



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년01월16일

(11) 등록번호 10-1483834

(24) 등록일자 2015년01월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7019420

(22) 출원일자(국제) 2010년12월20일

심사청구일자 2012년07월23일

(85) 번역문제출일자 2012년07월23일

(65) 공개번호 10-2012-0106869

(43) 공개일자 2012년09월26일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/070306

(87) 국제공개번호 WO 2011/076765

국제공개일자 2011년06월30일

(30) 우선권주장

0922520.2 2009년12월23일 영국(GB)

1001204.5 2010년01월26일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

EP1375486 A

US20040147547 A1

전체 청구항 수 : 총 10 항

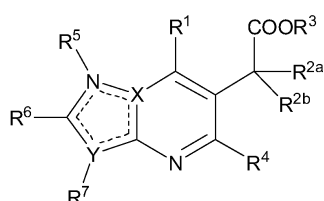
심사관 : 유준석

(54) 발명의 명칭 항바이러스 화합물

(57) 요약

본 발명은 항바이러스 활성, 더욱 구체적으로 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 복제 억제 성질을 갖는 본원에 정의된 하기 화학식 A의 화합물에 관한 것이다. 또한 본 발명은 활성 성분으로서 이러한 화합물의 효과량을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 바이러스 감염, 특히 HIV 감염을 앓는 동물의 치료에 유용한 약제의 제조에 있어서 또는 의약품으로서 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다. 또한 본 발명은 항바이러스성 활성을 갖는 하나 이상의 다른 약물과 선택적으로 조합된 이러한 화합물의 치료량의 투여에 의해 동물에서 바이러스 감염의 치료를 위한 방법에 관한 것이다:

화학식 A



(72) 발명자

**크리스트 프라우케**

벨기에 비-3001 헤베르리 이다란 8

**데비서 제겨**

벨기에 비-3001 헤베르리 코르비크-로세스트라트 108

**마찬드 아르노드**

벨기에 비-3360 코르비크-로 니우스트라트 17

**마찬드 다미엔**

벨기에 비-2000 안트워르프 프란크리클라이 52 박스 3

**보엣 아르누트**

벨기에 비-8550 제베겜 워터몰렌스트라트 25

**드 마에이에르 마크**

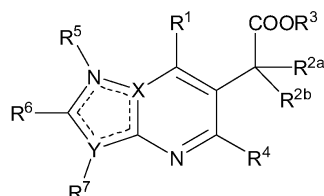
벨기에 비-3054 발비크 오엘 브로우스트라트 24

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 A의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 A



상기 식에서,

각각의 점선은 선택적인 이중 결합을 나타내고, 이때 5개의 점선 중 2개의 점선은 이중 결합을 구성하고 이들 2개의 이중 결합은 인접하지 않고;

X 및 Y 각각은 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 X 및 Y 중 하나 이상은 N이고;

R<sup>1</sup>은 아릴 및 헤테로사이클로부터 선택되고; 이때 상기 아릴 또는 헤테로사이클은 하나 이상의 R<sup>10</sup>으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;

R<sup>2a</sup> 및 R<sup>2b</sup> 중의 어느 하나는 수소이고, 다른 하나는 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐 및 헤테로알키닐로부터 선택되고;

R<sup>3</sup>은 수소이고;

R<sup>4</sup>는 수소 및 알킬로부터 선택되고;

R<sup>5</sup>는 존재하지 않거나 또는 수소 및 알킬로부터 선택되고;

R<sup>6</sup>은 수소, 알킬, 아릴 및 헤테로사이클로부터 선택되고; 이때 상기 알킬, 아릴 및 헤테로사이클은 하나 이상의 독립적으로 선택된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 하이드록실, =O, 할로젠, -SH, =S, 트라이플루오로메틸, -OCF<sub>3</sub>, 사이아노, 나이트로, -C(O)OH 또는 NH<sub>2</sub>로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;

R<sup>7</sup>은 존재하지 않거나 또는 수소, 할로젠, 알킬, 아릴 및 헤테로사이클로부터 선택되고; 이때 상기 알킬, 아릴 및 헤테로사이클은 하나 이상의 독립적으로 선택된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 하이드록실, =O, 할로젠, -SH, =S, 트라이플루오로메틸, -OCF<sub>3</sub>, 사이아노, 나이트로, -C(O)OH 또는 NH<sub>2</sub>로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;

각각의 R<sup>10</sup>은 할로젠, -OR<sup>11</sup>, =O, -SR<sup>11</sup>, =S, -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>13,14</sup>, 트라이플루오로메틸, 나이트로, -NR<sup>13,14</sup>, -NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, 사이아노, -C(O)OR<sup>11</sup>, -C(O)NR<sup>13,14</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 헤테로사이클, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알키닐, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알키닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 및 헤테로사이클-헤테로알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 이때 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 헤테로사이클, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알키닐, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알키닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 및 헤테로사이클-헤테로알키닐은 하나 이상의 독립적으로 선택된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 하이드록실, =O, 할로젠, -SH, =S, 트라이플루오로메틸, -OCF<sub>3</sub>, 사이아노, 나이트로, -C(O)OH 또는 NH<sub>2</sub>

로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;

각각의  $R^{11}$ 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알키닐, 헤테로사이클, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알키닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 및 헤테로사이클-헤테로알키닐로부터 독립적으로 선택되고; 이때 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알키닐, 헤테로사이클, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알키닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 및 헤테로사이클-헤테로알키닐은 하나 이상의 독립적으로 선택된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 하이드록실, =O, 할로젠, -SH, =S, 트라이플루오로메틸, -OCF<sub>3</sub>, 사이아노, 나이트로, -C(O)OH 또는 NH<sub>2</sub>로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;

각각의  $R^{12}$ 은 수소, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알키닐, 헤테로사이클, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알키닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 및 헤테로사이클-헤테로알키닐로부터 독립적으로 선택되고; 이때 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알키닐, 헤테로사이클, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알키닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 및 헤테로사이클-헤테로알키닐은 하나 이상의 독립적으로 선택된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 하이드록실, =O, 할로젠, -SH, =S, 트라이플루오로메틸, -OCF<sub>3</sub>, 사이아노, 나이트로, -C(O)OH 또는 NH<sub>2</sub>로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;

$R^{13}$  및  $R^{14}$  각각은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알키닐, 헤테로사이클, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알키닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 및 헤테로사이클-헤테로알키닐로부터 독립적으로 선택되고; 이때 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알키닐, 헤테로사이클, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알키닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 및 헤테로사이클-헤테로알키닐은 하나 이상의 독립적으로 선택된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 하이드록실, =O, 할로젠, -SH, =S, 트라이플루오로메틸, -OCF<sub>3</sub>, 사이아노, 나이트로, -C(O)OH 또는 NH<sub>2</sub>로 치환되거나 치환되지 않을 수 있거나; 또는  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 은 이들이 부착된 N과 함께 (5-, 6- 또는 7-원) 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 이때 상기 헤테로사이클은 하나 이상의 독립적으로 선택된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 하이드록실, =O, 할로젠, -SH, =S, 트라이플루오로메틸, -OCF<sub>3</sub>, 사이아노, 나이트로, -C(O)OH 또는 NH<sub>2</sub>로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며;

여기서, 헤테로사이클은 하나 이상의 N, O, S 또는 P를 포함하는 3 내지 18개의 원자를 포함하고; 알킬은 C<sub>1-6</sub> 탄화수소이고; 알케닐 및 알키닐은 C<sub>2-6</sub> 탄화수소이고; 헤테로알킬, 헤테로알케닐 및 헤테로알키닐은 각각 하나 이상의 탄소 원자가 O, N 또는 S로 대체된 알킬, 알케닐 및 알키닐을 나타내고; 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알키닐, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알키닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 및 헤테로사이클-헤테로알키닐은 6 내지 20개의 원자를 포함한다.

## 청구항 2

제 1 항에 있어서,

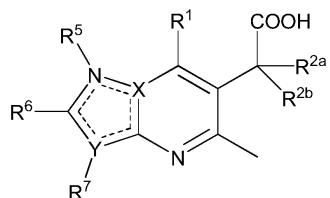
$R^1$ 이 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이때 상기 아릴 또는 헤테로아릴이 하나 이상의  $R^{10}$ 으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 여기서 헤테로아릴은 하나 이상의 N, O, S 또는 P를 포함하는 5 내지 18개의 원자를 포함하는 화합물.

### 청구항 3

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 C-I의 구조를 갖는 화합물:

화학식 C-I



상기 식에서,

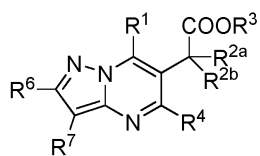
X, Y, 점선, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup> 각각은 제 1 항에 정의된 바와 같다.

### 청구항 4

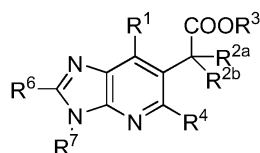
제 1 항에 있어서,

하기 화학식 E-I, E-II, E-III 또는 E-IV로 이루어진 화학식 E의 구조를 갖는 화합물:

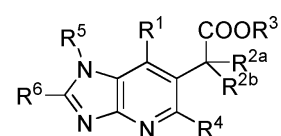
화학식 E-I



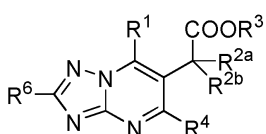
화학식 E-II



화학식 E-III



화학식 E-IV



상기 식에서,

R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup> 각각은 제 1 항에 정의된 바와 같다.

### 청구항 5

제 1 항에 있어서,

하기의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

- 2-(7-((R)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피페리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(7-((S)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피페리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(7-((R)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피롤리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(7-((S)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피롤리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(5-메틸-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(3-브로모-2-tert-부틸-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(5-메틸-2-페닐-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-tert-부틸-7-(3-하이드록시페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(2-나프틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-tert-부틸-7-(1H-인돌-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-tert-부틸-7-(1H-인돌-6-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(7-(벤조퓨란-5-일)-2-tert-부틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(7-(벤조[b]티오펜-5-일)-2-tert-부틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-tert-부틸-7-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-tert-부틸-7-(4-클로로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-tert-부틸-7-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-tert-부틸-7-(4-에틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-tert-부틸-7-(3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]다이옥세핀-7-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-tert-부틸-7-(4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(5-메틸-3-페닐-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(3,7-다이-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-tert-부틸-3,7-다이-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(5-메틸-2-프로필-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-(퓨란-2-일)-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-tert-부틸-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-tert-부틸-7-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(1-메틸인돌린-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(1-메틸-1H-인돌-6-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- 2-(2-tert-부틸-7-(크로만-6-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;

2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-메틸펜탄산;  
 2-(2-tert-부틸-3-클로로-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;  
 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-4-메톡시부탄산;  
 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(4-아이소프로필페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;  
 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(4-트라이플루오로메틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;  
 2-(2-tert-부틸-7-(2,4-다이플루오로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;  
 2-(2-tert-부틸-7-(2-클로로-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;  
 2-(7-(2-아미노-4-메틸페닐)-2-tert-부틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;  
 2-(2-tert-부틸-7-(2-메톡시-4-클로로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;  
 2-(2-tert-부틸-7-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;  
 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(5-퀴놀린)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;  
 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(8-퀴놀린)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;  
 2-(2-tert-부틸-7-(2,4-다이메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;  
 2-(2-tert-부틸-3,5-다이메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;  
 2-(2-tert-부틸-5-메틸-3-페닐-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;  
 2-(2,3,5-트라이메틸-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜탄산;  
 2-(1,2,5-트라이메틸-7-p-톨릴-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜탄산;  
 2-(2-프로필-3,5-다이메틸-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜탄산;  
 2-(2-아이소프로필-3,5-다이메틸-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜타노에이트;  
 2-(2-아이소프로필-5-메틸-7-p-톨릴-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세트산;  
 2-[2-tert-부틸-7-(1,2-다이하이드로아세나프틸렌-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일]아세트산; 또는  
 2-(2-아이소프로필-5-메틸-7-p-톨릴-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산.

#### 청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,  
 의약품으로서 사용하기 위한 화합물.

#### 청구항 7

제 6 항에 있어서,  
 동물에서 HIV(인간 면역 결핍 바이러스) 감염의 예방 또는 치료용 의약품으로서 사용하기 위한 화합물.

#### 청구항 8

제 7 항에 있어서,  
 상기 동물이 인간인 화합물.

#### 청구항 9

활성 성분으로서 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담  
 체와 함께 포함하는, HIV 감염의 예방 또는 치료를 위한 약학 조성물.

#### 청구항 10

제 9 항에 있어서,

항바이러스 활성을 갖는 하나 이상의 다른 화합물을 추가로 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 11

삭제

#### 청구항 12

삭제

#### 청구항 13

삭제

#### 청구항 14

삭제

### 명세서

#### 기술 분야

[0001]

본 발명은 항바이러스 활성, 더욱 구체적으로는 HIV(인간 면역결핍 바이러스) 복제 억제 활성을 갖는 일련의 신규 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물의 제조 방법뿐만 아니라 이러한 합성의 하나 이상의 단계에 유용한 신규 중간체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 활성 성분으로서 이러한 화합물의 효과량을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 의약품으로서 사용하기 위한 화합물 및 약제, 더욱 구체적으로 바이러스 감염, 특히 HIV 감염을 앓는 대상의 치료 또는 예방에 유용한 약제의 제조에서 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 항바이러스 활성을 갖는 하나 이상의 다른 약물과 선택적으로 조합하는, 그러한 화합물의 치료 효과량을 투여함으로써 동물에서 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 방법에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002]

레트로바이러스 지정된 인간 면역 결핍 바이러스(HIV)는 면역 시스템(후천성 면역 결핍증, 이하 AIDS)의 진행성 파괴, 및 중추 신경계 및 말초 신경계의 퇴행을 포함하는 복합 질병의 병인학적 요인이다. HIV의 2개의 유형(HIV-1 및 HIV-2)이 있으며, 후자가 전자보다 덜 치명적인 질병을 야기한다. 레트로바이러스라는 것은, 그것의 유전적 물질이 2개의 단일 RNA 가닥으로 이루어진 RNA(리보핵산)의 형태이다. RNA와 공존하는 것은 역전사 효소(폴리머라제 및 리보뉴클레아제 활성을 가짐), 인테그라제, 프로테아제 및 다른 단백질이다.

[0003]

AIDS 및 유사한 질병의 치료에 효과적인 약품인 HIV 복제의 억제제로서 작용하는 일부 항바이러스 화합물은 당해 분야에 공지되어 있다. HIV-감염 환자의 치료를 위해 승인되고 공지된 약물은 하기 부류 중 하나에 속한다:

[0004]

뉴클레오타이드 역전사 효소(RT) 억제제, 예컨대 비제한적으로, 아지도티미딘(AZT) 및 라미부딘(3TC);

[0005]

뉴클레오타이드 역전사 효소 억제제, 예컨대 비제한적으로, 테노포비르(R-PMPA);

[0006]

비뉴클레오타이드 역전사 효소 억제제, 예컨대 비제한적으로, 네비라핀, 에파비렌즈, 에트라비린 및 레르시비린;

[0007]

프로테아제 억제제, 예컨대 비제한적으로, 넬피나비르, 사퀴나비르, 리토나비르, 아타자비르, 다루나비르 및 암프레나비르;

[0008]

융합 억제제, 예컨대, 엔푸비르타이드;

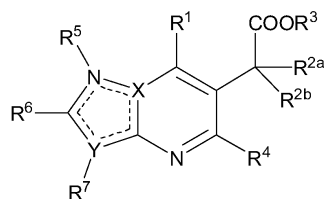
[0009]

CCR5 길항제, 예컨대, 마라비록 및



- [0010] 인터그라제 억제제, 예컨대, 알터그라비르 또는 엘비테그라비르.
- [0011] 인간 면역 결핍 바이러스 유형 1(이하 HIV-1로 나타냄)의 복제는, 문헌[Vandamme et al. in Antiviral Chem. Chemother.(1998) 9:187-203]에 검토된 바와 같이, 다양한 바이러스 표적에 표적화된 강력한 항바이러스 약물의 조합에 의해 감염된 환자에게서 급격하게 감소될 수 있다.
- [0012] 다중-약물 조합 요법은 가장 민감한 시험의 검출 한도 미만으로 바이러스 로드(load)를 줄일 수 있다. 그럼에도, 문헌[Perelson et al. Nature(1997) 387:123-124]에 따라, 낮은 수준의 지속적인 복제가 약물 내성 균주의 발생을 야기하는, 성소의 부위에서 발생하는 것으로 보여졌다. 또한 많은 항바이러스 약품의 선택성이 부작용 및 독성에 대한 그들의 책임을 다소 낮게 만들 수 있다. 또한, HIV는 문헌[Schmit et al. J. Infect. Dis.(1996) 174:962-968]에 따라, 모든 것이 아닐지라도, 대부분의 현재 승인된 항바이러스 약품에 대한 내성을 발생시킬 수 있다. 그것은 급속도로 진화하는 약물 내성과 함께 알려진 약물로 인해 초래된 독성 문제에 대한 HIV의 능력이 항바이러스 약물의 추가 부류의 개발을 필요로 한다는 것을 잘 문서화하였다.
- [0013] 이와 같이, HIV의 강력한 억제제에 대한 당해 분야의 엄중한 요구가 여전히 존재한다. 따라서, 본 발명의 목적은 포유동물, 더욱 구체적으로는 인간에서 레트로바이러스 감염, 특히 렌티바이러스 감염, 더욱 바람직하게는 HIV 감염의 치료를 위해, 단독으로 또는 다른 활성 성분과 조합하여 유용할 수 있는 현존하는 항바이러스 약물보다 바이러스 돌연변이에 더욱 내성이고/이거나 현재 이용가능한 약물에 대한 바이러스 내성에 대해 효과적인 HIV에 대해 활성, 약한 독성, 향상된 안정성(예컨대, 화학적 안정성, 신진대사적 안정성)을 갖는 효능이 있고 약학적으로 활성인 활성 성분의 확인에 의해 이러한 시급한 요구를 만족시키는 것이다. 또한 공지된 약물의 물리화학적 성질뿐만 아니라 그들의 ADME-Tox(투여, 분포, 대사작용, 배설 및 독성학) 성질이 질병의 치료에서 그들의 용도를 제한할 수 있거나 금지할 수 있다는 것은 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있다. 따라서 본 발명의 화합물로 극복할 수 있는 현존 약물의 문제는 나쁜 성질 또는 적합하지 않은 물리화학적 성질 또는 ADTE-Tox 성질, 예컨대 가용성, 로그P, CYP 억제, 간 안정성 및 혈장 안정성으로부터 선택될 수 있고, 특히 본 발명의 화합물의 합성 및 고안이 고려될 수 있다. 또한, 본 발명의 다른 목적은 각각의 개별 화합물보다 바이러스 돌연변이에 대해 향상된 활성 또는 향상된 내성을 갖는 생성되는 약물 조합이 생성되는 방식으로 기존 항바이러스 약물을 보완하는 것이다.
- 발명의 내용**
- [0014] 본 발명은 하나 이상의 상기 언급된 문제가 신규 부류의 화합물에 의해 해결될 수 있는 예상치 못한 발견에 기반한다.
- [0015] 본 발명은 신규한 항바이러스 약품, 특히 항레트로바이러스 약품, 더욱 바람직하게는 항-HIV 화합물을 제공한다. 이러한 화합물은 본원에 추가로 기재된 구조를 갖고, 본 발명자는 그들이 항바이러스 활성, 더욱 구체적으로 HIV에 대한 활성을 갖음을 보여준다. 본 발명은 이러한 화합물이 HIV의 복제를 효과적으로 억제함을 설명한다. 따라서, 이러한 화합물은 동물, 포유동물 및 인간에서 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방, 더욱 구체적으로는 인간에서 HIV의 치료 및/또는 예방을 위해 사용될 수 있는 신규한 강력한 항바이러스 화합물의 유용한 부류를 구성한다.
- [0016] 본 발명은 또한 의약품으로서 이러한 화합물의 용도, 더욱 구체적으로는 항바이러스 약품으로서 이러한 화합물의 용도에 관한 것이고, 바이러스 감염, 바람직하게는 레트로바이러스 감염, 예컨대, 비제한적으로 인간과 같은 대상에 HIV 감염의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한 그들의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 항바이러스 효과량으로 그들을 포함하는 약학 조성물 및 이러한 모든 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0017] 본 발명은 또한, 선택적으로 하나 이상의 다른 항바이러스 약품과 조합되는 하나 이상의 이러한 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써, 인간 또는 동물에서 바이러스 감염, 바람직하게는 레트로바이러스 감염, 예컨대, 비제한적으로 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0018] 본 발명의 일 양상은 하기 화학식 A의 구조를 갖는 신규한 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다:

