright-Glo Kit(cat. number E2620)를 이용하여 측정되었다. 다음 식이 각각의 화합물에 대한 퍼센트 대조군 값을 생성하기 위하여 사용되었다.

$$\% \text{ 대조군} = (\text{화합물 루시퍼레이즈 수준}/\text{대조군 루시퍼레이즈 수준}) * 100$$

[1182] EC₅₀ 값을 GraphPad Prism 및 다음 식을 이용하여 결정되었다:

$$Y = \text{하부 점근선} + (\text{상부 점근선}-\text{하부 점근선}) / (1+10^{((\text{LogEC}_{50}-X)*\text{HillSlope})})$$

[1184] 화합물의 EC₅₀ 값을 평균 EC₅₀ 값을 생성하기 위하여 레플리콘 검사에서 여러 번 결정된다.

[1185] 개시된 발명의 실시예 화합물이 표 1에 도시된다. 표는 HCV 1b에 대한 많은 실시예 화합물의 억제 활성을 나타낸다. 생물학적 활성은 *, **, *** 또는 ****로 표시되고, 이는 1000 nM 초과(>1000 nM), 999 nM 내지 10 nM, 9.9 nM 내지 1 nM, 또는 1 nM 미만(<1 nM)의 EC₅₀ 범위에 각각 상응한다. 표는 또한 합성된 실시예 화합물에 대한 질량 분석법 결과를 제공한다.

약제학적 조성물

- [1187] 본 발명의 열두 번째 양태는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 첫 번째 구체예에서, 약제학적 조성물은 또한 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제(excipient) 또는 비히클(vehicle), 그리고 선택적으로 다른 치료적 및/또는 예방적 성분을 포함한다. 이러한 부형제는 당업자에게 공지이다. 본 발명의 화합물은, 제한 없이, 유리 염기와 같은 염기성 화합물 및 이러한 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및 염의 전반적인 논의는 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990)에서 입수 가능하다.
- [1188] 의도된 투여 방식에 따라, 약제학적 조성물은 예를 들어, 정제, 좌약, 환제, 캡슐, 산제, 액제, 혼탁액, 크림, 연고, 로션 등과 같은 고체, 반고체 또는 액체 투약형, 바람직하게는 정확한 용량의 단일 투여에 적절한 단위 투약형의 형태일 수 있다. 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체(carrier)와 함께 유효량의 선택된 약물을 포함할 것이고, 추가로, 다른 약제학적 제제, 어쥬번트(adjuvant), 희석제(diluent), 버퍼(buffer) 등을 포함할 수 있다.
- [1189] 본 발명은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 선택적으로 다른 치료적 및/또는 예방적 성분과 함께, 이성질체, 이성질체의 라세미 또는 비라세미 혼합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [1190] 고체 조성물에 있어서, 통상적인 비독성 고체 담체는, 예를 들어, 약제학적 등급의 만니톨, 락토오스, 녹말, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카린, 탈크, 셀룰로오스, 글루코오스, 수크로오스, 마그네슘 카르보네이트 등을 포함한다.
- [1191] 구강 투여에 있어서, 조성물은 일반적으로 정제, 캡슐, 연질 캡슐 비수성 용액, 혼탁액 또는 시럽의 형태를 취할 것이다. 정제 및 캡슐이 바람직한 구강 투여 형태이다. 구강 이용을 위한 정제 및 캡슐은 일반적으로 한 가지 이상의 락토오스 및 옥수수 녹말과 같은 통상적으로 사용되는 담체를 포함할 것이다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 활택제(lubricating agent)가 또한 전형적으로 첨가된다. 액체 혼탁액이 사용될 경우, 활성제(active agent)가 유화제 및 혼탁제와 조합될 수 있다. 필요한 경우, 착향제, 착색제 및/또는 감미제가 또한 첨가될 수 있다. 여기서의 구강 제제에 혼입하기 위한 다른 선택적인 성분은 보존제, 혼탁제, 중점제 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [1192] 본 발명의 열세 번째 양태는 약제의 제조에서 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [1193] 열세 번째 양태의 첫 번째 구체예에서, 약제는 C형 간염의 치료를 위한 것이다.
- [1194] 본 발명의 열네 번째 양태는 선택적으로 약제학적 조성을 중에 있는 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 C형 간염 치료 방법을 제공한다. 약제학적 또는 치료적 유효량의 조성을 대상에게 전달될 것이다. 정확한 유효량은 대상마다 변할 것이고, 종, 연령, 대상의 크기 및 건강, 치료되는 증상의 특징 및 정도, 치료 담당의의 추천, 및 투여를 위하여 선택된 요법 또는 요법들의 조합에 의존할 것이다. 따라서, 주어진 상황에 대한 유효량은 반복적 실험에 의하여 결정될 수 있다. 해당 장애의 정후, 증상 또는 원인을 감소 및/또는 경감시키거나, 임의의 다른 원하는 생물학적 시스템 변경을 일으키기에 필요한 만큼의 용량이 대상에 투여될 수 있다. 이러한 질병을 치료하는 당업자는 부적절한 실험 없이 개인적 지식 및 본 출원의 개시에 의존하여, 주어진 질병에 대한 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 확정할 수 있을 것이다.
- [1195] 병용 요법**
- [1196] 본 발명의 화합물 및 이들의 이성질체 형태 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염은 단독으로 또는HCV 생활사에 관련된 바이러스 또는 세포 요소 또는 기능을 표적으로 하는 다른 화합물과 병용으로 사용될 때 HCV 감염을 치료 및 예방하기에 유용하다. 본 발명에서 유용한 화합물의 부류는, 제한 없이, 모든 부류의 HCV 항바이러스제를 포함할 수 있다. 병용 요법에 있어서, 본 발명의 화합물과 병용될 때 유용할 수 있는 메커니즘적(mechanistic) 제제의 부류는, 예를 들어, HCV 폴리머레이즈의 뉴클레오사이드 및 비-뉴클레오사이드 억제제, 프로테이즈 억제제, 헬리케이즈 억제제, NS4B 억제제 및 내부 리보솜 결합 부위(internal ribosomal entry site, IRES)를 기능적으로 억제하는 의약품(medicinal agent) 및 HCV 세포 부착 또는 바이러스 유입, HCV RNA 해독, HCV RNA 전사, 복제 또는 HCV 성숙, 아셈블리 또는 바이러스 방출을 억제하는 다른 약제를 포함한다. 일부류에 속하며 본 발명에서 유용한 구체적인 화합물은 텔라프리비어 (VX-950), 보세프리비어 (SCH-503034), 날라프레비어 (SCH-900518), ITMN-191 (R-7227), TMC-435350 (별칭 TMC-435), MK-7009, BI-201335, BI-2061 (시루프레비어), BMS-650032, ACH-1625, ACH-1095 (HCV NS4A 프로테이즈 보조 인자 억제제), VX-500, VX-813, PHX-1766, PHX2054, IDX-136, IDX-316, ABT-450 EP-013420 (및 동종체(congener)) 및 VBY-376과 같은