[0019] [화학식 A]



[0020]

[0021] 상기 식에서,

[0022] 각각의 점선은 선택적인 이중 결합을 나타내고, 이때 5개의 점선 중 2개의 점선은 이중 결합을 구성하고 이들 2개의 이중 결합은 인접하지 않고;

[0023] 각각의 X 및 Y는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 X 및 Y 중 하나 이상은 N이고;

[0024] R<sup>1</sup>은 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐, 아릴, 헤테로사이클, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알킬닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알킬닐, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알킬닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 및 헤테로사이클-헤테로알킬닐로부터 독립적으로 선택되고; 이때 상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐, 아릴, 헤테로사이클, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알킬닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알킬닐, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알킬닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 또는 헤테로사이클-헤테로알킬닐은 하나 이상의 R<sup>10</sup>으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;

[0025] 각의 R<sup>2a</sup> 및 R<sup>2b</sup>는 수소, 사이아노, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알킬닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알킬닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알킬닐, 헤테로사이클, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알킬닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 및 헤테로사이클-헤테로알킬닐로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R<sup>2a</sup> 및 R<sup>2b</sup>는 함께 비닐 또는 비닐알킬을 형성할 수 있고; 상기 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로사이클, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알킬닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알킬닐, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알킬닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 또는 헤테로사이클-헤테로알킬닐은 하나 이상의 독립적으로 선택된 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알킬닐, 하이드록실, =O, 할로젠, -SH, =S, 트라이플루오로메틸, -OCF<sub>3</sub>, 사이아노, 나이트로, -C(O)OH 또는 NH<sub>2</sub>로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;

[0026] R<sup>3</sup>은 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알킬닐, 아릴, 헤테로사이클, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알킬닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알킬닐, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알킬닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 및 헤테로사이클-헤테로알킬닐로부터 독립적으로 선택되고; 이때 상기 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알킬닐, 아릴, 헤테로사이클, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알킬닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알킬닐, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알킬닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 또는 헤테로사이클-헤테로알킬닐은 하나 이상의 독립적으로 선택된 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알킬닐, 하이드록실, =O, 할로젠, -SH, =S, 트라이플루오로메틸, -OCF<sub>3</sub>, 사이아노, 나이트로, -C(O)OH 또는 NH<sub>2</sub>로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;

[0027] R<sup>4</sup>는 수소, 알킬, 알케닐 및 알킬닐로부터 독립적으로 선택되고; 상기 알킬, 알케닐 또는 알킬닐은 하나 이상의 독립적으로 선택된 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알킬닐, 하이드록실, =O, 할로젠, -SH, =S, 트라이플루오로메틸, -OCF<sub>3</sub>, 사이아노, 나이트로, -C(O)OH 또는 NH<sub>2</sub>로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;

[0028] R<sup>5</sup>는 존재하지 않거나 또는 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐 및 헤테로알킬닐로부터 선택되고; 이때 상기 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐 및 헤테로알킬닐은 하나 이상의 독립적으로 선택된 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알킬닐, 하이드록실, =O, 할로젠, -SH, =S, 트

각각의 R<sup>12</sup>는 수소, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알키닐, 헤테로사이클, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알키닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 및 헤테로사이클-헤테로알키닐로부터 독립적으로 선택되고; 이때 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테

로알킬닐, 헤테로사이클, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알키닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 및 헤테로사이클-헤테로알키닐은 하나 이상의 독립적으로 선택된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 하이드록실, =O, 할로젠, -SH, =S, 트라이플루오로메틸, -OCF<sub>3</sub>, 사이아노, 나이트로, -C(O)OH 또는 NH<sub>2</sub>로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;

[0034] 각각의 R<sup>13</sup> 및 R<sup>14</sup>는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알키닐, 헤테로사이클, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알키닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 및 헤테로사이클-헤테로알키닐로부터 독립적으로 선택되고; 이때 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알키닐, 헤테로사이클, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐, 헤테로사이클-알키닐, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-헤테로알케닐 또는 헤테로사이클-헤테로알키닐은 하나 이상의 독립적으로 선택된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 하이드록실, =O, 할로젠, -SH, =S, 트라이플루오로메틸, -OCF<sub>3</sub>, 사이아노, 나이트로, -C(O)OH 또는 NH<sub>2</sub>로 치환되거나 치환되지 않을 수 있거나 또는 R<sup>13</sup> 및 R<sup>14</sup>는 이들이 부착된N과 함께, 하나 이상의 독립적으로 선택된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 하이드록실, =O, 할로젠, -SH, =S, 트라이플루오로메틸, -OCF<sub>3</sub>, 사이아노, 나이트로, -C(O)OH 또는 NH<sub>2</sub>로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 (5-, 6- 또는 7-원) 헤테로사이클을 형성할 수 있다.

[0035] 특정 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 아릴 및 헤테로사이클로부터 선택되고, 또한 더욱 바람직한 실시양태에서는 페닐 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴 또는 페닐은 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 특정 실시양태에서 하나 이상의 R<sup>10</sup>으로 치환된다.

[0036] 또 다른 특정 실시양태에서, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>2b</sup> 중 하나는 수소가 아니다. 또 다른 특정 실시양태에서, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>2b</sup> 중 하나는 수소이고, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>2b</sup> 중 다른 하나는 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐 및 헤테로알키닐로부터 선택된다. 또 다른 특정 실시양태에서, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>2b</sup> 중 하나는 수소이고 R<sup>2a</sup> 및 R<sup>2b</sup> 중 다른 하나는 알킬 및 헤테로알킬로부터 선택된다.

[0037] 또 다른 특정 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 H이다.

[0038] 또 다른 특정 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 수소 및 알킬로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 메틸이다.

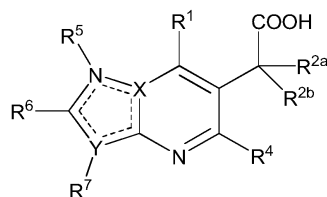
[0039] 또 다른 특정 실시양태에서, R<sup>5</sup>은 존재하지 않거나 또는 수소 및 알킬로부터 선택된다.

[0040] 또 다른 특정 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 수소, 알킬, 아릴 및 헤테로사이클로부터 선택되고, 상기 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0041] 또 다른 특정 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 존재하지 않거나 또는 수소, 할로젠, 알킬, 아릴 및 헤테로사이클로부터 선택되고, 상기 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0042] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 B의 구조를 갖는다:

[0043] [화학식 B]



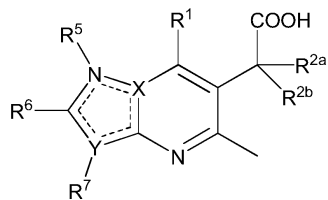
[0044]

[0045] 상기 식에서,

[0046] 각각의 X, Y, 점선, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 화학식 A 및 본원의 실시양태에 기술된 바와 같다.

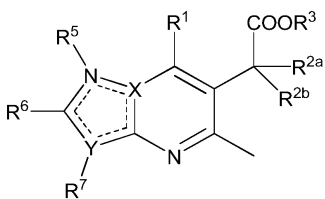
[0047] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 C-I 또는 C-II의 구조를 갖는다:

[0048] [화학식 C-I]



[0049]

[0050] [화학식 C-II]



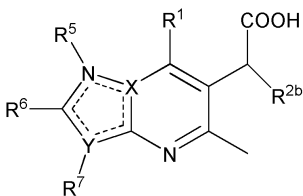
[0051]

[0052] 상기 식에서,

[0053] 각각의 X, Y, 점선, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 화학식 A 및 본원의 실시양태에 기술된 바와 같다.

[0054] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 D의 구조를 갖는다:

[0055] [화학식 D]



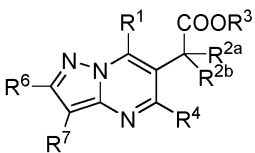
[0056]

[0057] 상기 식에서,

[0058] 각각의 X, Y, 점선, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 화학식 A 및 본원의 실시양태에 기술된 바와 같다.

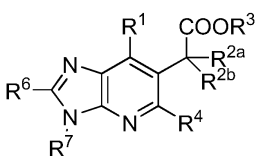
[0059] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 E-I, E-II, E-III 및 E-IV로 이루어진 화학식 E의 구조를 갖는다:

[0060] [화학식 E-I]



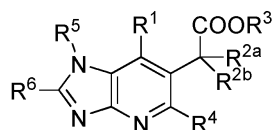
[0061]

[0062] [화학식 E-II]



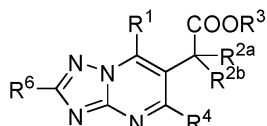
[0063]

[0064] [화학식 E-III]



[0065]

[0066] [화학식 E-IV]



[0067]

[0068] 상기 식에서,

[0069] 각각의  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 은 화학식 A 및 본원의 실시양태에 기술된 바와 같다.

[0070] 본 양상의 특정 실시양태는 청구항에 기재되어 있고, 본 발명의 화합물의 아형에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 용어, "알킬", "알케닐" 또는 "알킬닐"은 그들의 환형 또는 비환형 아군(예컨대 비환형 알킬 또는 알킬을 위한 사이클로알킬)를 나타내기 위해 제한될 수 있다.

[0071] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물을 하기 목록 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다:

[0072] 에틸 2-(7-((R)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피페리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0073] 에틸 2-(7-((S)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피페리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0074] 에틸 2-(7-((R)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피롤리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0075] 에틸 2-(7-((S)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피롤리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0076] 메틸 2-(5-메틸-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0077] 메틸 2-(5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0078] 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0079] 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0080] 메틸 2-(5-메틸-2-페닐-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0081] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(3-하이드록시페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0082] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2-나프틸)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0083] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(1H-인돌-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0084] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(1H-인돌-6-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0085] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(1-벤조퓨란-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0086] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(1-벤조티오펜-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0087] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0088] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(4-클로로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0089] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0090] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(4-에틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;

[0091] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]다이옥세핀-7-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;



- [0092] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2-(7-(4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0093] 에틸 2-(3-브로모-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0094] 에틸 2-(5-메틸-3-페닐-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0095] 에틸 2-(5-메틸-3,7-다이-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0096] 메틸 2-(3-브로모-2-tert-부틸-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0097] 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-3,7-다이-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0098] 메틸 2-(5-메틸-2-프로필-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0099] 메틸 2-(2-(퓨란-2-일)-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0100] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0101] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0102] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-6,6,6-트라이플루오로헥사노에이트;
- [0103] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-페닐프로파노에이트;
- [0104] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(1-메틸인돌-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-페닐프로파노에이트;
- [0105] 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(1-메틸인돌린-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0106] 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(1-메틸-1H-인돌-6-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0107] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(크로만-6-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0108] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-메틸펜타노에이트;
- [0109] 메틸 2-(2-tert-부틸-3-클로로-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0110] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-4-메톡시부타노에이트;
- [0111] 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(4-아이소프로필페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0112] 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(4-트라이플루오로메틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0113] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2,4-다이하이드로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0114] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2-클로로-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0115] 메틸 2-(7-(2-아미노-4-메틸페닐)-2-tert-부틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0116] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2-메톡시-4-클로로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0117] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0118] 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(5-퀴놀린)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0119] 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(8-퀴놀린)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0120] 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2,4-다이하이드로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0121] 메틸 2-(2-tert-부틸-3,5-다이하이드로-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0122] 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-3-페닐-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0123] 메틸 2-(2,3,5-트라이메틸-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)아세테이트;
- [0124] 메틸 2-(2,3,5-트라이메틸-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜타노에이트;
- [0125] 에틸 2-(1,2,5-트라이메틸-7-p-톨릴-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜타노에이트;
- [0126] 에틸 2-(3,5-다이하이드로-2-프로필-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜타노에이트;

- [0127] 에틸 2-(3,5-다이메틸-2-아이소프로필-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜타노에이트;
- [0128] 2-(7-((R)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피페리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0129] 2-(7-((S)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피페리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0130] 2-(7-((R)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피롤리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0131] 2-(7-((S)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피롤리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0132] 2-(5-메틸-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0133] 2-(5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0134] 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0135] 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0136] 2-(3-브로모-2-tert-부틸-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0137] 2-(5-메틸-2-페닐-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0138] 2-(2-tert-부틸-7-(3-하이드록시페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0139] 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(2-나프틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0140] 2-(2-tert-부틸-7-(1H-인돌-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0141] 2-(2-tert-부틸-7-(1H-인돌-6-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0142] 2-(7-(벤조퓨란-5-일)-2-tert-부틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0143] 2-(7-(벤조[b]티오펜-5-일)-2-tert-부틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0144] 2-(2-tert-부틸-7-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0145] 2-(2-tert-부틸-7-(4-클로로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0146] 2-(2-tert-부틸-7-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0147] 2-(2-tert-부틸-7-(4-에틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0148] 2-(2-tert-부틸-7-(3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]다이옥세핀-7-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0149] 2-(2-tert-부틸-7-(4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0150] 2-(5-메틸-3-페닐-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0151] 2-(3,7-다이-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0152] 2-(2-tert-부틸-3,7-다이-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0153] 2-(5-메틸-2-프로필-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0154] 2-(2-(퓨란-2-일)-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0155] 2-(2-tert-부틸-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0156] 2-(2-tert-부틸-7-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0157] 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-6,6,6-트라이플루오로헥산산;
- [0158] 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-페닐프로판산;
- [0159] 2-(2-tert-부틸-7-(1H-인돌-6-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0160] 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(1-메틸인돌린-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;



- [0161] 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(1-메틸-1H-인돌-6-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0162] 2-(2-tert-부틸-7-(크로만-6-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0163] 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-메틸펜탄산;
- [0164] 2-(2-tert-부틸-3-클로로-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0165] 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-4-메톡시부탄산;
- [0166] 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(4-아이소프로필페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0167] 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(4-트라이플루오로메틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0168] 2-(2-tert-부틸-7-(2,4-다이플루오로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0169] 2-(2-tert-부틸-7-(2-클로로-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0170] 2-(7-(2-아미노-4-메틸페닐)-2-tert-부틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0171] 2-(2-tert-부틸-7-(2-메톡시-4-클로로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0172] 2-(2-tert-부틸-7-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0173] 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(5-퀴놀린)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0174] 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(8-퀴놀린)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0175] 2-(2-tert-부틸-7-(2,4-다이메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0176] 2-(2-tert-부틸-3,5-다이메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0177] 2-(2-tert-부틸-5-메틸-3-페닐-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0178] 2-(2,3,5-트라이메틸-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜탄산;
- [0179] 2-(1,2,5-트라이메틸-7-p-톨릴-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜탄산;
- [0180] 2-(2-프로필-3,5-다이메틸-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜탄산;
- [0181] 2-(2-아이소프로필-3,5-다이메틸-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜타노에이트;
- [0182] 메틸 2-(2-아이소프로필-5-메틸-7-p-톨릴-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세트레이트;
- [0183] 2-(2-아이소프로필-5-메틸-7-p-톨릴-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세트산;
- [0184] 메틸 2-[2-tert-부틸-7-(1,2-다이하이드로아세나프틸렌-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일]아세트레이트;
- [0185] 2-[2-tert-부틸-7-(1,2-다이하이드로아세나프틸렌-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일]아세트산;
- [0186] 메틸 2-[2-tert-부틸-7-(2-메톡시-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일]아세트레이트;
- [0187] 2-[2-tert-부틸-7-(2-메톡시-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일]아세트산;
- [0188] 2-[2-tert-부틸-7-(2-하이드록시-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일]아세트산;
- [0189] 메틸 2-(2-아이소프로필-5-메틸-7-p-톨릴-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트;
- [0190] 2-(2-아이소프로필-5-메틸-7-p-톨릴-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산;
- [0191] 에틸 2-(2-벤질-5-메틸-7-p-톨릴-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트; 및
- [0192] 에틸 2-(2-벤질-5-메틸-7-p-톨릴-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트.
- [0193] 제 2 양상에 따라, 본 발명은 약제 또는 의약품으로서 사용하기 위한 더욱 바람직하게는 항바이러스 약제로서 사용하기 위한, 및 대상(동물, 포유동물 또는 인간)에서 바이러스 감염의 예방 또는 치료용에서의 용도를 위한 본원에 기재된 화합물(더욱 바람직하게는 화학식 A, B, C, D 및 E, 이의 실시양태 및 본원의 청구항)에 관한 것이다.
- [0194] 본 발명은 또한 항바이러스 화합물로서, 더욱 구체적으로는 레트로바이러스에 대한 활성 화합물로서, 더욱 구체

적으로는 HIV에 대한 활성 화합물로서, 화학식 A, B, C, D 및 E의 화합물의 용도, 이의 실시양태 및 청구항에 관한 것이다. 본 발명은 또한 약제의 제조를 위한, 또는 약학적으로 활성 성분으로서, 구체적으로 바이러스 복제 억제제로서, 예를 들어, 통상적으로 인간, 포유동물 및 동물에서 바이러스 감염의 예방 및/또는 치료를 위한 항바이러스 활성을 갖는 약제 또는 약학 조성물의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 활성 성분으로서, 바람직하게는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체와의 혼합물로서 본 발명의 화합물의 치료 효과량을 이러한 치료를 필요로 하는 동물에게 투여함을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물을 비롯한 동물에서 바이러스 감염, 바람직하게는 레트로바이러스 감염의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.

[0195] 본 발명의 또 다른 양상은 또한 본원의 화학식 및 청구항의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 또한 본원에 기재된 제조 방법에 사용된 중간체는 본 발명의 양상이다.

[0196] 일 실시양태는 하기 단계를 포함하는 본 발명에 따른 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0197] 치환되거나 치환되지 않은 3-아미노 피라졸 또는 3-아미노 1,2,4-트리아졸 및 2-치환된 숙시네이트 유도체로부터 치환되거나 치환되지 않은 알킬 2-(7-하이드록시피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트 유도체 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬 2-(7-하이드록시[1,2,4]트리아자올로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트를 제조하는 단계;

[0198] 이전 중간체로부터 7-하이드록시 기를 할로젠, 예컨대 클로로, 브로모 또는 요오도로 전환하는 단계;

[0199] 선택적으로, 친핵성 치환을 통해  $R^{2a}$ -이탈기 및/또는  $R^{2b}$ -이탈기의 구조를 갖는 화합물과 이전 단계에서 수득된 화합물을 반응시키는 단계;

[0200] 목적 화합물을 수득하기 위해 적합한 화학 약품으로 특정 방식(아미노화, 알킬화, 아릴화)으로 이전에 수득된 화합물로부터의 7-할로젠 원자를 치환하는 단계;

[0201] 목적 자유 카복실산 유도체를 수득하기 위해 이전 단계에서 수득된 에스터 화합물을 가수분해하는 단계.

[0202] 다르게는, 화합물의 제조 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0203] 치환되거나 치환되지 않은 1-(5-아미노-1H-이미다졸-4-일)케톤 또는 1-(4-아미노-1H-이미다졸-5-일)케톤 중 치환되거나 치환되지 않은 5-아미노-1H-이미다졸-4-카보니트릴 또는 4-아미노-1H-이미다졸-5-카보니트릴 유도체를 전환하는 단계;

[0204] 50℃ 내지 200℃에서 극성 비양자성 용매 중 트라이메틸 클로로실란의 존재 하에 화학식  $R^4C(O)CH_2CH_2COOR^3$  또는  $R^4C(O)CH_2CR^{2a,2b}COOR^3$ 의 화합물로 이전에 수득된 중간체와 반응하는 단계;

[0205] 선택적으로, 친핵성 치환을 통해 화학식  $R^{2a}$ -이탈기 및/또는  $R^{2b}$ -이탈기의 화합물을 이전 단계에서 수득된 화합물과 반응시키는 단계;

[0206] 목적 자유 카복실산 유도체를 수득하기 위해 이전 단계에서 수득된 에스터 화합물을 가수분해하는 단계.

[0207] 본 발명의 또 다른 양상은 본원의 화학식, 이의 실시양태, 청구항에 따른 본 발명의 화합물을 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물 및 바이러스 감염, 바람직하게는 레트로바이러스 감염을 앓는 대상의 치료에 유용한 약물로서 이러한 유도체의 용도에 관한 것이고, 상기 활성 성분은 바람직하게는 약 0.1 내지 100 중량%의 농도로 존재한다.

[0208] 본 발명은 또한 (a) 하나 이상의 (본원의 화학식 및 청구항의) 본 발명의 화합물, 및 (b) 대상에서 바이러스 감염에 대해 상승 효과를 제공할 수 있는 각각의 비율의 생물학적 활성제로서 하나 이상의 바이러스 억제제를, 예를 들어 바이러스 감염 치료에서 동시에, 개별적으로 또는 연속적으로 사용할 수 있는 조합된 제제의 형태로 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 이 실시양태의 골격 내에, 치료적 활성 성분 (b)로서 사용된 바이러스 효소 억제제는 당해 분야에 이미 공지된 분류에 속할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물을 하기 화합물과 조합될 수 있다:

[0209] 뉴클레오시드 역전사 효소(RT) 억제제, 예컨대, 비제한적으로 아지도티미딘(AZT) 및 라미부딘(3TC),

[0210] 뉴클레오타이드 역전사 효소 억제제, 예컨대, 비제한적으로 테노포비르(R-PMPA),

- [0211] 비뉴클레오시드 역전사 효소 억제제, 예컨대, 비제한적으로, 네비라핀, 에파비렌즈, 에트라비린 및 레르시비린,
- [0212] 프로테아제 억제제, 예컨대, 비제한적으로, 넬피나비르, 사퀴나비르, 리토나비르, 아타자나비르, 다루나비르 및 암프레나비르,
- [0213] 융합 억제제, 예컨대, 엔푸비르티드,
- [0214] CCR5 길항제, 예컨대, 마라비록, 또는
- [0215] 인터그라제 억제제, 예컨대 랄티그라비르 또는 엘비터그라비르.
- [0216] 더욱 통상적으로, 본 발명은 생물학적 활성을 갖는 약품 또는 진단 약품으로서 유용한 본원의 청구항, 실시양태, 화학식의 화합물에 관한 것이다. 본 발명에 대해 언급된 임의의 용도는 비의학적 용도, 비치료적 용도, 비진단적 용도 또는 독점적인 시험관 내 용도 또는 동물로부터 떨어진 세포에 관한 용도로 제한될 수 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0217] 본 발명은 특정 실시양태에 관해 기술될 수 있지만 그것에 제한되지 않는다.
- [0218] 본원에서 사용된 용어 "포함하는"는 이후 열거된 의미를 한정하는 것으로 해석해서는 안 되고, 이는 다른 요소 또는 단계를 제외하지 않는다.
- [0219] 본 명세서를 통해 언급된 "일 실시양태" 또는 "하나의 실시양태"는 실시양태와 관련되어 기재된 특정 특징, 구조 또는 성질이 본 발명의 하나 이상의 실시양태에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서를 통해 다양한 곳에서서의 어구 "일 실시양태" 또는 "하나의 실시양태"의 출현은 모두 동일한 실시양태를 나타낼 필요는 없지만, 나타낼 수 있다. 또한, 특정 특징, 구조 또는 성질은 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있고, 하나 이상의 실시양태에서, 본 개시내용으로부터 당해 분야의 숙련자에게 분명할 수 있다. 본원에 사용된 단수 형태는 별도로 문맥상에서 분명하게 지적하지 않는 한, 복수의 의미를 포함한다.
- [0220] 유사하게 본 발명의 예시적인 실시양태의 설명에서, 본 발명의 다양한 특징은 본원을 간소화하고 하나 이상의 다양한 독창적인 양상의 이해에 도움이 되는 목적을 위해 때때로 단일 실시양태, 도면 또는 이의 설명에서 함께 그룹화된다.
- [0221] 각각의 하기 정의에서, 탄소 원자의 수는 통상적으로 치환기 또는 연결기에 최적으로 존재하는 탄소 원자의 최대 수를 나타내고, 본원에서 달리 표시되지 않으면, 탄소 원자의 수는 특정 치환기 또는 연결기를 위한 탄소 원자의 최적의 최대 수를 나타낸다.
- [0222] 본원에 사용된 용어 "이탈기" 또는 "LG"는 염기 또는 산성 조건에서 친핵체에 의해 대체되거나, 절단되거나, 또는 가수분해되기 쉬운 화학적인 기를 의미한다. 특정 실시양태에서, 이탈기는 할로젠 원자(예컨대, Cl, Br, I) 및 설포네이트(예컨대, 메실레이트, 토실레이트, 트라이플레이트)로부터 선택된다.
- [0223] 용어 "보호기"는 전체로서 화합물의 성질 또는 작용기의 성질을 막거나 변경하는 화합물의 잔기를 나타낸다. 보호기의 화학적인 하부구조는 광범위하게 변한다. 보호기의 일 작용은 모 약물 물질의 합성에서 중간체로서 역할을 한다. 화학적인 보호기 및 보호/탈보호의 전략은 당해 분야에 널리 공지되어 있다(문헌["Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene(John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991.) 참조). 보호기는 목적 화학 반응의 효과, 예컨대 정연하고 계획된 방식으로 화학 결합을 제조하고 파괴하는 것을 돕기 위한 특정 작용기의 반응성을 막기 위해 종종 사용된다. 화합물의 작용기의 보호는 보호된 작용기의 반응성, 예컨대, 극성, 친유성(소수성) 및 통상적인 분석 도구에 의해 측정될 수 있는 다른 성질 이외의 다른 물리적 성질을 변형시킨다. 화학적으로 보호된 중간체는 그들 스스로 생물학적 활성 또는 비활성일 수 있다. 보호된 화합물은 또한 변형되거나, 일부 경우에 최적화된 시험관 내 및 생체 내 성질, 예컨대 세포막을 통한 통과 및 효소적 퇴보 또는 격리에 대한 내성을 나타낼 수 있다. 이러한 역할에서, 의도된 치료 효과로 보호된 화합물은 전구약물로서 나타낼 수 있다. 보호기의 또 다른 기능은 모 약물을 전구약물로 전환하는 것이고, 이에 의해 모 약물은 생체 내에서 전구약물의 전환시 방출된다. 활성 전구약물이 모 약물보다 더욱 효율적으로 흡수될 수 있기 때문에, 전구약물은 모 약물보다 생체 내에 더욱 큰 효능을 가질 수 있다. 보호기는 화학 중간체의 경우에 시험관 내, 또는 전구약물의 경우 생체 내에서 제거된다. 비록 통상적으로 생성물이 약리적으로 무해할 경우 더욱 바람직하지만, 화학 중간체를 사용하여 탈보호 후 생성된 생성물, 예컨대 알코올이 생리학적으로 허용가능

하다는 것은 특히 중요하지는 않다.

[0224] 본원에 사용된 용어 "하이드로카빌", " $C_{1-18}$  하이드로카빌", "하이드로카빌 기" 또는 " $C_{1-18}$  하이드로카빌 기"는  $C_1$ - $C_{18}$  1차, 2차, 3차, 포화되지 않거나 포화되지 않은, 비방향족, 비환형 또는 환형, 탄화수소 및 이들의 조합물을 나타낸다. 따라서, 이 용어는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 사이클로알키닐을 포함한다.

[0225] 선택적으로 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고, 상기 헤테로원자는 본원에 사용된 바와 같이 O, S 및 N으로 이루어진 원자로부터 선택되는 용어 "헤테로하이드로카빌", "헤테로  $C_{1-18}$  하이드로카빌", "헤테로하이드로카빌 기", "헤테로  $C_{1-18}$  하이드로카빌 기" 또는 "하이드로카빌 기"는 하나 이상의 탄소 원자가 산소, 질소 또는 황 원자에 의해 치환되는 하이드로카보닐 기를 나타내고, 따라서 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐 및 비방향족 헤테로사이클을 포함한다. 따라서 이 용어는 예로서 특히 알콕시, 알케닐옥시,  $C_w$ 알킬-O- $C_{18-w}$ 알킬,  $C_w$ 알케닐-O-알킬,  $C_w$ 알킬-NH- $C_{18-w}$ 알케닐을 포함하고, 이때 w는 1 내지 18의 임의의 수로부터 선택된다.

[0226] 본원에 사용된 용어 "알킬" 또는 " $C_{1-18}$  알킬"은 포화되지 않은 부위가 없는  $C_1$ - $C_{18}$  1차, 2차 또는 3차, 선형 또는 환형, 분지형 또는 직쇄형 탄화수소를 의미한다. 예는 메틸, 에틸, 1-프로필(n-프로필), 2-프로필(iPr), 1-부틸, 2-메틸-1-프로필(i-Bu), 2-부틸(s-Bu), 2-다이메틸-2-프로필(t-Bu), 1-펜틸(n-펜틸), 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 사이클로프로필에틸렌, 메틸사이클로프로필렌, 2,3-다이메틸-2-부틸, 3,3-다이메틸-2-부틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실, n-도데실, n-트라이데실, n-테트라데실, n-펜타데실, n-헥사데실, n-헵타데실, n-옥타데실, n-노나데실, n-아이코실, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥시이다. 특정 실시양태에서, 용어 "알킬"은  $C_{1-12}$  탄화수소, 또한 더욱 구체적으로 상기 추가로 정의된 바와 같은  $C_{1-6}$  탄화수소를 의미한다.

[0227] 본원에 사용된 용어 "비환형 알킬"은 포화되지 않은 부위가 없는  $C_1$ - $C_{18}$  1차, 2차 또는 3차, 선형, 분지형 또는 직쇄형 탄화수소를 의미한다. 예는 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필(iPr), 1-부틸, 2-메틸-1-프로필(i-Bu), 2-부틸(s-Bu), 2-메틸-2-프로필(t-Bu), 1-펜틸(n-펜틸), 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-다이메틸-2-부틸, 3,3-다이메틸-2-부틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실, n-도데실, n-트라이데실, n-테트라데실, n-펜타데실, n-헥사데실, n-헵타데실, n-옥타데실, n-노나데실 및 n-아이코실이다.

[0228] 본원에 사용된 용어 "사이클로알킬" 또는 " $C_{3-18}$  사이클로알킬"은 달리 명시하지 않는 한, 3 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 포화된 탄화수소 1가 라디칼, 예컨대  $C_{3-10}$  단환 또는  $C_{7-18}$  다환 포화된 탄화수소, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로프로필에틸렌, 메틸사이클로프로필렌, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로옥틸메틸렌, 노보닐, 펜킬, 트라이메틸트라이사이클로헵틸, 데칼리닐, 아다만틸 등을 의미한다.

[0229] 본원에 사용된 용어 "알케닐" 또는 " $C_{2-18}$ 알케닐"은 포화되지 않은 하나 이상의 부위(통상적으로 1 내지 3, 바람직하게는 1), 즉 탄소-탄소,  $sp^2$  이중 결합을 갖는  $C_2$ - $C_{18}$  1차, 2차 또는 3차, 선형 또는 환형, 분지형 또는 직쇄형 탄화수소이다. 예를 들어, 비제한적으로 에틸렌 또는 비닐( $-CH=CH_2$ ), 알릴( $-CH_2CH=CH_2$ ), 사이클로펜테닐( $-C_5H_7$ ), 사이클로헥세닐( $-C_6H_9$ ), 사이클로펜테닐프로필렌, 메틸사이클로헥세닐렌 및 5-헥세닐( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$ )을 포함한다. 이중 결합은 시스 또는 트랜스 배열일 수 있다. 특정 실시양태에서, 용어 "알케닐"은  $C_{1-12}$  탄화수소, 또한 더욱 구체적으로는 상기 추가로 기재된 바와 같은  $C_{1-6}$  탄화수소를 나타낸다.

[0230] 본원에 사용된 용어 "비환형 알케닐"은 포화되지 않은 하나 이상의 부위(통상적으로 1 내지 3, 바람직하게는 1), 즉 탄소-탄소,  $sp^2$  이중 결합을 갖는  $C_2$ - $C_{18}$  1차, 2차 또는 3차, 선형, 분지형 또는 직쇄형 탄화수소를 나타낸다. 예는 비제한적으로, 에틸렌 또는 비닐( $-CH=CH_2$ ), 알릴( $-CH_2CH=CH_2$ ) 및 5-헥세닐( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$ )을 포함한다. 이중 결합은 시스 또는 트랜스 배열일 수 있다.

- [0231] 본원에 사용된 용어 "사이클로알케닐"은 포화되지 않은 하나 이상의 부위(통상적으로 1 내지 3, 바람직하게는 1), 즉 탄소-탄소,  $sp^2$  이중 결합을 갖고 4 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 비방향족 탄화수소 라디칼, 예컨대  $C_{4-10}$  단환 또는  $C_{7-18}$  다환 탄화수소를 나타낸다. 예는 비제한적으로, 사이클로펜테닐( $-C_5H_7$ ), 사이클로펜테닐프로필렌, 메틸사이클로헥세닐렌 및 사이클로헥세닐( $-C_6H_9$ )을 포함한다. 이중 결합은 시스 또는 트랜스 배열일 수 있다.
- [0232] 본원에 사용된 용어 "알키닐" 또는 " $C_{2-18}$ 알키닐"은 포화되지 않은 하나 이상의 부위(통상적으로 1 내지 3, 바람직하게는 1), 즉 탄소-탄소,  $sp^2$  이중 결합을 갖는  $C_2-C_{18}$  1차, 2차, 3차, 선형 또는 환형, 분지형 또는 직쇄형 탄화수소를 나타낸다. 예는 비제한적으로 에티닐( $-C\equiv CH$ ), 3-에틸-사이클로헥트-1-이닐렌, 4-사이클로헥트-1-인-메틸렌 및 1-프로피닐(프로파길,  $-CH_2C\equiv CH$ )을 포함한다. 특정 실시양태에서, 용어 "알케닐"은  $C_{1-12}$  탄화수소, 또한 더욱 구체적으로 상기 본원에 추가로 정의된 바와 같은  $C_{1-6}$  탄화수소를 나타낸다.
- [0233] 본원에 사용된 용어 "비환형식 알키닐"은 포화되지 않은 하나 이상의 부위(통상적으로 1 내지 3, 바람직하게는 1), 즉 탄소-탄소,  $sp$  삼중 결합을 갖는  $C_2-C_{18}$  1차, 2차 또는 3차, 선형, 분지형 또는 직쇄형 탄화수소를 나타낸다. 예는 비제한적으로 에티닐( $-C\equiv CH$ ) 및 1-프로피닐(프로파길,  $-CH_2C\equiv CH$ )을 포함한다.
- [0234] 본원에 사용된 용어 "사이클로알키닐"은 포화되지 않은 하나 이상의 부위(통상적으로 1 내지 3, 바람직하게는 1), 즉 탄소-탄소,  $sp$  삼중 결합을 갖고,  $C_{5-10}$  단환 또는  $C_{7-18}$  다환 탄화수소로 이루어지거나 이를 포함하는, 5 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 비방향족 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 예는 비제한적으로 사이클로헥트-1-인, 3-에틸-사이클로헥트-1-이닐렌, 4-사이클로헥트-1-인-메틸렌 및 에틸렌-사이클로헥트-1-인을 포함한다.
- [0235] 본원에 사용된 용어 "알킬렌"은 1 내지 18개의 탄소 원자(더욱 구체적으로  $C_{1-12}$  또는  $C_{1-6}$  탄소 원자), 및 모 알칸의 동일하거나 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 포화, 분지형 또는 직쇄형 탄화수소 라디칼을 각각 나타낸다. 전형적으로 알킬렌 라디칼은 비제한적으로 메틸렌( $-CH_2-$ ), 1,2-에틸렌( $-CH_2CH_2-$ ), 1,3-프로필렌( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), 1,4-부틸렌( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 등을 포함한다.
- [0236] 본원에 사용된 용어 "알케닐렌"은 포화되지 않은 하나 이상의 부위(통상적으로 1 내지 3, 바람직하게는 1), 즉 탄소-탄소,  $sp^2$  이중 결합을 갖는 2 내지 18개의 탄소 원자(더욱 구체적으로  $C_{2-12}$  또는  $C_{2-6}$  탄소 원자), 및 모 알켄의 동일하거나 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 분지형 또는 직쇄형 탄화수소 라디칼을 각각 나타낸다.
- [0237] 본원에 사용된 용어 "알키닐렌"은 포화되지 않은 하나 이상의 부위(통상적으로 1 내지 3, 바람직하게는 1), 즉 탄소-탄소,  $sp$  삼중 결합을 갖는 2 내지 18개의 탄소 원자(더욱 구체적으로  $C_{2-12}$  또는  $C_{2-6}$  탄소 원자), 및 모 알킨의 동일하거나 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 분지형 또는 직쇄형 탄화수소 라디칼을 각각 나타낸다.
- [0238] 본원에 사용된 용어 "헤테로알킬"은 비환형 알킬을 나타내고, 이때 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 또는 황 원자에 의해 대체된다.
- [0239] 본원에 사용된 용어 "헤테로알케닐"은 비환형 알케닐이고, 이때 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 또는 황 원자에 의해 대체된다.
- [0240] 본원에 사용된 용어 "헤테로알키닐"은 비환형 알키닐이고, 이때 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 또는 황 원자에 의해 대체된다.
- [0241] 본원에 사용된 용어 "헤테로알킬렌"은 알킬렌이고, 이때 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 또는 황 원자에 의해 대체된다.
- [0242] 본원에 사용된 용어 "헤테로알케닐렌"은 알케닐렌이고, 이때 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 또는 황 원자에 의해 대체된다.
- [0243] 본원에 사용된 용어 "헤테로알키닐렌"은 알키닐렌이고, 이때 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 또는 황 원자에 의해 대체된다.
- [0244] 본 발명에 사용된 용어 "아릴"은 모 방향족 고리 시스템의 탄소 원자로부터 수소의 제거에 의해 유도된 6 내지



20개의 탄소 원자의 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. "모 방향족 고리 시스템"은 하나 이상의 고리가 방향족인 단환 방향족 고리 시스템 또는 이환 또는 삼환 고리 시스템을 의미한다. 전형적인 아릴 기는 비제한적으로 1, 2 또는 3개의 고리를 함께 융합하고, 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐, 2,3-다이하이드로-1H-인텐 등으로부터 유도된 라디칼을 포함한다. 페닐은 아릴 기의 구체적인 예이다.