거대환형, 헤테로환형 및 선형 HCV 프로테이즈 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않고; 본 본 발명에서 유용한 뉴클레오사이드 HCV 폴리머레이즈 (레플리케이즈) 억제제는 R7128, PSI-7851, IDX-184, IDX-102, R1479, UNX-08189, PSI-6130, PSI-938 및 PSI-879 그리고 2'-C-메틸 변형된 뉴클레오사(타)이드, 4'-아자 변형된 뉴클레오사(타)이드, 및 7'-데아자 변형된 뉴클레오사(타)이드로서 유도된 것을 포함하는 (그러나 이에 제한되지 않음) 다양한 다른 뉴클레오사이드 및 뉴클레오타이드 유사체 및 HCV 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명에서 유용한 비-뉴클레오사이드 HCV 폴리머레이즈 (레플리케이즈) 억제제는 HCV-796, HCV-371, VCH-759, VCH-916, VCH-222, ANA-598, MK-3281, ABT-333, ABT-072, PF-00868554, BI-207127, GS-9190, A-837093, JKT-109, GL-59728 및 GL-60667을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[1197] 게다가, 본 발명의 NS5A 억제제가 사이클로필린 및 이뮤노필린 길항제 (예를 들어, 제한 없이, DEBIO 화합물, NM-811 또한 사이클로스포린 및 이의 유도체), 카이네이즈 억제제, 열충격 단백질의 억제제 (예를 들어, HSP90 및 HSP70), 제한 없이, Intron ATM, Roferon-ATM, Canferon-A300TM, AdvaferonTM, InfergenTM, HumoferonTM, Sumiferon MPTM, AlfaferoneTM, IFN- β TM, FeronTM 등과 같은 인터페론 (-알파, -베타, -오메가, -감마, -람다 또는 합성); PEG 인터페론- α -2a (PegasysTM), PEG 인터페론- α -2b (PEGIntronTM), 폐길화 IFN- α -con1 등과 같은 폴리에틸렌 글리콜 유도된 (폐길화) 인터페론 화합물; 알부민-융합된 인터페론, AlbuferonTM, LocteronTM 등과 같은 인터페론 화합물의 장기 작용 제형 및 유도; 다양한 유형의 제어 전달 시스템을 가지는 인터페론 (예를 들어 DUROSTTM 피하 전달 시스템에 의하여 전달되는 오메가-인터페론, ITCA-638); 레시퀴모드 등과 같이 세포에서 인터페론의 합성을 자극하는 화합물; 인터루킨; SCV-07 등과 같이 타입 1 보조 T 세포 반응의 전개를 강화하는 화합물; CpG-10101 (액티론), 이소토라빈, ANA773 등과 같은 TOLL-유사 수용체 작동제; 티모신 α -1; ANA-245 및 ANA-246; 히스타민 디하이드로클로라이드; 프로파게르마늄; 테트라클로로데카옥사이드; 앰플리겐 (ampligen); IMP-321; KRN-7000; 시바시어(civacir), XTL-6865 등과 같은 항체 및 InnoVac C, HCV E1E2/MF59 등과 같은 예방적 및 치료적 백신을 포함할 수 있는 다른 면역조정제와 병용으로 사용될 수 있다. 또한, NS5A 억제제, 타입 I 인터페론 수용체 작동제 (예를 들어, IFN- α) 및 타입 II 인터페론 수용체 작동제 (예를 들어, IFN- γ)를 투여하는 것을 포함하는 상기 방법 중 임의의 방법이 유효량의 TNF- α 길항제의 투여에 의하여 증진될 수 있다. 이러한 병용 요법에서 사용하기에 적절한 대표적인 비제한적 TNF- α 길항제는 ENBRELTM, REMICADETM 및 HUMIRATM를 포함한다.