[0245] 본원에 사용된 용어 "아릴알킬" 또는 "아릴알킬-"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp<sup>3</sup> 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 아릴 라디칼로 대체되는 비환형 알킬 라디칼을 나타낸다. 전형적으로 아릴알킬 기는 비제한적으로 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에틸 등을 포함한다. 아릴알킬 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 아릴알킬 기의 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 아릴 잔기는 6 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0246] 본원에 사용된 용어 "아릴알케닐" 또는 "아릴알케닐-"은 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 아릴 라디칼로 대체되는 비환형 알케닐 라디칼을 나타낸다. 아릴알케닐 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 아릴알케닐 기의 알케닐 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 아릴 잔기는 6 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0247] 본원에 사용된 용어 "아릴알킬닐" 또는 "아릴알킬닐-"은 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 아릴 라디칼로 대체되는 비환형 알킬닐 라디칼을 나타낸다. 아릴알킬닐 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 아릴알킬닐 기의 알킬닐 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 아릴 잔기는 6 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0248] 본원에 사용된 용어 "아릴헤테로알킬" 또는 "아릴헤테로알킬-"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp<sup>3</sup> 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 아릴 라디칼로 대체되는 헤테로알킬 라디칼을 나타낸다. 아릴헤테로알킬 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 아릴헤테로알킬 기의 헤테로알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 아릴 잔기는 6 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0249] 본원에 사용된 용어 "아릴헤테로알케닐" 또는 "아릴헤테로알케닐-"은 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 아릴 라디칼로 대체되는 헤테로알케닐 라디칼을 나타낸다. 아릴헤테로알케닐 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 아릴헤테로알케닐 기의 헤테로알케닐 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 아릴 잔기는 6 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0250] 본원에 사용된 용어 "아릴헤테로알킬닐" 또는 "아릴헤테로알킬닐-"은 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 아릴 라디칼로 대체되는 헤테로알킬닐 라디칼을 나타낸다. 아릴헤테로알킬닐 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 아릴헤테로알킬닐 기의 헤테로알킬닐 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 아릴 잔기는 6 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0251] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클"은 하나 이상의 N, O, S 또는 P를 포함하는 3 내지 18개의 원자의 포화, 불포화 또는 방향족 고리 시스템을 의미한다. 이와 같이 헤테로사이클을 헤테로아릴 기를 포함한다. 본원에 사용된 헤테로사이클은, 예를 들어 비제한적으로 문헌[Paquette, Leo A. "Principles of Modern heterocyclic Chemistry"(W.A. Benjamin, New York, 1968), particularly Chapters 1, 3, 4, 6, 7, and 9]; 문헌["The Chemistry of heterocyclic Compounds, A series of Monographs"(John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), in particular Volumes 13, 14, 16, 19, and 28]; 문헌[Katritzky, Alan R., Rees, C.W. and Scriven, E. "Comprehensive heterocyclic Chemistry"(Pergamon Press, 1996)]; 및 문헌[J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566]에 기재된 이러한 헤테로사이클을 포함한다. 특정 실시양태에서, 이러한 용어는 피리딘, 다이하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘(피페리딘), 티아졸릴, 테트라하이드로티오펜, 황 산화된 테트라하이드로티오펜, 퓨라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조퓨라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퓨라닐, 비스테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로피라닐, 비스테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로아이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로아이소퀴놀리닐, 아조시닐, 트리아자닐, 6H-1,2,5-티아다리아지닐, 2H,6H-1,5,2-다이티아지닐, 티안트레닐, 피라닐, 아이소벤조퓨라닐, 크로메닐, 잔테닐, 페녹사티닐, 2H-피롤릴, 아이소티아졸릴, 아이소옥사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 아이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴놀살리닐, 퀴아졸리닐, 시놀리닐, 프테리디닐, 4aH-카바졸릴, 카바졸릴, β-카볼리닐, 펜안트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 펜안트롤리닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 퓨라자닐, 페녹사지닐, 아이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 아이소인돌리닐, 퀴우크리디닐, 모폴리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아아졸릴, 벤즈아이소옥사졸릴, 옥소인돌릴, 벤즈옥사졸리닐, 벤조티에닐, 벤조티아졸릴 및 이사티노닐을 의미한다.

- [0252] 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 N, O, S 또는 P를 포함하는 5 내지 18개의 원자의 방향족 고리 시스템, 따라서 방향족 헤테로사이클을 의미한다. 헤테로아릴의 예는 비제한적으로 피리딘, 다이하이드로피리딘, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, s-트리아지닐, 옥소아졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 아이소옥사졸릴, 피라졸릴, 아이소티아졸릴, 퓨릴, 티에닐 및 피롤릴을 포함한다.
- [0253] 본원에 사용된 용어 "비방향족 헤테로사이클"은 하나 이상의 N, O, S 또는 P를 포함하는 3 내지 18개의 원자의 포화되거나 포화되지 않은 비방향족 고리 시스템을 의미한다.
- [0254] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클-알킬" 또는 "헤테로사이클-알킬-"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp<sup>3</sup> 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 헤테로사이클 라디칼로 대체되는 비환형 알킬 라디칼을 나타낸다. 헤테로사이클-알킬 기의 예는 2-피리딘-메틸렌이다. 헤테로사이클-알킬 기는 6 내지 20개의 원자를 포함하고, 예컨대, 헤테로사이클-알킬 기의 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 헤테로사이클 잔기는 3 내지 14개의 탄소 원자이다.
- [0255] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클-알케닐" 또는 "헤테로사이클-알케닐-"은 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 헤테로사이클 라디칼로 대체된 비환형 알케닐 라디칼이다. 헤테로사이클-알케닐 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 헤테로사이클-알케닐 기의 알케닐 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 헤테로사이클 잔기는 3 내지 14개의 탄소 원자이다.
- [0256] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클-알킬닐" 또는 "헤테로사이클-알킬닐-"은 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 헤테로사이클 라디칼로 대체된 비환형 알킬닐 라디칼이다. 헤테로사이클-알킬닐 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 헤테로사이클-알킬닐 기의 알킬닐 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 헤테로사이클 잔기는 3 내지 14개의 탄소 원자이다.
- [0257] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클-헤테로알킬" 또는 "헤테로사이클-헤테로알킬-"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp<sup>3</sup> 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 헤테로사이클 라디칼로 대체된 헤테로알킬 라디칼이다. 헤테로사이클-헤테로알킬 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 헤테로사이클-헤테로알킬 기의 헤테로알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 헤테로사이클 잔기는 3 내지 14개의 탄소 원자이다.
- [0258] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클-헤테로알케닐" 또는 "헤테로사이클-헤테로알케닐-"은 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 헤테로사이클 라디칼로 대체된 헤테로알케닐 라디칼이다. 헤테로사이클-헤테로알케닐 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 헤테로사이클-헤테로알케닐 기의 헤테로알케닐 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 헤테로사이클 잔기는 3 내지 14개의 탄소 원자이다.
- [0259] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클-헤테로알킬닐" 또는 "헤테로사이클-헤테로알킬닐-"은 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 헤테로사이클 라디칼로 대체된 헤테로알킬닐 라디칼이다. 헤테로사이클-헤테로알킬닐 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 헤테로사이클-헤테로알킬닐 기의 헤테로알킬닐 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 헤테로사이클 잔기는 3 내지 14개의 탄소 원자이다.
- [0260] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴-알킬" 또는 "헤테로아릴-알킬-"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp<sup>3</sup> 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 헤테로아릴 라디칼로 대체된 비환형 알킬 라디칼이다. 헤테로아릴-알킬 기의 예는 2-피리딘-메틸렌이다. 헤테로아릴-알킬 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 헤테로아릴-알킬 기의 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 헤테로아릴 잔기는 5 내지 14개의 탄소 원자이다.
- [0261] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴-알케닐" 또는 "헤테로아릴-알케닐-"은 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 헤테로아릴 라디칼로 대체된 비환형 알케닐 라디칼이다. 헤테로아릴-알케닐 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 헤테로아릴-알케닐 기의 알케닐 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 헤테로아릴 잔기는 5 내지 14개의 탄소 원자이다.
- [0262] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴-알킬닐" 또는 "헤테로아릴-알킬닐-"은 탄소 원자에 된 하나의 수소 원자가 헤테로아릴 라디칼로 대체된 비환형 알킬닐 라디칼이다. 헤테로아릴-알킬닐 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 헤테로아릴-알킬닐 기의 알킬닐 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 헤테로아릴 잔기는 5 내지 14개의 탄소 원자이다.
- [0263] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴-헤테로알킬" 또는 "헤테로아릴-헤테로알킬-"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp<sup>3</sup> 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 헤테로사이클 라디칼로 대체된 헤테로알킬 라디칼이다. 헤테로아릴-헤테로알킬 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 헤테로아릴-헤테로알킬 기의 헤테로알킬

잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 헤테로아릴 잔기는 5 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0264] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴-헤테로알케닐" 또는 "헤테로아릴-헤테로알케닐-"은 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 헤테로아릴 라디칼로 대체된 헤테로알케닐 라디칼이다. 헤테로아릴-헤테로알케닐 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 헤테로아릴-헤테로알케닐 기의 헤테로알케닐 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 헤테로아릴 잔기는 5 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0265] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴-헤테로알키닐" 또는 "헤테로아릴-헤테로알키닐-"은 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 헤테로아릴 라디칼로 대체된 헤테로알키닐 라디칼이다. 헤테로아릴-헤테로알키닐 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 헤테로아릴-헤테로알키닐 기의 헤테로알키닐 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 헤테로아릴 잔기는 5 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0266] 본원에 사용된 용어 "비방향족 헤테로사이클-알킬" 또는 "비방향족 헤테로사이클-알킬-"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp<sup>3</sup> 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 비방향족 헤테로사이클 라디칼로 대체된 비방향 알킬 라디칼이다. 비방향족 헤테로사이클-알킬 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 비방향족 헤테로사이클-알킬 기의 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 비방향족 헤테로사이클 잔기는 3 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0267] 본원에 사용된 용어 "비방향족 헤테로사이클-알케닐" 또는 "비방향족 헤테로사이클-알케닐-"은 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 비방향족 헤테로사이클 라디칼로 대체된 비방향 알케닐 라디칼이다. 비방향족 헤테로사이클-알케닐 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 비방향족 헤테로사이클-알케닐 기의 알케닐 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 비방향족 헤테로사이클 잔기는 3 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0268] 본원에 사용된 용어 "비방향족 헤테로사이클-알키닐" 또는 "비방향족 헤테로사이클-알키닐-"은 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 비방향족 헤테로사이클 라디칼로 대체된 비방향 알키닐 라디칼이다. 비방향족 헤테로사이클-알키닐 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 비방향족 헤테로사이클-알키닐 기의 알키닐 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 비방향족 헤테로사이클 잔기는 3 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0269] 본원에 사용된 용어 "비방향족 헤테로사이클-헤테로알킬" 또는 "비방향족 헤테로사이클-헤테로알킬-"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp<sup>3</sup> 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 헤테로사이클 라디칼로 대체된 헤테로알킬라디칼이다. 비방향족 헤테로사이클-헤테로알킬 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 비방향족 헤테로사이클-헤테로알킬 기의 헤테로알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 비방향족 헤테로사이클 잔기는 3 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0270] 본원에 사용된 용어 "비방향족 헤테로사이클-헤테로알케닐" 또는 "비방향족 헤테로사이클-헤테로알케닐-"은 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 비방향족 헤테로사이클 라디칼로 대체된 헤테로알케닐 라디칼이다. 비방향족 헤테로사이클-헤테로알케닐 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 비방향족 헤테로사이클-헤테로알케닐 기의 헤테로알케닐 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 비방향족 헤테로사이클 잔기는 3 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0271] 본원에 사용된 용어 "비방향족 헤테로사이클-헤테로알키닐" 또는 "비방향족 헤테로사이클-헤테로알키닐-"은 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 비방향족 헤테로사이클 라디칼로 대체된 헤테로알키닐 라디칼이다. 비방향족 헤테로사이클-헤테로알키닐 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 비방향족 헤테로사이클-헤테로알키닐 기의 헤테로알키닐 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 비방향족 헤테로사이클 잔기는 3 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0272] 예를 들어, 탄소 결합된 헤테로환형 고리에 피리딘의 2, 3, 4, 5 또는 6 위치, 피리다진의 3, 4, 5 또는 6 위치, 피리미딘의 2, 4, 5 또는 6 위치, 피라진, 테트라하이드로퓨란, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤의 2, 3, 5 또는 6 위치, 퓨란의 2, 3, 4 또는 5 위치, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 2, 4 또는 5 위치, 이속사졸, 피라졸 또는 아이소티아졸의 3, 4 또는 5 위치, 아지리딘의 2 또는 3 위치, 아제티딘의 2, 3 또는 4 위치, 퀴놀린의 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 위치, 또는 아이소퀴놀린의 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 위치에 결합한다. 또한 더욱 전형적으로, 탄소 결합된 헤테로사이클은 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 5-피리딜, 6-피리딜, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴 또는 5-티아졸릴을 포함한다. 예를 들어, 질소 결합된 헤테로환형 고리는 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리



딘, 피페라진, 인돌, 인돌린 또는 1H-인다졸의 1 위치, 아이소인돌 또는 아이소인돌린의 2 위치, 모폴린의 4 위치, 및 카바졸 또는 β-카볼린의 9 위치에 결합한다. 또한 더욱 전형적으로, 질소 결합된 헤테로사이클은 1-아지리딘, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴 및 1-피페리디닐을 포함한다.

[0273] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시하지 않으면, 용어 "알콕시", "사이클로알콕시", "아릴옥시", "아릴알킬옥시", "헤테로사이클옥시", "알킬티오", "사이클로알킬티오", "아릴티오", "아릴알킬티오" 및 "헤테로사이클티오"는 알킬 기, 개별적으로 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로사이클(본원에 정의된 바와 같은 각각의 것)은 단일 결합을 통해 산소 원자 또는 황 원자에 결합하는 치환기, 예컨대 비제한적으로, 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시, 티오에틸, 티오메틸, 페닐옥시, 벤질옥시, 머캅토벤질 등을 나타낸다. 동일한 정의가 알킬 대신에 알케닐 및 알킬닐 라디칼에 적용될 수 있다.

[0274] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시하지 않으면, 용어 "할로겐"은 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br) 및 요오드(I)로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 원자를 의미한다.

[0275] 본원에 사용된 "하나 이상의 헤테로원자를 선택적으로 포함하고, 상기 헤테로원자가 O, S 및 N으로 이루어진 원자로부터 선택되는" 화학적인 기에 관한 용어는 하나 이상의 탄소 원자가 산소, 질소 또는 황 원자에 의해 대체되는 기를 나타내고, 이는 언급된 기에 따라 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알킬닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알킬닐, 사이클로헤테로알킬, 사이클로헤테로알케닐, 사이클로헤테로알킬닐, 헤테로아릴, 아릴헤테로알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알케닐, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴헤테로알케닐, 헤테로아릴헤테로알케닐, 아릴헤테로알킬닐, 헤테로아릴알킬닐, 헤테로아릴헤테로알킬닐 등을 포함한다. 따라서 이 용어는, 언급된 기에 따라, 예로서 알콕시, 알케닐옥시, 알킬닐옥시, 알킬-O-알킬렌, 알케닐-O-알킬렌, 아릴알콕시, 벤질옥시, 헤테로사이클-헤테로알킬, 헤테로사이클-알콕시 등을 포함한다. 따라서 예로서, 용어 "하나 이상의 헤테로원자를 선택적으로 포함하고, 상기 헤테로원자가 O, S 및 N으로 이루어진 원자로부터 선택된 알킬"은 탄화수소쇄에 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 알킬을 의미하는 헤테로알킬을 나타내지만, 헤테로원자는 탄화수소쇄의 발단, 탄화수소쇄 또는 탄화수소쇄의 말단에 위치할 수 있다. 헤테로알킬의 예는, 다른 많은 예 중에서 메톡시, 메틸티오, 에톡시, 프로톡시,  $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-NH-}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{-N-}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 를 포함한다. 따라서, 예로서, 용어 "알케닐쇄 중에 하나 이상의 헤테로원자를 선택적으로 포함하고, 상기 헤테로원자가 O, S 및 N으로 이루어진 원자로부터 선택된 아릴알킬렌"은 탄화수소쇄에 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 아릴알킬렌을 의미하는 아릴헤테로알킬렌을 나타내지만, 헤테로원자는 탄화수소쇄의 발단, 탄화수소쇄 또는 탄화수소쇄의 말단에 위치할 수 있다. 이러한 "아릴헤테로알킬렌"은 아릴옥시, 아릴알콕시, 아릴-알킬-NH- 등을 포함하고, 예는 다른 많은 예 중에서 페닐옥시, 벤질옥시, 아릴- $\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-}$ , 아릴- $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ , 아릴-NH- $\text{CH}_2\text{-}$ 이다. "헤테로알케닐렌", "헤테로알킬닐렌", 및 "하나 이상의 헤테로원자를 선택적으로 포함하고, 상기 헤테로원자가 O, S 및 N으로 이루어진 원자로부터 선택된 것"을 나타내는 본원에 사용된 다른 용어는 동일한 방식으로 간주된다.

[0276] 본원에 사용된 "상기 기의 탄소 원자 또는 헤테로원자 상 선택적으로 2개 이상의 수소 원자가 함께 =O 또는 =S를 형성할 수 있는" 화학적인 기에 관한 용어는 탄소 원자 또는 헤테로원자가 상 2개 이상의 수소 원자가 함께 =O 또는 =S를 형성하는 기를 나타낸다. 예를 들어, 상기 용어는 "상기 기의 탄소 원자 또는 헤테로원자 상 선택적으로 2개 이상의 수소 원자가 함께 =O 또는 =S를 형성할 수 있는 알킬"을 지칭하고, 특히  $\text{CH}_3\text{-C(O)-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-C(O)-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-C(S)-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-S(O)}_2\text{-CH}_2\text{-}$  및  $(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 를 포함한다.

[0277] "하나 이상의 헤테로원자를 선택적으로 포함하고, 상기 헤테로원자가 O, S 및 N으로 이루어진 원자로부터 선택되는" 및 "상기 기의 탄소 원자 또는 헤테로원자 상 선택적으로 2개 이상의 수소 원자가 함께 =O 또는 =S를 형성할 수 있는"의 기의 조합은 본원에 기재된 2개의 양상의 조합일 수 있고, 상기 기가 알킬일 경우, 특히  $\text{CH}_3\text{-C(O)O-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-C(O)O-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-NH-C(O)-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-C(O)-NH-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-NH-C(O)-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-NH-C(S)-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-NH-C(S)-NH-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-NH-S(O)}_2\text{-}$  및  $\text{CH}_3\text{-NH-S(O)}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$ 를 포함한다.

[0278] 치환기에 대하여 본원에 기재된 바와 같이, 달리 명시하지 않으면, 용어 "치환된" 예를 들어 "치환된 알킬", "치환된 알케닐", "치환된 알킬닐", "치환된 아릴", "치환된 헤테로사이클", "치환된 아릴알킬", "치환된 헤테로사이클-알킬" 등은 본원에 정의된 화학적인 구조를 나타내고, 상기 하이드로카빌, 헤테로하이드로카빌 기 및/또는 상기 아릴 또는 헤테로사이클은 하나 이상의 치환기(바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)로 선택적으로 치환될 수 있고, 이는 하나 이상의 수소 원자가 치환기로 각각 독립적으로 치환됨을 의미한다. 전형적인 치환기는

비제한적으로 특정 실시양태에서, 할로젠, 아미노, 하이드록실, 설프하이드릴, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알케닐옥시, 알키닐, 알키닐옥시, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 헤테로사이클, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로사이클-알킬, 헤테로사이클-알케닐 및 헤테로사이클-알키닐,  $-X$ ,  $-Z$ ,  $-O^-$ ,  $-OZ$ ,  $=O$ ,  $-SZ$ ,  $-S^-$ ,  $=S$ ,  $-NZ_2$ ,  $-N^+Z_3$ ,  $=NZ$ ,  $=N-OZ$ ,  $-CX_3$ (예컨대, 트라이플루오로메틸),  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-N=C=O$ ,  $-N=C=S$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-NZC(O)Z$ ,  $-NZC(S)Z$ ,  $-NZC(O)O^-$ ,  $-NZC(O)OZ$ ,  $-NZC(S)OZ$ ,  $-NZC(O)NZZ$ ,  $NZC(NZ)Z$ ,  $NZC(NZ)NZZ$ ,  $-C(O)NZZ$ ,  $-C(NZ)Z$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OZ$ ,  $-S(O)_2Z$ ,  $-OS(O)_2OZ$ ,  $-OS(O)_2Z$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2NZ$ ,  $-S(O)Z$ ,  $-OP(O)(OZ)_2$ ,  $-P(O)(OZ)_2$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OZ)(O^-)$ ,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $-C(O)Z$ ,  $-C(O)X$ ,  $-C(S)Z$ ,  $-C(O)OZ$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(S)OZ$ ,  $-C(O)SZ$ ,  $-C(S)SZ$ ,  $-C(O)NZZ$ ,  $-C(S)NZZ$ ,  $-C(NZ)NZZ$ ,  $-OC(O)Z$ ,  $-OC(S)Z$ ,  $-OC(O)O^-$ ,  $-OC(O)OZ$  및  $-OC(S)OZ$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 각각의  $X$ 는 독립적으로 F, Cl, Br 및 I로부터 선택된 할로젠이고; 각각의  $Z$ 는 독립적으로  $-H$ , 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 헤테로사이클, 보호기 또는 전구약물 잔기이고, 이때 질소 원자에 결합하는 2개의  $Z$ 는 그들이 결합하는 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있다. 알킬(엔), 알케닐(엔) 및 알키닐(엔) 기는 또한 유사하게 치환될 수 있다.

- [0279] 본 발명의 화합물의 1개 초과 부위에서 발견되는 임의의 지정된 치환기는 독립적으로 선택되어야 한다.
- [0280] 선택적으로 치환기는 결합을 하거나 결합하지 않고 지정된다. 결합 표시와 관계없이, 치환기가 다가일 경우(지정된 구조 내의 위치를 기반으로 함), 임의의 모든 가능한 치환기의 배향이 의도된다.
- [0281] 본 발명의 화합물에 대한 지칭은 또한 이러한 화합물의 용매화물을 포함하도록 의도된다. 본원에 사용된 바와 같이 달리 명시하지 않으면, 용어 "용매화물"은 적합한 무기 용매(예컨대, 수화물) 또는 유기 용매, 예를 들어 비제한적으로, 알코올, 케톤, 에스터, 에터, 니트릴 등과 함께 본 발명의 유도체에 의해 형성될 수 있는 임의의 조합물을 포함한다.
- [0282] 본 발명의 화합물은 선택적으로 불용성 매트릭스에 공유 결합하고, 화합물 기의 성질에 따라, 친화성 크로마토그래피 분리를 위해 사용되고, 예를 들어 모 아릴을 갖는 화합물은 소수성 친화성 분리에 유용하다.
- [0283] 본 발명의 화합물은 바이러스 감염, 더욱 구체적으로 레트로바이러스 감염, 구체적으로 HIV 감염의 치료 또는 예방을 위해 사용된다. 본원에 정의된 바와 같이 본 발명 및 화학식의 하나 이상의 화합물을 사용할 경우:
- [0284] 화합물은 당해 분야에 널리 공지된 임의의 수단, 예를 들어 경구, 비강 내, 피하, 근육 내, 피부 내, 정맥 내, 동맥 내, 비경구 또는 도뇨관 설치에 의해 치료되는 동물 또는 포유동물(인간을 포함)에 투여될 수 있고;
- [0285] 특히 인간 및 다른 포유동물에서 바이러스 감염의 치료를 위한, 화합물의 제제의 치료 효과량은 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 화학식의 레트로바이러스 복제 억제량이고  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  내지  $100 \text{ mg}/\text{ml}$ , 선택적으로  $10 \text{ mg}/\text{ml}$ 의 혈장 수준을 보장하는 양에 상응한다.
- [0286] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 치료 효과량을 이를 요구하는 환자에게 투여함으로써 대상 또는 환자 중 바이러스 감염을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이다. 화합물의 치료 효과량, 특히 인간 및 다른 포유동물 중 바이러스 감염의 치료를 위한 치료 효과량은, 바람직하게 레트로바이러스 복제 억제량이다. 적합한 투여량은 인간의 체중  $1 \text{ kg}$  당 통상적으로  $0.001 \text{ mg}$  내지  $60 \text{ mg}$ , 선택적으로  $0.01$  내지  $10 \text{ mg}$ , 선택적으로  $0.1 \text{ mg}$  내지  $1 \text{ mg}$ 이다. 치료되는 병리학적 상태 및 환자의 상태에 따라, 상기 효과량은 1일 당 여러 하위 단위로 나뉘질 수 있거나 또는 하루 이상의 간격에서 투여될 수 있다.
- [0287] 당해 분야에 통상적으로, 약물 조성물의 상승 효과의 평가는 문헌[Chou et al. in Adv. Enzyme Reg.(1984) 22:27]에 개시된 중앙값 효과 원칙을 사용하여, 개별적 약물 사이에 상호 연관성의 정량을 분석함으로써 제조될 수 있다. 다시 말해, 이 원칙은 하기 수학식에 의해 정의된 조합 지수(이하 CI로 나타냄)를 사용하여 정량할 수 있는 2개의 약물 사이의 상호 연관성(상승 효과, 가산 효과, 길항 효과)을 언급한다:

# 수학식 1

$$CI_x = \frac{ED_x^{1c}}{ED_x^{1a}} + \frac{ED_x^{2c}}{ED_x^{2a}}$$

[0288]

[0289]

상기 식에서,

[0290]

ED<sub>x</sub>는 소정 효과를 생성하기 위해 요구되는, 단독으로 사용된 제 1 약물 또는 각각의 제 2 약물(1a, 2a), 또는 제 2 약물 또는 각각의 제 1 약물(1c, 2c)과의 조합의 투여량이다.

[0291]

상기 제 1 또는 제 2 약물은 각각 CI < 1, CI = 1 또는 CI > 1에 따라 상승효과 또는 가산 효과 또는 길항 효과를 갖는다.

[0292]

바이러스 감염에 대한 본 발명의 약학 조성물 또는 조합된 제제의 상승적인 활성은 또한 하나 이상의 시험, 예를 들어 비제한적으로, 문헌[Elion et al. in J. Biol. Chem.(1954) 208:477-488] 및 문헌[Baba et al. in Antimicrob. Agents Chemother.(1984) 25:515-517]에 이전에 개시된 바와 같이 분획 억제 농도(이하 FIC로 나타냄)를 측정하기 위한 EC<sub>50</sub>을 사용하는, 아이소보로그래프 방법에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 조합된 화합물의 FIC(예컨대, FIC<sub>x</sub>+FIC<sub>y</sub>)에 상응하는 최소 FIC 지수가 1.0일 경우, 조합물은 가산 효과를 갖는다고 말하고; 1.0 내지 0.5일 경우, 조합물은 보조 상승 효과로서 정의되고, 0.5 미만일 경우, 조합물은 상승 효과로서 정의된다. 최소 FIC 지수가 1.0 내지 2.0일 경우, 조합물은 보조 길항 효과로서 정의되고, 2.0 초과일 경우, 조합물은 길항 효과로서 정의된다.

[0293]

이 원칙은 본 발명의 상이한 항바이러스 약물의 조합 또는 항-HIV 활성을 나타내는 다른 약물과의 본 발명의 항바이러스 약물의 조합에 적용될 수 있다.

[0294]

이와 같이 본 발명은 바이러스 감염에 대한 상승 효과를 갖고, 하기 성분을 포함하는 약학 조성물 또는 조합된 제제에 관한 것이다:

[0295]

(A)

[0296]

(a) 본 발명의 화합물의 2개 이상의 조합물, 및

[0297]

(b) 선택적으로, 레트로바이러스 감염의 치료 또는 예방에서 동시에, 개별적으로 또는 연속적으로 사용하기 위한, 하나 이상의 약학 부형제 또는 약학적으로 허용되는 담체, 또는

[0298]

(B)

[0299]

(c) 하나 이상의 항바이러스 약물,

[0300]

(d) 하나 이상의 본 발명의 화합물, 및

[0301]

(e) 선택적으로, 레트로바이러스 감염의 치료 또는 예방에서 동시에, 개별적으로 또는 연속적으로 사용하기 위한, 하나 이상의 약학 부형제 또는 약학적으로 허용되는 담체.

[0302]

본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 약품은, 비제한적으로, HIV 프로테아제 억제제, HIV 역전사 억제제, 비뉴클레오시드 HIV 역전사 억제제, HIV 인터그라제 억제제, CCR5 억제제, HIV 융합 억제제 또는 HIV 도입의 다른 억제제, 돌연변이 억제제로서 유용한 약품, HIV 외피단백질막 다중수축화 또는 바이러스 코어 안정성을 교란시키기 위해 작용하는 약품, 바이러스 복제 또는 면역 저항을 위해 필요한 숙주 단백질(예를 들어 비제한적으로 PSIP1)을 표적하는 화합물, 면역조절제로서 유용한 화합물, 공지되지 않은 기전에 의해 HIV 바이러스를 억제하는 화합물, 헤르페스 바이러스의 치료에 유용한 화합물, 항-감염제로서 유용한 화합물 및 하기 기재된 다른 약품을 포함한다.

[0303]

본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 HIV 프로테아제 억제제로서 유용한 화합물은, 비제한적으로, 141 W94(암프레나비르), CGP-73547, CGP-61755, DMP-450(모제나비르), 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르(인비라제), 로피나비르, TMC-126, 아타자나비르, 팔리나비르, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, 인디나비

르, 티프라나비르, TMC-114(다루나비르), DPC-681, DPC-684, 포삼프레나비르 칼슘(렉시바), 국제특허출원공개 제03053435호에 개시된 벤젠설폰아미드 유도체, R-944, Ro-03-34649, VX-385(브레카나비르), GS-224338, OPT-TL3, PL-100, SM-309515, AG-148, DG-35-VIII, DMP-850, GW-5950X, KNI-1039, L-756423, LB-71262, LP-130, RS-344, SE-063, UIC-94-003, Vb-19038, A-77003, BMS-182193, BMS-186318, SM-309515, JE-2147, GS-9005, 텔리나비르(SC-52151), BILA-2185 BS, DG-17, PPL-100, A-80987, GS-8374, DMP-323, U-103017, CGP-57813 및 CGP-53437을 포함한다.

[0304] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 HIV 역전사 효소의 억제제로서 유용한 화합물은, 비제한적으로, 아바카비르, 엠트리시타빈(FTC), GS-840(아데포비르), 라미부딘, 아데포비르 디피보실, 베타-플루오로-ddA, 잘시타빈, 다이다노신, 스타부딘, 지도부딘, 테노포비르, 테노포비르 다소프록실 푸마레이트, 암독소비르, SPD-754(아프리시타빈), SPD-756, 라시비르, 레베르세트(DPC-817), MIV-210(FLG), 베타-L-Fd4C(ACH-126443, 엘부시타빈), MIV-310(알로부딘, FLT), dOTC, DAPD, 엔테카비르, GS-7340, 스템피딘, D-d4FC(텍셀부시타빈), 포스파지드, 포지부딘 티독실 및 포살부딘 티독실을 포함한다.

[0305] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 HIV 역전사 효소의 비뉴클레오시드 억제제로서 유용한 화합물은, 비제한적으로, 에파비렌즈, HBY-097, 네비라핀, 다피비린(TMC-120), TMC-125, 에트라비린, 텔라비르딘, DPC-083, DPC-961, TMC-120, 카프라비린, GW-678248, GW-695634, 칼라놀리드, 릴피비린(TMC-278), 로비리드, 에미비린(MKC-442), DPC-963, MIV-150, BILR 355 BS, VRX-840773, 레시비린(UK-453061) RDEA806 및 국제특허출원공개 제03062238호에 개시된 바와 같은 삼환형 피리미딘 유도체를 포함한다.

[0306] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 CCR5 억제제로서 유용한 화합물은, 비제한적으로, TAK-779, SC-351125, SCH-D, UK-427857(마라비록), PRO-140, 및 GW-873140(아플라비록, Ono-4128, AK-602), SCH-417690(비시비록, SCH-D), INCB-9471, INCB-15050, TBR-220(TAK-220), CCR5 mAb004를 포함한다. 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 CCR5 억제제로서 유용한 다른 화합물은, 비제한적으로, (N-((1S)-3-[3-아이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일]-엑소-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-페닐프로필)-4,4-다이플루오로 사이클로헥산카복사미드), 메틸 1-엔도-{8-[ (3S)-3-(아세틸아미노)-3-(3-플루오로페닐)프로필]-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일]-2-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카복실레이트 및 N-((1S)-3-[3-엔도-(5-아이소부틸릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드)를 포함한다.

[0307] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 HIV 인터그라제 효소의 억제제로서 유용한 화합물은, 비제한적으로, 랄테그라비르, 엘비테그라비르(GS-9137, JTK-303), GSK-364735, MK-2048, BMS-707035, S-1360(GW-810781), L-870810, L-870812, AR-177, BA-011, 국제특허출원공개 제03062204호에 개시된 1,5-나프티리딘-3-카복사미드 유도체, 국제특허출원공개 제03047564호에 개시된 화합물, 국제특허출원공개 제03049690호에 개시된 화합물, 국제특허출원공개 제03035076호에 개시된 5-하이드록시피리미딘-4-카복사미드 유도체 및 L-000810810을 포함한다.

[0308] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 HIV 치료를 위한 융합 억제제는, 비제한적으로, 엔푸비리티드(T-20), T-1249, AMD-3100, 시푸비리티드, FB-006M, TRI-1144, PRO-2000 및 일본특허출원공개 제2003171381호에 개시된 융합된 삼환형 화합물을 포함한다.

[0309] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 HIV 치료를 위한 성숙 억제제는, 비제한적으로, 베비리메트 및 비베콘을 포함한다.

[0310] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 HIV 치료를 위한 HIV 고정된 약물 조합물은, 비제한적으로, 콤비비르, 아트리플라, 트라이지비르, 트루바다, 칼레트라 및 엡지콤을 포함한다.

[0311] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 HIV 치료를 위한 CXCR4 억제제는, 비제한적으로, AMD-070을 포함한다.

[0312] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 HIV 치료를 위한 도입 억제제는, 비제한적으로, SP-01A를 포함한다.

[0313] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 HIV 치료를 위한 Gp 120 억제제는, 비제한적으로, BMS-488043 및 BMS-378806을 포함한다.

[0314] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 HIV 치료를 위한 G6PD 및NADH-산화효소 억제제는, 비제한적으로,

이뮤니틴을 포함한다.

- [0315] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 HIV의 유용한 억제제인 다른 화합물은, 비제한적으로, 가용성 CD4, PRO-542, 이바리주맵(TNX-355) 및 일본특허출원공개 제2003119137호에 개시된 화합물을 포함한다.
- [0316] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 HIV 이외의 바이러스로부터의 감염의 치료 또는 관리에 유용한 화합물은, 비제한적으로, 아사이클로비르, 포미비르센, 펜시클로비르, HPMP, 옥세타노신 G, AL-721, 시도포비르, 사이토메갈로바이러스 면역 글로빈, 사이토벤, 포미브간시클로비르, 팜시클로비르, 포스카르네트 나트륨, Isis 2922, KNI-272, 발라사이클로비르, 비라졸 리바비린, 발간시클로비르, ME-609, PCL-016, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, 암플리젠, HRG-214, 시톨린, VGX-410, KD-247, AMZ-0026, CYT-99007A-221, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX-010(이필리루맵), PBS-119, ALG-889, PA-1050040(PA-040) 및 필리부비르(PF-00868554)를 포함한다.
- [0317] 면역조절제로서 작용하고 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 화합물은, 비제한적으로, AD-439, AD-519, 알파 인터페론, AS-101, 브로피리딘, 아세만난, CL246, 738, EL10, FP-21399, 감마 인터페론, 과립구 대식 세포 콜로니 자극 인자, IL-2, 면역 글로불린 정맥, IMREG-1, IMREG-2, 이뮤티올 다이에틸 다이티오 카바메이트, 알파-2 인터페론, 메티오닌-엔케팔린, MTP-PE, 과립구 콜로니 자극 인자, 레툼, rCD4, 재조합 가용성 인간 CD4, 인터페론 알파-2, SK&F106528, 가용성 T4 이히모펜틴, 중앙 괴사 인자(TNF), 투카레솔, 재조합 인간 인터페론 베타 및 인터페론 알파N-3을 포함한다.
- [0318] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 항-감염제는, 비제한적으로, 아도바퀴온, 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 트라이메토프림, 트로바플록사신, 피리메트아민, 다운오루비신, 클린다마이신과 프리마퀸, 파스틸, 오르니달, 에플로니틴 펜타미딘, 리파부틴, 스피라마이신, 인트라코나졸-R51211, 트라이메트렉세이트, 다운오루비신, 클로로퀸, 재조합 인간 에리트로포이에틴, 재조합 인간 성장 호르몬, 메게스트롤 아세테이트, 테스테론 및 전체 경장 영양을 포함한다.
- [0319] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 항진균제는, 비제한적으로, 아니둘라퐁진, C31G, 카스포퐁진, DB-289, 플루콘azole, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미카퐁진, 포사코나졸 및 보리코나졸을 포함한다.
- [0320] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 다른 화합물은, 비제한적으로, 아세만난, 안사마이신, LM 427, AR177, BMS-232623, BMS-234475, CI-1012, 커들란 셀페이트, 텍스트란 셀페이트, 스토크린(STOCRINE) EL10, 하이페리신, 로부카비르, 노바프렌, 펩타이드 T 옥타펩타이드 서열, 트라이나트륨 포스포노포르메이트, 프로부콜 및 RBC-CD4를 포함한다.
- [0321] 또한, 본 발명의 화합물은 카포시(Kaposi) 육종과 같은 상태의 치료를 위한 항-증식제와 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 약품은, 비제한적으로, 메탈로-매트릭스 프로테아제의 억제제, A-007, 베카시주맵, BMS-275291, 할로푸기논, 인터루킨-12, 리투시맵, 파클리탁셀, 포르피머 나트륨, 레비마스탁 및 COL-3을 포함한다.
- [0322] 본 발명의 특정 실시양태에 따라, 본 발명의 화합물은 레트로바이러스 감염, 더욱 구체적으로 HIV의 치료 또는 예방을 위한 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서 본 발명의 다음을 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이다:
- [0323] (a) 본원의 화학식의 하나 이상의 화합물, 및
- [0324] (b) 예를 들어, HIV와 같은 바이러스 감염 치료에서 동시에, 개별적으로 또는 연속적으로 사용하기 위한 조합된 제제의 형태에서, 포유동물에서 바이러스 감염, 구체적으로는 레트로바이러스 감염에 대해 상승 효과를 제공하는 것과 같은 각각의 비율의 생물학적 활성제로서 하나 이상의 레트로바이러스 효소 억제제.
- [0325] 더욱 통상적으로, 본 발명은 생물학적 활성(구체적으로는 항바이러스 활성)을 갖는 약품 또는 진단 약품으로서 유용한 화학식 A, B, C, D, E, F 및 이의 실시양태의 화합물에 관한 것이다. 본 발명에 대해 언급된 임의의 용도는 비의학 용도, 비치료 용도, 비진단 용도 또는 독점적인 바이러스 용도, 또는 동물로부터 떨어진 세포에 연관된 용도로 제한될 수 있다.
- [0326] 당업자는, 특히 주변 환경의 pH에 따라, 본 발명의 화합물이 많은 상이한 양성자화 상태에 존재할 수 있음을 인식할 수 있다. 본원에 제시된 화학식이 여러 가능한 양성자화 상태 중 하나인 화합물을 도시하지만, 이러한 구조가 단지 예시적이고, 본 발명을 임의의 특정 양성자화 상태로 제한하지 않고, 화합물의 임의의 모든 양성자화된 형태가 본 발명의 범주 내에 속하도록 의도된다는 것을 이해해야 한다.
- [0327] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 본원의 화학식의 화합물이 형성될 수 있는 치료적으로 활성



이고 비독성인 염 형태를 의미한다. 따라서 본 발명의 화합물은 선택적으로 본원의 화합물의 염, 특히 예를 들어  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}_2^+$  및  $\text{Mg}_2^+$ 를 포함하는 약학적으로 허용가능한 비독성 염을 포함한다. 이러한 염은 적합한 양이온, 예를 들어 알칼리 및 알칼리 토금속 이온, 또는 암모늄 및 4차 아미노 이온과 산 음이온 잔기, 전형적으로 카복실산과의 조합에 의해 유도된 것을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 다수의 양전하 또는 음전하를 가질 수 있다. 본 발명의 화합물의 순전하는 양성이거나 음성일 수 있다. 임의의 연관된 반대 이온은 전형적으로 화합물이 수득되는 합성 방법 및/또는 분리 방법에 의해 요구된다. 전형적인 반대 이온은, 비제한적으로, 암모늄, 나트륨, 칼륨, 리튬, 할라이드, 아세테이트, 트라이플루오로아세테이트 등 및 이들의 혼합물을 포함한다. 임의의 연관된 반대 이온 자체는 본 발명의 중요한 특징이 아니고, 본 발명이 임의의 반대 이온의 유형과 결합된 화합물을 포함함이 이해될 수 있다. 또한, 다양한 상이한 형태에 존재할 수 있는 화합물로서, 본 발명은 반대 이온과 결합된 화합물의 형태(예컨대, 무수 염)뿐만 아니라, 반대 이온과 결합되지 않는 형태(예컨대, 수용액 또는 유기 용액)를 포함하도록 의도된다. 금속 염은 전형적으로 본 발명의 화합물과 금속 하이드록사이드의 반응에 의해 제조된다. 이 방법으로 제조된 금속 염의 예는  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  및  $\text{K}^+$ 를 포함하는 염이다. 덜 가용성인 금속 염은 적합한 금속 화합물의 첨가에 의해 더 가용성인 염의 용액으로부터 침전될 수 있다. 또한, 염은 염기 중심, 전형적으로 아민, 또는 산 기로의 특정 유기 및 무기 산의 산 첨가로부터 형성될 수 있다. 이러한 적합한 산의 예는 예를 들어, 무기 산 예를 들어 하이드로할로겐산, 예컨대 염산 또는 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등; 또는 유기 산 예를 들어, 아세트산, 프로판산, 하이드록시아세트산, 2-하이드록시프로판산, 2-옥소프로판산, 락트산, 피루브산, 옥살산(예컨대, 에탄산), 말론산, 숙신산(예컨대, 부탄산), 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 사이클로헥산설폰산, 살리실산(즉, 2-하이드록시벤조산), p-아미노살리실산 등을 포함한다. 또한, 이 용어는 본원의 화학식의 화합물뿐만 아니라 그들의 염이 예를 들어 수화물, 알코올레이트 등을 형성할 수 있는 용매화물을 포함한다. 최종적으로 본원의 조성물이 그들의 이온화되지 않은 형태뿐만 아니라 양성 이온화 형태, 및 수화물로서 화학량론적인 양의 물과의 조합물에서 본 발명의 화합물을 포함함을 이해해야 한다.