[1198] 게다가, 본 발명의 NS5A 억제제는 항원생동물제 및 제한 없이, 전구약물 니타족사나이드(nitazoxanide)와 같이 HCV 감염의 치료에 효과적인 것으로 생각되는 다른 항바이러스제와 병용으로 사용될 수 있다. 니타족사나이드는 본 발명에 개시된 화합물과 병용으로, 뿐만 아니라 폐그인터페론 알파-2a 및 리바바린과 같이 HCV 감염 치료에 유용한 다른 제제와 병용하여 제제로서 사용될 수 있다 (예를 들어 Rossignol, JF and Keeffe, EB, *Future Microbiol.* 3:539-545, 2008 참조).

[1199] 본 발명의 NS5A 억제제는 또한 대안 형태의 인터페론 및 폐길화 인터페론, 리바비린 또는 이의 유사체 (예를 들어, 타라바바린, 레보비론), 마이크로RNA, 소형 간접 RNA 화합물 (예를 들어, SIRPLEX-140-N 등), 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오사이드 유사체, 면역글로불린, 간 보호제, 항염증제 및 다른 NS5A 억제제와 함께 사용될 수 있다. HCV 생활사에서 다른 표적의 억제제는 NS3 헬리케이즈 억제제; NS4A 보조 인자 억제제; ISIS-14803, AVI-4065 등과 같은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 억제제; 벡터-인코딩된 짧은 헤어핀 RNA (shRNA); 혼타자임, RPI, 13919 등과 같은 HCV 특이성 리보자임; HepeX-C, HuMax-HepC 등과 같은 유입 억제제; 셀고시비어 (celgosivir), UT-231B 등과 같은 알파 글루코시데이즈 억제제; KPE-02003002 및 BIVN 401 및 IMPDH 억제제를 포함한다. 다른 예시적인 HCV 억제제 화합물은 다음 간행물: 미국 특허 제5,807,876호; 미국 특허 제6,498,178 호; 미국 특허 제6,344,465호; 미국 특허 제6,054,472호; WO97/40028; WO98/40381; WO00/56331, WO 02/04425; WO 03/007945; WO 03/010141; WO 03/000254; WO 01/32153; WO 00/06529; WO 00/18231; WO 00/10573; WO 00/13708; WO 01/85172; WO 03/037893; WO 03/037894; WO 03/037895; WO 02/100851; WO 02/100846; EP 1256628; WO 99/01582; WO 00/09543; WO02/18369; WO98/17679, WO00/056331; WO 98/22496; WO 99/07734; WO 05/073216, WO 05/073195 및 WO 08/021927에 개시된 것을 포함한다.