[0328] 또한 본 발명의 범주에 포함된 것은 하나 이상의 아미노산, 특히 단백질 성분으로서 발견되는 자연적으로 발생하는 아미노산을 갖는 모 화합물의 염이다. 전형적으로 아미노산은 염기성 또는 산성 기, 예를 들어 라이신, 알기닌 또는 글루탐산, 또는 중성기 예를 들어 글라이신, 세린, 트레오닌, 알라닌, 아이소루신 또는 루신을 갖는 측쇄를 갖는 아미노산이다.

[0329] 본 발명의 화합물은 또한 생리학적으로 허용가능한 그의 염을 포함한다. 본 발명의 화합물의 생리학적으로 허용가능한 염은 적합한 염기, 예를 들어 알칼리 금속(예컨대, 나트륨), 알칼리 토금속(예컨대, 마그네슘), 암모늄 및  $\text{NX}_4^+$ 로부터 유도된 염을 포함한다(이때 X는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬임). 수소 원자 또는 아미노 기의 생리학적으로 허용가능한 염은 유기 카복실산, 예를 들어 아세트산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 타르타르산, 말레산, 말로산, 말산, 이세티온산, 락토바이온산 및 숙신산; 유기 설폰산, 예를 들어 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산 및 p-톨루엔설폰산 산; 및 무기 산, 예를 들어 염산, 황산, 인산 및 설폰산의 염을 포함한다. 하이드록시 기를 포함하는 화합물의 생리학적으로 허용가능한 염은 적합한 양이온, 예를 들어  $\text{Na}^+$  및  $\text{NX}_4^+$ 와 조합되는 상기 화합물의 음이온을 포함한다(이때 X는 전형적으로 H 및  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬 기로부터 독립적으로 선택됨). 그러나, 예를 들어 생리학적으로 허용되지 않은 산 또는 염기의 염은 또한 생리학적으로 허용가능한 화합물의 제조 또는 정제에서의 용도가 발견될 수 있다. 생리학적으로 허용가능한 산 또는 염기로부터 유도되거나 유도되지 않은 모든 염이 본 발명의 범주 내에 속한다.

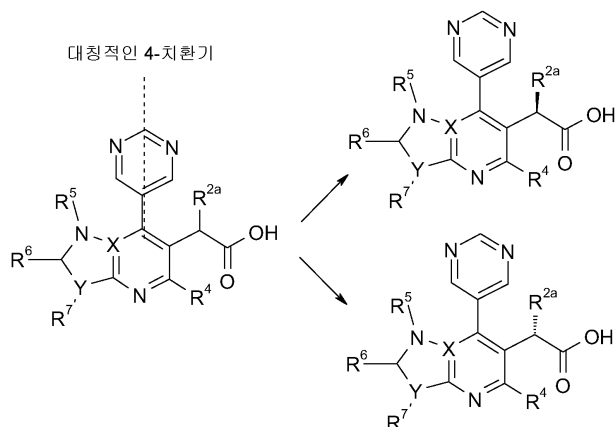
[0330] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않으면, 용어 "거울상 이성질체"는 광학적인 순수함, 또는 80% 이상(즉, 90% 이상의 1개의 거울상 이성질체 및 10% 이하의 다른 거울상 이성질체), 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 98% 이상의 거울상 이성질체 과량(당해 분야에 표준 방법에 의해 측정됨)을 갖는 발명의 화합물의 각각의 개별적인 광학적 활성 형태를 의미한다.

[0331] 본원에 사용된 용어 "이성질체"는 호변 이성질체 및 입체 이성질체 형태를 포함하는 모든 가능한 이성질체 형태를 의미하고, 본원의 화학식의 화합물은 가질 수는 있지만, 위치 이성질체를 포함하지 않는다. 전형적으로, 본원에 나타난 구조는 화합물의 단지 하나의 호변 이성질체 또는 공명 형태를 예시하지만, 상응하는 다른 배열이 또한 생각된다. 달리 명시하지 않으면, 화합물의 화학적인 표시는 모든 가능한 입체 화학적인 이성질체 형태의 혼합물을 나타내고, 상기 혼합물은 기본 분자 구조의 모든 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체(본원의 화학식의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있음)뿐만 아니라 입체 화학적으로 순수하거나 또는 강화된 화

합물을 포함한다. 더욱 구체적으로, 입체 중심은 R- 또는 S-배열을 가질 수 있고, 다중 결합은 시스- 또는 트랜스-배열을 가질 수 있다.

[0332]

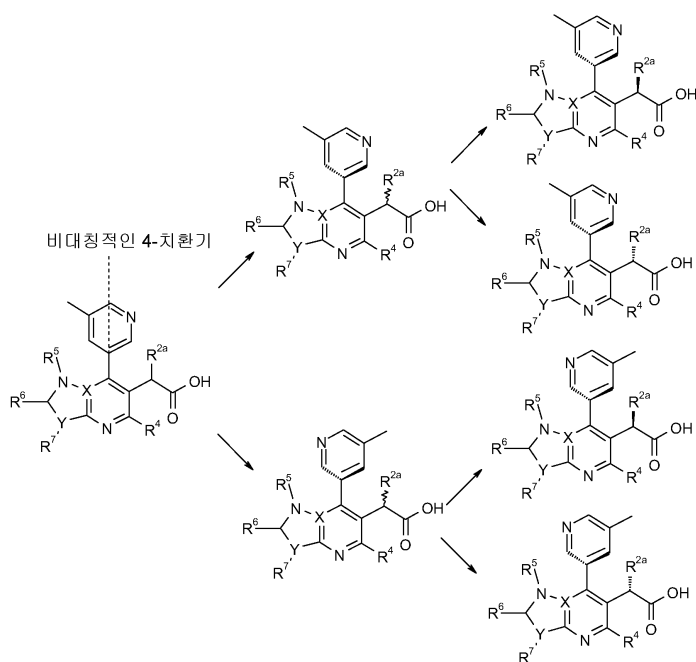
본 발명의 화합물은 카복실 기에 인접한 키랄 중심을 가질 수 있다. 이와 같이, 아트로프 이성질체(하기에 자세히 설명됨)가 또한 존재하지 않는 화합물은 2개의 입체 이성질체(즉, 거울상 이성질체)로서 존재할 수 있다. 예를 들어:



[0333]

[0334]

4-치환기가 4-위치에서 결합의 면에 대해 대칭이 아닌 경우, 아트로프 이성질체가 또한 발생할 수 있다. 이는 4-치환기의 방향족 고리 및 융합된 이환 고리의 피리딘/피리미딘 부분이 서로 거의 직각으로 누워 있고, 본 발명의 2,3,4-치환된 이환 화합물의 4-위치에서의 결합에 대한 회전 때문에 제한될 수 있다. 따라서 이러한 화합물은 4개의 입체 이성질체(즉, 부분입체 이성질체)로서 존재할 수 있다. 예를 들어:



[0335]

[0336]

상기 화합물의 순수한 이성질체 형태는 주로 동일한 기본 분자 구조의 다른 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 이성질체로서 정의된다. 특히, 용어 "입체 이성질체적으로 순수한" 또는 "키랄적으로 순수한"은 약 80% 이상(즉, 90% 이상의 하나의 이성질체 및 10% 이하의 다른 가능한 이성질체), 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 94% 이상, 가장 바람직하게는 97% 이상의 입체 이성질체 과량을 갖는 화합물에 관한 것이다. 용어 "거울상 이성질체적으로 순수한" 및 "부분입체 이성질체적으로 순수한"은 해당 혼합물 중 거울상 이성질체 과량, 부분입체 이성질체 과량 각각에 관해 유사한 방식으로 이해되어야 한다.

[0337]

입체 이성질체의 분리는 당해 분야에 공지된 표준 방법에 의해 수행되었다. 본 발명의 화합물의 하나의 거울상 이성질체는 광학적 활성 분해제를 사용하여 부분입체 이성질체의 형성과 같은 방법에 의해 그것의 반대쪽 거울

상 이성질체가 실질적으로 존재하지 않도록 분리될 수 있다(문헌[Stereochemistry of Carbon Compounds,"(1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H.,(1975) J. Chromatogr., 113:(3) 283-302]). 혼합물 중 이성질체의 분리는 임의의 적합한 방법에 의해 수행될 수 있고, 이는 하기를 포함한다: (1) 키랄 화합물에 의한 이온성 부분입체 이성질체 염의 형성 및 분별 결정화 또는 다른 방법에 의한 분리, (2) 키랄 유도제에 의한 부분입체 이성질체 화합물의 형성, 부분입체 이성질체의 분리 및 순수한 거울상 이성질체로의 전환, 또는 (3) 거울상 이성질체의 키랄 조건 하의 직접적인 분리. (1)의 방법 하에서, 부분입체 이성질체 염은 거울상 이성질체적으로 순수한 키랄 염기, 예를 들어, 부루신, 퀴닌, 에페드린, 스트리크닌, α-메틸-β-페닐 에틸아민(암페타민) 등과 카복실산 및 설펡산과 같은, 산성 작용기를 갖는 비대칭 화합물의 반응에 의해 형성될 수 있다. 부분입체 이성질체 염은 분별 결정화 또는 이온성 크로마토그래피에 의해 분리하도록 유도될 수 있다. 아미노 화합물의 광학 이성질체의 분리를 위해, 키랄 카복실산 또는 설펡산, 예를 들어, 캄포설펡산, 타르타르산, 만델산 또는 락트산의 첨가는 부분입체 이성질체 염의 형성을 초래할 수 있다. 다르게는, 방법 (2)에 의해, 용해된 기질은 부분입체 이성질체 쌍을 형성하는 키랄 화합물의 하나의 거울상 이성질체와 반응될 수 있다(문헌[Eliel, E. and Wilen, S.(1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322]). 부분입체 이성질체 화합물은 거울상 이성질체적으로 순수한 키랄 유도제, 예를 들어, 멘틸 유도제와 비대칭 화합물의 반응, 이어서 부분입체 이성질체의 분리 및 거울상 이성질체적으로 강화된 잔탄을 수득하기 위한 가수분해에 의해 형성될 수 있다. 광학 순도를 결정하는 방법은 라세미 혼합물의 키랄 에스터, 예를 들어, 멘틸 에스터, 모세 에스터, α-메톡시-α-(트라이플루오로메틸)페닐 아세테이트를 제조하는 단계, 및 2개의 아트로프 이성질체의 존재에 대해 NMR 스펙트럼을 분석하는 단계를 포함한다(문헌[Jacob III.(1982) J. Org. Chem. 47:4165]). 안정한 부분입체 이성질체는 아트로프 이성질체 나프릴-아이소퀴놀린의 분리를 위한 방법에 따라 정상 및 역상 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있고 분리될 수 있다(호이(Hoye, T.)에 의한 국제특허출원공개 제96/15111호). 방법 (3) 하에서, 2개의 비대칭 거울상 이성질체의 라세미 혼합물은 키랄 정지상을 사용하여 크로마토그래피에 의해 분리되었다. 적합한 키랄 정지상은, 예를 들어, 폴리사카라이드, 특히 셀룰로오스 또는 아밀로스 유도체이다. 시판중인 폴리 사카라이드 기재 키랄 정지상은 키랄셀(ChiralCel)(상표) CA, OA, OB5, OC5, OD, OF, OG, OJ 및 OK, 및 키랄팩(Chiralpak)(상표) AD, AS, OP(+) 및 OT(+)이다. 상기 폴리사카라이드 키랄 정지상과 조합하여 사용되는 적절한 용리제 또는 이동상은 헥산 등이고, 에탄올, 아이소프로판올 등과 같은 알코올로 개질된다(문헌["Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York]; 문헌[Okamoto, (1990) "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcabamates of polysaccharides as a chiral stationary phase", J. of Chromatogr. 513:375-378]).

[0338] 용어 "시스" 및 "트랜스"는 화학 초록 명명법에 따라 본원에서 사용되고, 고리 잔기 상 치환기의 위치를 참고한다. 화학식 1의 화합물의 절대 입체 화학적 배열은 널리 공지된 방법, 예를 들어, X-선 회절을 사용하여 당해 분야의 숙련자에 의해 쉽게 측정된다.

[0339] 본 발명의 화합물은 표준 실무에 따라 선택될 수 있는 통상적인 담체 및 부형제로 제형화될 수 있다. 정제는 부형제, 활주제, 충전제, 결합제 등을 포함할 수 있다. 수성 제형은 살균 형태로 제조되었고, 이때 통상적인 경구 투여 이외의 다른 것에 의해 전달되는 경우 등장성이다. 선택적으로 제형은 부형제, 예를 들어 문헌["Handbook of Pharmaceutical Excipients"(1986)]에 기재된 것을 포함하고, 아스코르브산 및 다른 산화 방지제, 킬레이트화제 예컨대 EDTA, 탄수화물 예컨대 텍스트린, 하이드록시알킬셀룰로오스, 하이드록시알킬메틸셀룰로오스, 스테아르산 등을 포함한다.

[0340] 이어서, 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 예를 들어, 활성 성분이 상기 조성물의 용해, 분산 또는 확산에 의해 처리된 장소에 이의 적용 또는 보급을 촉진하고/하거나 그것의 효능을 손상시키지 않고 이의 저장, 운반 또는 취급을 촉진하기 위해 제형화된 임의의 물질 또는 성분을 의미한다. 약학적으로 허용가능한 담체는 액체, 또는 압축되어 액체를 형성하는 고체 또는 기체일 수 있고, 즉 본 발명의 조성물이 농축제, 에멀전, 용액, 과립, 더스트, 스프레이, 에어로졸, 현탁액, 연고, 크림, 정제, 알약 또는 분말로서 적합하게 사용될 수 있다.

[0341] 상기 약학 조성물 및 그들의 제형에서 사용하기 위한 적합한 약학 담체는 당해 분야에 널리 공지되어 있고, 본 발명 내에서 그들의 선택을 특히 제한되지 않는다. 그들은 또한 첨가제, 예를 들어, 습윤제, 분산제, 스티커, 접착제, 유화제, 용매, 코팅제, 향균제 및 향진균제(예를 들어 페놀, 소르브산, 클로로부탄올), 등장화제(예를 들어 당 또는 나트륨 클로라이드) 등을 포함할 수 있고, 약학적인 실무, 즉 포유동물에게 영구적인 손상을 만들지 않는 담체 및 첨가제와 동일하다. 본 발명의 약학 조성물은 임의의 공지된 수단, 예를 들어, 선택적인 담체



물질을 사용하여 한 단계 또는 다단계 과정으로 활성 성분을 균일하게 혼합하고, 코팅하고/하거나, 연마함으로써 제조될 수 있고, 필요에 따라 다른 첨가제 예를 들어, 표면 활성제가 또한 마이크로화, 예를 들어, 약 1 내지 10 mg의 직경을 통상적으로 갖는 미소구체의 형태로 그들을 수득하기 위하여, 즉 활성 성분의 제어 또는 지속된 방출을 위한 마이크로캡슐의 제조를 위해 제조될 수 있다.

[0342]

본 발명의 약학 조성물에 사용된, 에멀전화제 또는 유화제로 공지된 적합한 표면 활성제는 좋은 유화성, 분산성 및/또는 습윤 성질을 갖는 비이온성, 양이온성 및/또는 음이온성 물질이다. 적합한 음이온성 계면활성제는 수용성 비누 및 수용성 합성 표면 활성제를 둘다 포함한다. 적합한 비누는 알칼리 또는 알칼리 토금속 염, 높은 지방산( $C_{10}$ - $C_{22}$ )의 치환되거나 치환되지 않은 암모늄 염, 예를 들어, 올레산 또는 스테아르산의 나트륨 또는 칼륨 염, 또는 코코넛 오일 또는 수지 오일로부터 수득가능한 천연 지방산 혼합물이다. 합성 계면활성제는 폴리알킬산의 나트륨 또는 칼슘 염; 지방 설포네이트 및 설페이트; 설포화된 벤즈이미다졸 유도체 및 알킬아릴설포네이트를 포함한다. 지방 설포네이트 또는 설페이트는 통상적으로 알칼리 또는 알칼리 토금속 염, 치환되지 않은 암모늄 염, 또는 8 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 아실 라디칼로 치환된 암모늄 염, 예를 들어 리그노설포산 또는 도데실설포산의 나트륨 또는 칼슘 염 또는 천연 지방산으로부터 수득된 지방 알코올 설페이트의 혼합물, 황산 또는 설포산 에스터의 알칼리 또는 알칼리 토금속 염(예를 들어 나트륨 라우릴 설페이트) 및 지방 알코올/에틸렌 옥사이드 부가물의 설포산의 형태이다. 적합한 설포화된 벤즈이미다졸 유도체는 바람직하게는 8 내지 22개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬아릴설포네이트의 예는 도데실벤젠 설포산 또는 다이부틸-나프탈렌설포산, 나트륨 또는 나프탈렌-설포산/포름알데하이드 축합 생성물의 칼슘 또는 알코올아민 염이다. 또한 적합한 것은 상응하는 포스페이트, 예를 들어 인산 에스터의 염 및 에틸렌 및/또는 프로필렌 옥사이드를 갖는 p-노닐페놀의 부가물, 또는 인지질이다. 본 목적에 적합한 인지질은 세파린 또는 레시틴 유형의 천연(동물 또는 식물 세포로부터 유래됨) 또는 합성 인지질, 예를 들어 포스포티딜에탄올아민, 포스포티딜세린, 포스포티딜글리세린, 리소레시틴, 카디오리핀, 다이옥타닐포스포티딜-콜린, 다이팔미토일포스포티딜-콜린 및 그들의 혼합물이다.