[1200] 추가적으로, 예를 들어, 리바비린과 인터페론의 조합은 본 발명의 화합물 중 적어도 하나와 함께 다중 병용 요법으로서 투여될 수 있다. 본 발명은 앞에서 언급한 부류 또는 화합물에 제한되지 않고, 공지 및 신규 화합물과 생물학적으로 활성인 제제의 조합을 고려한다 (Strader, D.B., Wright, T., Thomas, D.L. and Seeff, L.B., *AASLD Practice Guidelines*. 1-22, 2009 and Manns, M.P., Foster, G.R., Rockstroh, J.K., Zeuzem, S., Zoulim, F. and Houghton, M., *Nature Reviews Drug Discovery*. 6:991-1000, 2007, Pawlotsky, J-M., Chevaliez, S. and McHutchinson, J.G., *Gastroenterology*. 132:179-1998, 2007, Lindenbach, B.D. and

Rice, C.M., *Nature* 436:933-938, 2005, Klebl, B.M., Kurtenbach, A., Salassidis, K., Daub, H. and Herget, T., *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. 16:69-90, 2005, Beaulieu, P.L., *Current Opinion in Investigational Drugs*. 8:614-634, 2007, Kim, S-J., Kim, J-H., Kim, Y-G., Lim, H-S. and Oh, W-J., *The Journal of Biological Chemistry*. 48:50031-50041, 2004, Okamoto, T., Nishimura, Y., Ichimura, T., Suzuki, K., Miyamura, T., Suzuki, T., Moriishi, K. and Matsuura, Y., *The EMBO Journal*. 1-11, 2006, Soriano, V., Peters, M.G. and Zeuzem, S. *Clinical Infectious Diseases*. 48:313-320, 2009, Huang, Z., Murray, M.G. and Secrist, J.A., *Antiviral Research*. 71:351-362, 2006 및 Neyts, J., *Antiviral Research*. 71:363-371, 2006 참조, 이들 각각은 본 명세서에 전체가 참고문헌으로 포함됨). 본 발명의 병용 요법은 병용이 본 발명 그룹의 화합물의 항바이러스 활성 또는 이의 약제학적 조성물의 항바이러스 활성을 제거하지 않는 한, 임의의 화학적으로 적합성인(compatible) 본 발명 그룹의 화합물과 본 발명 그룹의 다른 화합물 또는 본 발명 그룹 이외의 다른 화합물의 병용을 포함하도록 의도된다.

[1201] 병용 요법은 연속일 수 있는데, 즉 한 제제로 먼저 치료한 다음 두 번째 제제로 치료하거나 (예를 들어, 각 치료가 상이한 본 발명의 화합물을 포함할 경우 또는 한 치료가 본 발명의 화합물을 포함하고 다른 치료가 하나 이상의 생물학적 활성제를 포함할 경우), 두 가지 제제로 동시에 (공동으로) 치료될 수 있다. 연속 요법은 제1 요법의 완료 후 제2 요법의 시작 전에 적정 시간을 포함할 수 있다. 동시에 두 가지 제제를 모두 사용하는 치료는 동일한 일일 용량 또는 개별적 용량일 수 있다. 병용 요법은 두 제제로 제한될 필요가 없고 셋 이상의 제제를 포함할 수 있다. 공동 및 연속 병용 요법 두 가지 모두에 대한 투약은 병용 요법의 성분의 흡수, 분포, 대사 및 배출 속도, 또한 당업자에게 공지인 다른 요인에 따른 것이다. 투약 값은 또한 경감될 증상의 중증도에 따라 변할 것이다. 임의의 특정 대상에 대하여, 특정한 투약 방법 및 계획이 개인의 요구 및 병용 요법을 관리하거나 병용 요법의 관리를 통제하는 사람의 전문적 판단에 따라 시간에 따라 조정될 수 있음이 또한 이해되어야 한다.

[1202] 본 명세서에 인용된 모든 간행물 및 특허 출원은, 각각의 개별적인 간행물 또는 특허 출원이 구체적으로 그리고 개별적으로 참고문헌으로 포함된 것으로 명시된 것과 같이, 본 명세서에 참고문헌으로 포함된다.