[0343]

적합한 비이온성 계면활성제는 알킬페놀 분자 중 12개 이상의 탄소 원자를 포함하는, 지방 알코올, 지방산, 지방족 아민 또는 아미드의 폴리에톡실화되고 폴리프로폭실화된 유도체, 알킬아렌설포네이트 및 다이알킬설포숙시네이트, 예를 들어 지방족 및 지환족 알코올, 포화되거나 포화되지 않은 지방산 및 알킬페놀의 폴리글리콜 에터 유도체이고, 상기 유도체는 바람직하게 3 내지 10개의 글리콜 에터 기 및 (지방족) 탄화수소 잔기 중 8 내지 20개, 알킬 페놀의 알킬 잔기 중 6 내지 18개의 탄소 원자를 포함한다. 또한 적합한 비이온성 계면활성제는 알킬쇄에 1 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는 폴리프로필렌 글리콜, 에틸렌다이아미노폴리프로필렌 글리콜을 갖는 폴리에틸렌 옥사이드의 수용성 부가물이고, 상기 부가물은 20 내지 250개의 에틸렌글리콜 에터 기 및/또는 10 내지 100개의 프로필렌글리콜 에터 기를 포함한다. 이러한 화합물은 통상적으로 프로필렌글리콜 단위 당 1 내지 5개의 에틸렌글리콜 단위를 포함한다. 비이온성 계면활성제의 대표적인 예는 노닐페놀-폴리에톡시에탄올, 피마자유 폴리글리콜계 에터, 폴리프로필렌/폴리에틸렌 옥사이드 부가물, 트라이부틸펜옥시폴리에톡시에탄올, 폴리에틸렌글리콜 및 옥틸펜옥시폴리에톡시에탄올이다. 폴리에틸렌 소르비탄의 지방산 에스터(예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트라이올레이트), 글리세롤, 소르비탄, 수크로즈 및 펜타에리트리톨이 또한 적합한 비이온성 계면활성제이다.

[0344]

적합한 양이온성 계면활성제는 4차 암모늄 염, 특히 할로, 페닐, 치환된 페닐 또는 하이드록시로 선택적으로 치환된 4개의 탄화수소 라디칼을 갖는 할라이드; 예를 들어 N-치환기로서 하나 이상의  $C_8$ - $C_{22}$  알킬 라디칼(예를 들어, 세틸, 라우릴, 팔미틸, 미리스틸, 올레일 등) 및 추가 치환기로서, 치환되지 않거나 또는 할로겐화된 저급 알킬, 벤질 및/또는 하이드록시-저급 알킬 라디칼을 포함하는 4차 암모늄 염을 포함한다.

[0345]

본 목적을 적합한 표면 활성제의 더욱 자세한 설명은 문헌["McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual"(MC Publishing Corp., Ridgewood, New Jersey, 1981)], 문헌["Tensid-Taschenbuch", 2 d ed.(Hanser Verlag, Vienna, 1981)] 및 문헌["Encyclopaedia of Surfactants,(Chemical Publishing Co., New York, 1981)]의 예에서 발견할 수 있다.

[0346]

본 발명의 화합물 및 그들의 생리학적으로 허용가능한 염(이하 활성 성분으로서 수집적으로 나타냄)은 치료된 병태에 적합한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있고, 적합한 경로는 경구, 직장, 비강, 국부(안구, 입 및 설하를 포함), 질 및 비경구(피하, 근육, 정맥, 피내, 척추 강내 및 경막외를 포함)를 포함한다. 바람직한 투여 경로는 예를 들어 수용자의 상태에 따라 변할 수 있다.

[0347]

활성 성분이 단독으로 투여될 수 있지만, 약학 제형으로서 제공하는 것이 바람직하다. 가축 및 인간 둘다에 사용하는 본 발명의 제형은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 및 선택적인 다른 치료 성분과 함께 상기 기

제된 바와 같은 하나 이상의 활성 성분을 포함한다. 담체는 제형의 다른 성분과 상용가능하고 이의 수용자에게 해롭지 않다는 의미에서 최적으로 "허용가능"하다. 제형은 경구, 직장, 비강, 국부(안구, 입 및 설하를 포함), 질 및 비경구(피하, 근육, 정맥, 피내, 척추 강내 및 경막외를 포함) 투여를 위해 적합한 것을 포함한다. 제형은 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 부수 성분을 구성하는 담체와 결합하는 단계를 포함한다. 통상적으로, 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘다와 균일하고 직접적으로 결합하고, 이어서 필요할 경우 생성물을 성형함으로써 제조된다.

[0348] 경구 투여를 위해 적합한 본 발명의 제형은 활성 성분의 소정량을 각각 포함하는 캡슐, 교각 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 액체 또는 비수성 액체 중 용액 또는 현탁액; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 별개의 단위로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 제공될 수 있다.

[0349] 정제는 선택적으로 하나 이상의 부수 성분으로 압축 또는 성형함으로써 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 표면 활성제 또는 분산제와 선택적으로 혼합된, 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축시킴으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 축축해진 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅되거나 스코어링(scoring)되고, 활성 성분의 방출을 느리게 하거나 조절하도록 제형화될 수 있다. 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 감염의 경우, 제형은 예를 들어 0.075 내지 20% 중량/중량(0.1% 중량/중량, 예컨대 0.6% 중량/중량, 0.7% 중량/중량 등과 같은 증분으로 0.1% 내지 20%의 활성 성분을 포함), 바람직하게는 0.2 내지 15% 중량/중량, 가장 바람직하게는 0.5 내지 10% 중량/중량의 양으로 활성 성분을 포함하는 국부 연고 또는 크림으로서 선택적으로 적용된다. 연고로 제형화되었을 경우, 활성 성분은 파라핀 또는 수산화성 연고 베이스와 함께 사용될 수 있다. 다르게는, 활성 성분은 유중수 크림 베이스와 함께 크림으로 제형화될 수 있다. 필요한 경우, 크림 베이스의 수상은 예를 들어, 30% 중량/중량 이상의 다가 알코올, 즉, 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-다이올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG400 포함) 및 이들의 혼합물과 같은, 2개 이상의 하이드록시 기를 갖는 알코올을 포함할 수 있다. 국부 제형은 바람직하게 피부 또는 다른 발명 구역을 통한 활성 성분의 흡수 또는 침투를 강화하는 화합물을 포함한다. 이러한 피부 침투 강화제의 예는 다이메틸실록사이드 및 관련된 유사체를 포함한다.

[0350] 본 발명의 에멀전의 오일 상은 공지된 수단에서 공지된 성분으로부터 구성될 수 있다. 상은 단지 유화제(다른 제형에는 에멀전화제로 공지됨)를 포함할 수 있지만, 바람직하게는 지방 및 오일 둘다를 갖거나 또는 지방 또는 오일과 하나 이상의 유화제의 혼합물을 포함한다. 선택적으로, 친수성 유화제가 안정화제로서 작용하는 친유성 유화제와 함께 포함된다. 또한 오일 및 지방 둘다를 포함하는 것이 바람직하다. 안정화제가 있는 유화제 또는 안정화제가 없는 유화제는 함께, 소위 에멀전 밀랍을 형성하고, 밀랍은 오일 및 지방과 함께 크림 제형의 오일 분산된 상을 형성하는 소위 에멀전화 연고 베이스를 형성한다.

[0351] 제형을 위해 적합한 오일 또는 지방의 선택은 목적 화장품 성질을 달성하는 것을 기초로 하고, 이는 약학 에멀전 제형에서 사용될 수 있는 대부분의 오일에서의 활성 성분의 용해도가 매우 낮기 때문이다. 따라서, 크림은 선택적으로 튜브 또는 다른 용기로부터 누출을 피하기 위해 적합한 농도를 갖는 기름이 없고, 얼룩지지 않고 세척 가능한 생성물이어야 한다. 직쇄 또는 분지쇄, 단염기 또는 다염기 알킬 에터, 예를 들어 다이-아이소아디페이트, 아이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 다이에스터, 아이소프로필 미리스테이트, 데실 올레에이트, 아이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 크로다몰(Crodamol) CAP로서 공지된 분지쇄 에스터 배합물이 사용될 수 있고, 마지막 3개가 바람직한 에스터이다. 이는 요구되는 성질에 따라 단독으로 또는 조합으로 사용될 수 있다. 다르게는, 높은 융점 지질, 예를 들어 백색 연질 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 다른 미네랄 오일이 사용될 수 있다.

[0352] 눈에 국부 투여하기 위한 적합한 제형은 또한, 점안액을 포함하고, 이때 활성 성분은 적합한 담체, 특히 활성 성분을 위한 수성 용매에 용해되거나 현탁된다. 활성 성분은 선택적으로 0.5 내지 20%, 이롭게는 0.5 내지 10%, 특히 약 1.5% 중량/중량의 농도로 이러한 제형에 존재한다. 경구에 국부 투여하기 위한 적합한 제형은 향미 기재, 통상적으로 수크로즈 및 아카시아 또는 트라가칸트 중 활성 성분을 포함하는 로젠지; 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로즈 및 아카시아와 같은 불활성 기재 중 활성 성분을 포함하는 캔디; 및 적합한 액체 담체 중 활성 성분을 포함하는 경구청결제이다.

[0353] 직장 투여에 적합한 제형은 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 기재를 갖는 좌약으로

서 제공될 수 있다. 담체가 고체인, 비강 투여에 적합한 제형은 20 내지 500  $\mu\text{m}$ (30  $\mu\text{m}$ , 35  $\mu\text{m}$  등과 같은 5  $\mu\text{m}$ 의 증분으로 20 내지 500  $\mu\text{m}$ 에서 입자 크기를 포함)의 입자 크기를 갖는 거친 분말을 포함하고, 이는 코로 들어쉬는 방식으로, 즉 코까지 닿는 분말 용기로부터 비강을 통한 빠른 흡입에 의해 투여된다. 상기 담체가 액체인 적합한 제형(예를 들어 비강 스프레이 또는 점비액으로서 투여를 위함)은 활성 성분의 수성 또는 오일 용액을 포함한다. 연무 투여를 위해 적합한 제형은 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있고, 다른 치료제와 함께 전달될 수 있다.

[0354] 질 투여를 위해 적합한 제형은 적절한 것으로 당해 분야에 공지된 담체를 활성 성분 이외에 추가로 포함하는 질 좌약, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 포말 또는 분무 제형으로서 제공한다.

[0355] 비경구 투여를 위해 적합한 제형은 산화방지제, 완충액, 세균 발육 억제제 및 의도된 수용인의 혈액에 등장성인 제형을 만드는 용질을 포함할 수 있는 수성 및 비수성 살균 주사액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 살균 현탁액을 포함한다. 제형은 1회 복용량 또는 다중 복용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있고, 사용 직전에 살균 액체 담체, 예를 들어 주사를 위한 물의 첨가만 필요한 동결-건조된 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사액 및 현탁액은 종래 기술에 개시된 살균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0356] 바람직한 1회 복용 제형은 상기 언급된 바와 같은 활성 성분의 1일 복용량 또는 일 단위의 하위 복용량 또는 이의 적합한 분획을 포함한다.

[0357] 상기 언급된 성분의 이외의 본 발명의 제형은 해당 제형 유형에 관한 분야에서 통상적인 다른 약품을 포함할 수 있고, 예를 들어, 경구 투여를 위해 적합한 것은 향미제를 포함할 수 있음이 이해되어야 한다.

[0358] 본 발명의 화합물은 본 발명의 하나 이상의 화합물("제어된 방출 제형")을 활성 성분으로서 포함하는 약학 제형의 조절된 배출을 제공하기 위해 사용될 수 있고, 이때 활성 성분의 배출이 제어되거나 조절되어, 드문 복용을 허락하거나 주어진 본 발명의 화합물의 약동학 또는 독성 프로ファイルを 향상시킨다. 제어된 방출 제형은 경구 투여를 위해 적용되고, 이때 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 별개의 단위가 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0359] 추가 성분이 조성물에서 활성 성분의 작용을 지속 시간을 조절하기 위해 포함될 수 있다. 이와 같이 조절된 방출 조성물은 적합한 중합체 담체, 예를 들어 폴리에스터, 폴리아미노산, 폴리비닐 피롤리돈, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 메틸셀룰로즈, 카복시메틸셀룰로즈, 프로타민 설페이트 등의 선택에 의해 달성될 수 있다. 약물 방출 속도 및 작용의 지속 시간은 또한 중합성 물질, 예를 들어, 하이드로겔, 폴리락트산, 하이드록시메틸셀룰로즈, 폴리메틸 메트아크릴레이트 및 다른 상기 기재된 중합체의 입자, 예를 들어 마이크로캡슐로의 활성 성분의 혼입에 의해 조절될 수 있다. 이러한 방법은 리포솜, 미소구체, 마이크로에멀전, 나노입자, 나노캡슐 등과 같은 콜로이드 약물 전달 시스템을 포함한다. 투여 경로에 따라, 약학 조성물은 보호 코팅을 필요로 할 수 있다. 주사 용도를 위해 적합할 수 있는 약학 형태는 살균 수용액 또는 분산액 및 이의 즉석 제조를 위한 살균 분말을 포함한다. 따라서, 이의 목적을 위한 전형적인 담체는 생체 적합한 수성 완충액, 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0360] 여러 활성 성분이 조합으로 사용될 경우, 치료되는 포유 동물에서 바로 동시에 그들의 결합적인 치료 효과를 나타낼 필요가 없다는 사실의 관점에서, 상응하는 조성물은 또한 인접한 저장소 또는 구획이지만 분리된, 2개의 성분을 포함하는 의료 키트 또는 포장의 형태일 수 있다. 따라서, 후자의 맥락에서, 각각의 활성 성분은 다른 성분과 다른 투여 경로에 적합한 방식으로 제형화될 수 있고, 예를 들어 그들 중 하나는 경구 또는 비경구 제형의 형태일 수 있는 반면에 다른 것은 정맥 주사 또는 에어로졸을 위한 앰플의 형태이다.

[0361] 본 발명의 또 다른 실시양태는 본 발명의 화합물의 다양한 전구체 또는 "전구약물" 형태에 관한 것이다. 이는 그 자체가 상당한 생물학적 활성이 아니지만 동물에게 전달되었을 때 동물의 신체의 정상적인 기능, 그 중에서도 위 또는 혈청에서 존재하는 효소에 의해 촉진된 화학 반응을 진행할 수 있는 화학적인 종의 형태로 본 발명의 화합물을 제형화하는 것이 바람직할 수 있고, 상기 화학 반응은 본원에 정의된 바와 같은 화합물의 방출 효과를 갖는다. 따라서, 용어 "전구약물"은 활성 약학 성분 내로 생체 내 전환된 이러한 종에 관한 것이다.

[0362] 본 발명의 전구약물은 제형화제에 적합한 임의의 형태를 가질 수 있고, 예를 들어, 에스터는 비제한적으로 일반적인 전구약물 형태이다. 그러나, 본 경우에서, 전구약물은 필수적으로 공유 결합이 표적 위치에서 존재하는 효소의 활성에 의해 분열된 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, C-C 공유 결합은 하나 이상의 효소에 의해 상기 표적 위치에서 선택적으로 분열될 수 있고, 따라서 쉽게 가수분해 가능한 전구체, 그 중에서도 에스터, 아미

드 등 이외의 형태인 전구약물이 사용될 수 있다. 전구약물에서 활성 약학 성분의 대응물은 예를 들어, 아미노산 또는 펩타이드 구조, 알킬 쇄, 당 잔기 및 당해 분야에 공지된 바와 같은 다른 상이한 구조를 가질 수 있다.

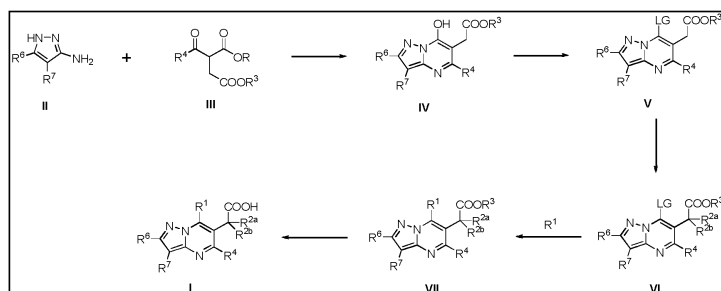
[0363] 본 발명의 목적을 위해 용어 "치료 적합한 전구약물"은 "전구약물이 투여된 동물, 포유동물 또는 인간의 조직과 접촉하는 경우, 단일 또는 다중 생물학적 형질전환에 의하든지, 과도한 독성, 자극 또는 알레르기 반응없이, 의도된 치료 결과를 달성하는, 치료적인 활성 형태로 생체 내 형질전환될 수 있는 방식으로 개질된 화합물"로서 본원에 정의된다.

[0364] 더욱 구체적으로, 본원에 사용된 용어 "전구약물"은 화합물의 약학적 활성 형태를 배출하기 위해 신체 내에서 자발적 또는 효소적 형질전환되는, 화학식 I의 구조에 의해 나타낸 바와 같이 화합물의 비활성 또는 매우 덜 활성인 유도체에 관한 것이다. 포괄적인 검토를 위해, 라우티오(Rautio J) 등의 문헌["Prodrugs: design and clinical applications" Nature Reviews Drug Discovery, 2008, doi: 10.1038/nrd2468]을 참고한다.

[0365] 본 발명의 화합물은 당해 분야의 숙련자에게 널리 공지된 일련의 화학 반응을 사용하고 상기 화합물의 제조 방법을 보충하면서 제조되고, 더욱 예시될 수 있다. 추가로 설명된 방법은 단지 예를 의미하고, 어떠한 방식으로든지 본 발명의 범주를 제한하지 않는다.

[0366] 본 발명의 화합물은 하기 예시된 통상적인 과정에 따라 제조될 수 있다:

[0367] [반응식 1]



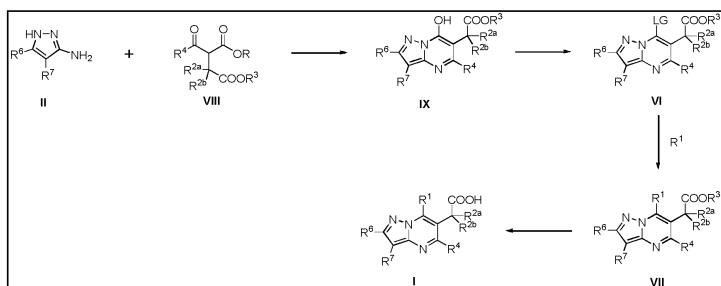
[0368]

[0369] 이때, 모든  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및 LG는 본 발명의 화합물 및 이의 실시양태 및 화학식에 기술된 바와 같다.

[0370] 화학식 II(시판 중이거나 당해 분야에 공지된 방법에 의해 합성됨)의 3-아미노피라졸과 화학식 III의 중간체(이때, R은 에스터 보호기(예컨대, 메틸, 에틸 등)이다)의 80으로부터 140℃의 승온에서 극성 비양성자성 용매(예컨대, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등)의 존재 하의 축합은 화학식 IV의 목적 중간체를 제공한다. 이어서 중간체 IV를 당해 분야에 공지된 과정 또는 하기 실시예에 제시한 바와 같이 화학식 V의 중간체(이때 LG는 오직 할로젠으로부터 선택된 이탈기이다)로 전환시켰다. 당해 분야에 공지된 과정 또는 하기 실시예에 제시한 바와 같은, 화학식 VI의 중간체의 알킬화는 화학식 VI의 화합물을 제공한다. 당해 분야에 공지된 과정 또는 하기 실시예에 제시한 바와 같은 중간체 VI 및 적합한  $R^1$  전구체의 커플링(coupling)은 표준 가수분해 조건에 의해 화학식 I의 목적 화합물로 전환될 수 있는 화학식 VII의 화합물을 제공한다.