[1203] 비록 앞에서 언급한 발명이 이해를 명확하게 할 목적이 설명 및 예시를 통하여 얼마간 상세히 기재되기는 했지만, 첨부한 청구범위에서 정의된 바와 같이 발명의 사상 또는 범위에서 벗어나지 않고 특정 변화 및 변경이 이루어질 수 있음이 본 발명의 교시에 비추어 당업자에게 명백할 것이다.

[1204] 표 1. 실시예 화합물 및 검사 데이터

표 1

화합물 #	구조	HCV 유전자형 1b 의 억제	MS ($M+H$) ⁺
1		****	765.4
2		****	833.3
3		****	769.4
4		**	767.4
5		****	835.3

[1205]

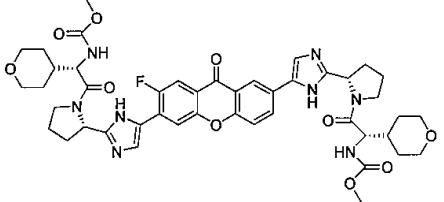
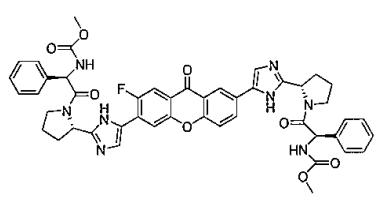
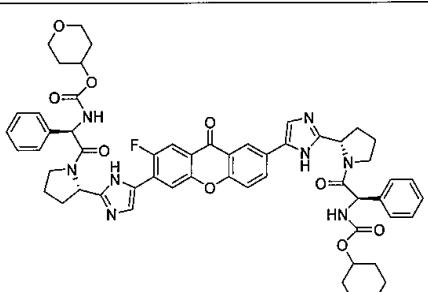
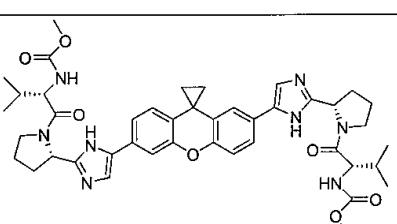
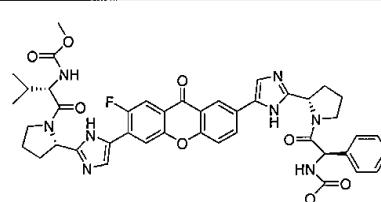
화합물 #	구조	HCV 유전자형 1b 의 억제	MS ($M+H$) ⁺
6		****	767.4
7		****	781.4
8		****	781.4
9		**	667.3
10		****	795.4
11		****	794.4

[1206]

화합물 #	구조	HCV 유전자형 1b 의 억제	MS ($M+H$) ⁺
12		****	781.4
13		****	823.5
14		**	796.4
15		****	815.3
16		****	823.4
17		****	823.4

[1207]

화합물 #	구조	HCV 유전자형 1b 의 억제	MS ($M+H$) ⁺
18		****	815.3
19		****	885.4
20		****	753.3
21		****	885.4
22		****	799.4

화합물 #	구조	HCV 유전자형 1b 의 억제	MS ($M+H$) ⁺
23		****	883.4
24		****	867.3
25		****	1007.4
26		****	793.4
27		****	833.3

[1209]

화합물 #	구조	HCV 유전자형 1b 의 억제	MS ($M+H$) ⁺
28		****	841.4
29		****	801.4
30		****	799.4
31		****	795.4
32		****	819.4
33		****	821.4

[1210]

화합물 #	구조	HCV 유전자형 1b 의 억제	MS ($M+H$) ⁺
34		****	801.3
35		****	853.4
36		****	805.3
37		****	873.2
38		****	785.3
39		****	717.3

화합물 #	구조	HCV 유전자형 1b 의 억제	MS ($M+H$) ⁺
40		****	817.4
41		****	815.4
42		****	843.4
43		****	803.3
44		****	827.4
45		****	787.4

화합물 #	구조	HCV 유전자형 1b 의 억제	MS ($M+H$) ⁺
46		****	797.4
47		****	797.4
48		****	865.4
49		****	815.3
50		****	847.3
51		****	843.4

화합물 #	구조	HCV 유전자형 1b 의 억제	MS ($M+H$) [†]
52		****	899.3
53		****	813.4
54		****	815.4
55		****	765.3
56		****	761.3
57		****	785.5

화합물 #	구조	HCV 유전자형 1b 의 억제	MS ($M+H$) ⁺
58		****	883.3
59		****	841.4
60		****	801.4
61		****	801.3
62		****	833.3
63		****	829.4

화합물 #	구조	HCV 유전자형 1b 의 억제	MS ($M+H$) ⁺
64		****	801.3
65		****	869.3
66		****	857.3
67		****	833.3

[1216]

[1217]

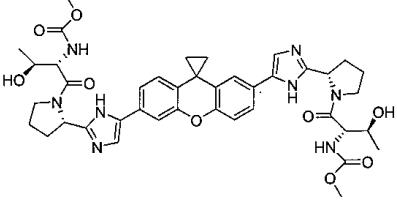
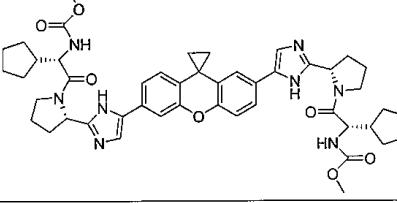
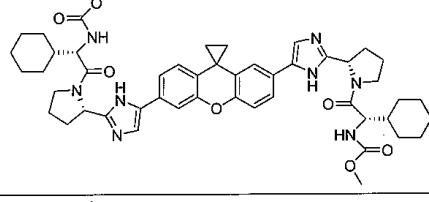
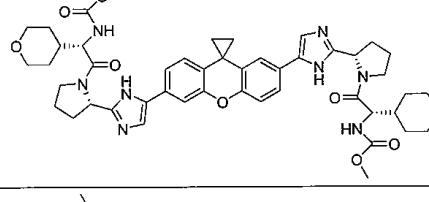
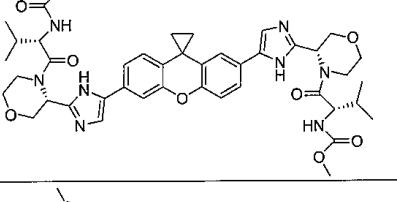
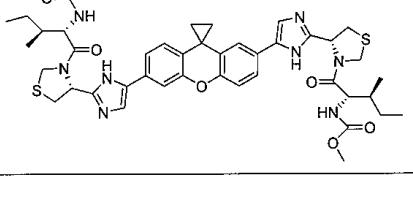
표 2. 추가적인 실시예 화합물

표 2

화합물 #	구조
70	
71	
72	
73	
74	

[1218]

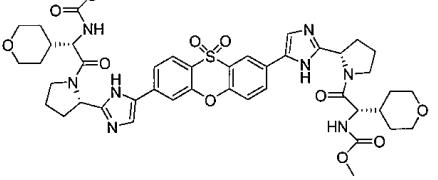
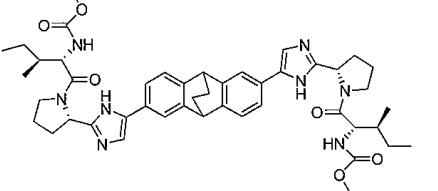
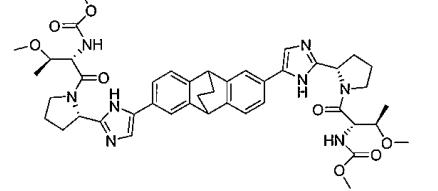
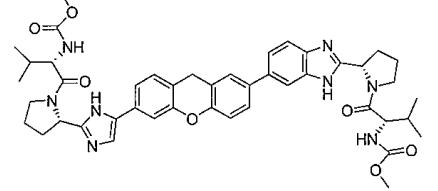
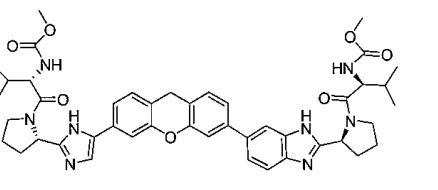
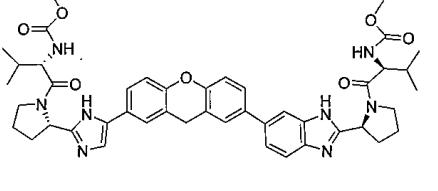
화합물 #	구조
75	
76	
77	
78	
79	
80	

화합물 #	구조
81	
82	
83	
84	
85	
86	

[1220]

화합물 #	구조
87	
88	
89	
90	
91	
92	

[1221]

화합물 #	구조
93	
94	
95	
96	
97	
98	

화합물 #	구조
99	
100	
101	
102	
103	
104	

[1223]

화합물 #	구조
105	
106	
107	
108	
109	
110	

[1224]

화합물 #	구조
111	
112	
113	
114	
115	

[1225]