[0371] 다르게는, 화학식 I의 화합물은 또한 하기 반응식 2에 설명된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0372] [반응식 2]



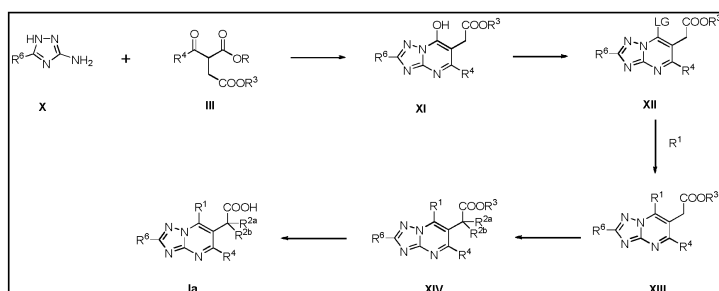
[0373]

[0374] 이때, 모든  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및 LG는 본 발명의 화합물 및 이의 실시양태 및 화학식에 기술된 바와 같다.

[0375] 화학식 II(시판 중이거나 당해 분야에 공지된 방법에 의해 합성됨)의 3-아미노피라졸과 화학식 VIII(시판 중이거나 당해 분야에 공지된 방법에 의해 합성됨)의 중간체(이때 R은 에스터 보호기(예컨대, 메틸, 에틸 등)이다)의 80으로부터 140°C의 승온에서 극성 비양성자성 용매(예컨대, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등))의 존재 하에 축합은 화학식 IV의 목적 중간체를 제공한다. 이어서 중간체 IX를 당해 분야에 공지된 과정 또는 하기 실시예에 제시한 바와 같이 화학식 VI의 중간체(이때 LG는 오직 할로겐으로부터 선택된 이탈기이다)로 전환시켰다. 당해 분야에 공지된 과정 또는 하기 실시예에 제시한 바와 같은 중간체 VI 및 적합한  $R^1$  전구체의 커플링은 표준 가수분해 조건에 의해 화학식 I의 목적 화합물로 전환될 수 있는 화학식 VII의 화합물을 제공한다.

[0376] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 또한 하기 반응식 3에 설명된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0377] [반응식 3]



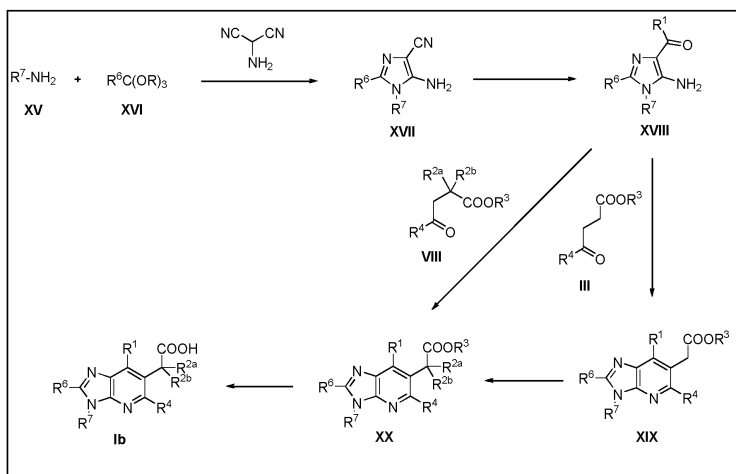
[0378]

[0379] 이때, 모든  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  및 LG는 본 발명의 화합물 및 이의 실시양태 및 화학식에 기술된 바와 같다.

[0380] 화학식 X(시판 중이거나 당해 분야에 공지된 방법에 의해 합성됨)의 3-아미노-1,2,4-트리아졸과 화학식 III의 중간체(이때 R은 에스터 보호기(예컨대, 메틸, 에틸 등)이다)의 80으로부터 140°C의 승온에서 극성 비양성자성 용매(예컨대, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등))의 존재 하에 축합은 화학식 XI의 목적 중간체를 제공한다. 이어서 중간체 XI을 당해 분야에 공지된 과정 또는 하기 실시예에 제시한 바와 같이 화학식 XII의 중간체(이때 LG는 오직 할로겐으로부터 선택된 이탈기이다)로 전환시켰다. 당해 분야에 공지된 과정(아미노화, 스즈키(Suzuki) 커플링, 네기시(Negishi) 커플링, 스틸(Stille) 커플링 등) 또는 하기 실시예에 제시한 바와 같은 중간체 XII 및 적합한  $R^1$  전구체의 커플링은 화학식 XIII의 화합물을 제공한다. 당해 분야에 공지된 과정 또는 하기 실시예에 제시한 바와 같은 화학식 XIII의 중간체의 알킬화는 표준 가수분해 조건에 의해 화학식 Ia의 목적 화합물로 전환될 수 있는 화학식 XIV의 화합물을 제공한다.

[0381] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 하기 반응식 4에 설명된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0382] [반응식 4]



[0383]

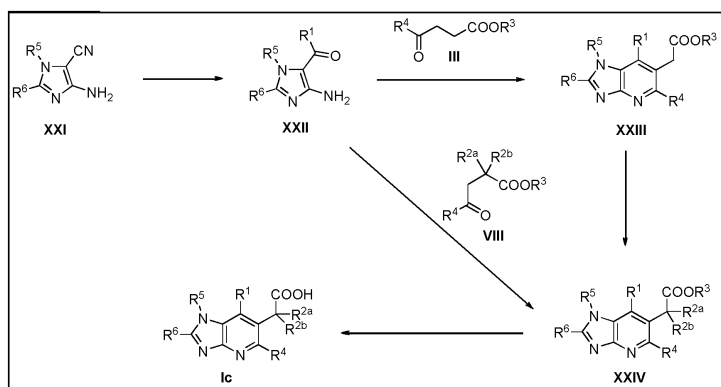


[0384] 이때, 모든  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및 LG는 본 발명의 화합물 및 이의 실시양태 및 화학식에 기술된 바와 같다.

[0385] 화학식 XV의 1차 아민과 화학식 XVI의 오르토에스터의 축합은 0℃로부터 80℃의 승온에서 강 염기(예컨대, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민 등) 및 극성 용매(예컨대, 아세토니트릴, THF 등)의 존재 하에, 화학식 XVII의 목적 중간체(이때 R은 아미노말로니틸을 갖는 알킬 기(메틸 또는 에틸)이다)를 제공한다. 더욱 자세한 정보는 하기 참고 문헌(미국특허 제2006/0094706 A1호)에서 발견될 수 있다. 이어서 화학식 XVII의 중간체를 그리냐르(Grignard) 시약과 반응시켜 화학식 XIX의 중간체를 제공하기 위해 트라이메틸실릴 클로라이드의 존재 하에 화학식 III의 중간체와 축합될 수 있는 화학식 XVIII의 중간체를 수득하였다. 당해 분야에 공지된 과정 또는 하기 실시예에 제시한 바와 같은 화학식 XIX의 중간체의 알킬화는 표준 가수분해 조건에 의해 화학식 Ib의 목적 화합물로 전환될 수 있는 화학식 XX의 화합물을 제공한다. 다르게는, 화학식 XX의 중간체(이때 R은 에스터 보호기(예컨대, 메틸, 에틸 등)이다)는 또한 화학식 VIII의 중간체를 갖는 화학식 XVIII의 중간체의 축합으로부터 수득될 수 있다.

[0386] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은 하기 반응식 5에 설명된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0387] [반응식 5]



[0388] 이때, 모든  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및 LG는 본 발명의 화합물 및 이의 실시양태 및 화학식에 기술된 바와 같다.

[0389] 화학식 XXI의 중간체(시판 중이거나 당해 분야에 공지된 방법에 의해 합성됨)와 그리냐르 시약의 축합은, 화학식 XXIII의 중간체를 제공하기 위해 트라이메틸실릴 클로라이드의 존재 하에 화학식 III의 중간체와 축합될 수 있는 화학식 XXII의 중간체를 제공한다. 당해 분야에 공지된 방법 또는 하기 실시예에 제시한 바와 같이, 화학식 XXIII의 중간체의 알킬화는 표준 가수분해 조건을 사용하여 화학식 Ic의 목적 화합물로 전환될 수 있는 화학식 XXIV의 화합물을 제공한다. 다르게는, 화학식 XXIV의 중간체(이때 R은 에스터 보호기(예컨대, 메틸, 에틸 등)이다)는 또한 화학식 VIII의 중간체를 갖는 화학식 XXII의 중간체의 축합으로부터 수득될 수 있다.

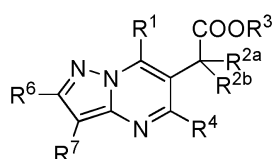
## [0391] 실시예

[0392] 하기 실시예는 본 발명의 예시의 목적을 위해 제공되고, 어떠한 방식으로든지 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0393] 부분 A는 화합물의 제조 방법(중간체 및 최종 화합물)을 나타내는 반면 부분 B는 본 발명의 화합물의 항바이러스 활성을 설명한다.

[0394] [표 1]

[0395] 본 발명의 실시예의 화합물의 구조 및 그들의 개별 코드












[0396] - 38 -

화합물 코드	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
CPD-01		n-프로필	H	Et	Me	H	H
CPD-02		n-프로필	H	Et	Me	H	H
CPD-03		n-프로필	H	Et	Me	H	H

[0397]

CPD-04		n-프로필	H	Et	Me	H	H
CPD-05	페닐	n-프로필	H	Me	Me	H	H
CPD-06	p-톨릴	n-프로필	H	Me	Me	H	H
CPD-07	메틸	n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-08	p-톨릴	n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-09	p-톨릴	n-프로필	H	Me	Me	페닐	H
CPD-10		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-11		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-12		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-13		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-14		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-15		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-16		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-17		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-18		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H

[0398]

CPD-19		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-20		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-21		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-22	p-톨릴	n-프로필	H	Et	Me	H	Br
CPD-23	p-톨릴	n-프로필	H	Et	Me	H	페닐
CPD-24	p-톨릴	n-프로필	H	Et	Me	H	p-톨릴
CPD-25	p-톨릴	n-프로필	H	Me	Me	tBu	Br
CPD-26	p-톨릴	n-프로필	H	Me	Me	tBu	p-톨릴
CPD-27	p-톨릴	n-프로필	H	Me	Me	n-프로필	H
CPD-28	p-톨릴	n-프로필	H	Me	Me	2-푸라닐	H
CPD-29		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-30		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-31	p-톨릴		H	Me	Me	tBu	H
CPD-32	p-톨릴	벤질	H	Me	Me	tBu	H
CPD-33		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-34		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-35		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H

[0399]














CPD-36		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-37	p-톨릴		H	Me	Me	tBu	H
CPD-38	p-톨릴	n-프로필	H	Me	Me	tBu	Cl
CPD-39	p-톨릴		H	Me	Me	tBu	H
CPD-40		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-41		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-42		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-43		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-44		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-45		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-46		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-47		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-48		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-49		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-50	p-톨릴	n-프로필	H	Me	Me	tBu	Me
CPD-51	p-톨릴	n-프로필	H	Me	Me	tBu	Me













[0400]

CPD-52		n-프로필	H	H	Me	H	H
CPD-53		n-프로필	H	H	Me	H	H
CPD-54		n-프로필	H	H	Me	H	H
CPD-55		n-프로필	H	H	Me	H	H
CPD-56	페닐	n-프로필	H	H	Me	H	H
CPD-57	p-톨릴	n-프로필	H	H	Me	H	H
CPD-58	페닐	n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-59	p-톨릴	n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-60	p-톨릴	n-프로필	H	H	Me	tBu	Br
CPD-61	p-톨릴	n-프로필	H	H	Me	페닐	H
CPD-62		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-63		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-64		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-65		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-66		n-프로필	H	H	Me	tBu	H

[0401]

CPD-67		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-68		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-69		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-70		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-71		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-72		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-73		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-74	p-톨릴	n-프로필	H	H	Me	H	페닐
CPD-75	p-톨릴	n-프로필	H	H	Me	H	p-톨릴
CPD-76	p-톨릴	n-프로필	H	H	Me	tBu	p-톨릴
CPD-77	p-톨릴	n-프로필	H	H	Me	n-프로필	H
CPD-78	p-톨릴	n-프로필	H	H	Me	2-푸라닐	H
CPD-79		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-80		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-81	p-톨릴		H	H	Me	tBu	H
CPD-82	p-톨릴	벤질	H	H	Me	tBu	H
CPD-83		n-프로필	H	H	Me	tBu	H

[0402]

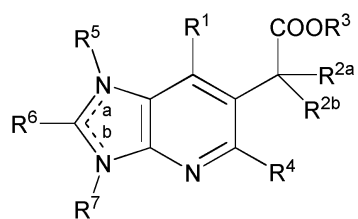
CPD-84		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-85		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-86	p-톨릴		H	H	Me	tBu	H
CPD-87	p-톨릴	n-프로필	H	H	Me	tBu	Cl
CPD-88	p-톨릴		H	H	Me	tBu	H
CPD-89		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-90		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-91		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-92		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-93		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-94		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-95		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-96		n-프로필	H	H	Me	tBu	H

[0403]

CPD-97		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-98		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-99	p-톨릴	n-프로필	H	H	Me	tBu	Me
CPD-100	p-톨릴	n-프로필	H	H	Me	tBu	페닐
CPD-110		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-111		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-112		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-113		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-114		n-프로필	H	Me	Me	tBu	H
CPD-115		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-116		n-프로필	H	H	Me	tBu	H
CPD-117		n-프로필	H	H	Me	tBu	H

[표 2]

본 발명의 실시예의 화합물의 구조 및 그들의 개별 코드

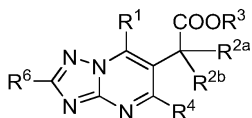


화합물 코드	실시예	a	b	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
CPD-101	52	결함	-	p-톨릴	H	H	Me	Me	-	Me	Me
CPD-102	53	결함	-	p-톨릴	n-프로필	H	Me	Me	-	Me	Me
CPD-103	55	결함	-	p-톨릴	n-프로필	H	Et	Me	-	n-프로필	Me
CPD-104	56	결함	-	p-톨릴	n-프로필	H	Et	Me	-	i-프로필	Me
CPD-105	107	결함	-	p-톨릴	n-프로필	H	H	Me	-	Me	Me
CPD-106	109	결함	-	p-톨릴	n-프로필	H	H	Me	-	n-프로필	Me
CPD-107	110	결함	-	p-톨릴	n-프로필	H	H	Me	-	i-프로필	Me
CPD-108	54	-	결함	p-톨릴	n-프로필	H	Et	Me	Me	Me	-
CPD-109	108	-	결함	p-톨릴	n-프로필	H	H	Me	Me	Me	-

[표 3]

[0410] 본 발명의 실시예의 화합물의 구조 및 그들의 개별 코드

[0411]



[0412]

[0413] 사용된 재료, 일반적인 준비 방법 및 중간체의 합성을 설명하는 실시예

[0414] 본 실험 부분에서 언급된 모든 분취용 HPLC 정제는 다음 시스템으로 수행되었다: 워터스(Waters) 2489 UV/가시광선 검출기, 워터스 2545 2원 구매 모듈, 워터스 분획 수집기 III 및 워터스 듀얼 플렉스 주입기.

[0415] 분리는 선파이어(SunFire) C 18 안전 컬럼(5  $\mu$ m; 19 x 10 mm)을 장착한 선파이어 프랩(Prep) C18 ODB 컬럼(5  $\mu$ m; 19 x 100 mm)으로 수행하였다. 용리를 하기 표에 설명된 방법으로 수행하였고, 검출 파장은 210 및 254 nm로 고정시켰다.

HPLC 방법 1			
시간(분)	유속(mL/분)	용매 A(%)	용매 B(%)
0	20	80	20
2.00	20	80	20
8.00	20	10	90
10.80	20	10	90
11.00	20	80	20
16.00	20	80	20
용매 A: 밀리Q 물 중 0.1%의 포름산 LC-MS 등급			
용매 B: 아세트ونی트릴 HPLC 등급			
HPLC 방법 2			
시간(분)	유속(mL/분)	용매 A(%)	용매 B(%)
0	20	50	50
2.00	20	50	50
9.00	20	10	90
11.00	20	10	90
11.20	20	50	50
16.00	20	50	50
용매 A: 밀리Q 물 중 0.1%의 포름산 LC-MS 등급			
용매 B: 아세트ونی트릴 HPLC 등급			

[0416]

[0417] 일반적인 과정 A:

[0418] 톨루엔(1 mL/mmol의 디폴트 시약) 중 3-아미노피라졸(1 당량) 및 다이알킬 아세틸숙시네이트(1.1 당량)의 혼합물을 트랩에서 이론적인 부피의 물이 증류될 때까지 딘 스타크(Dean Stark) 시스템으로 가열 환류하였다. 침전물을 여과하였고, 톨루엔 및 다이에틸에터로 세척하여 예상된 알킬 2-(7-하이드록실-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트를 수득하였고, 이를 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0419] 일반적인 과정 B:

[0420] 알킬 2-(7-하이드록실-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트를 인 옥시클로라이드(1 mL/mmol)에서 현탁하였고 다이메틸아닐린(0.2 내지 0.25 mL/mmol)을 질소 대기 하에 첨가하였다. 잘 교반된 반응 혼합물을 출발 물질이 사라질 때까지 가열하였다(30 내지 60°C 온도). 과량의 인 옥시클로라이드를 감압 하에 제거하였고, 잔여 오일을 빙욕에 위치시켰다. 차가운 포화된 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액을 중화될 때까지 조심스럽게 첨가하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였고, 유기물을 혼합하였고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 예상된 알킬 2-(7-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트를 수득하였다.

[0421] 일반적인 과정 C:

[0422] -10°C에서 무수 DMF 중 알킬 2-(7-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트(1 당량)의 용액에 테트라하



이드로퓨란(1.1 내지 2 당량) 중 LHMDs의 1N 용액을 천천히 첨가하였다. 이어서, 할라이드 유도체(1.5 내지 2 당량)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 디폴트 혼합물이 사라질 때까지 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물에 암모늄 클로라이드의 포화된 용액을 첨가함으로써 급랭시켰고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하였고, 나트륨 설페이트 하에 건조시켰고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 예상된 생성물을 수득하였다.

[0423] 일반적인 과정 D:

[0424] 물/DME(1/3)의 혼합물 중 아틸보론산(1.5 내지 3 당량) 및 알킬 2-(7-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-2-알킬-아세테이트(1 당량)의 초음파 처리된 용액에 팔라듐테트라키스트라이페닐포스핀(0.1 내지 0.2 당량) 및 다이아이소프로필에틸아민(2 내지 4 당량)을 첨가하였다. 용액을 20분 동안 140℃에서 마이크로파 조사 하에 교반시켰다. 에틸 아세테이트를 반응 혼합물에 첨가하였고 용액을 1N 염산 용액, 1N 나트륨 하이드로게노카보네이트 및 염수로 세척하였다. 유기상을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 예상된 생성물을 수득하였다.

[0425] 일반적인 과정 E:

[0426] 물/DME(1/3)의 혼합물 중 아틸보론산(1.5 내지 3 당량) 및 알킬 2-(7-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-2-알킬-아세테이트(1 당량)의 초음파 처리된 용액에 팔라듐테트라키스트라이페닐포스핀(0.1 내지 0.2 당량) 및 다이아이소프로필에틸아민(3 내지 4 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 디폴트 화합물이 사라질 때까지 불활성 대기 하에 80 내지 140℃ 온도에서 가열하였다. 에틸 아세테이트를 반응 혼합물에 첨가하였고 용액을 1N 염산 용액, 1N 나트륨 하이드로게노카보네이트 및 염수로 세척하였다. 유기상을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 예상된 생성물을 수득하였다.

[0427] 중간체 1: 메틸 2-(7-하이드록시-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트의 제조 방법

[0428] 이 중간체를 톨루엔(20 mL) 중 다이메틸 아세틸숙시네이트(4.1 g; 22 mmol) 및 3-아미노피라졸로(1.66 g; 20 mmol)로부터 18시간 동안 과정 A에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 4.2 g의 표제 화합물(95%)을 수득하였다. ESI/APCI(+):

[0429] 중간체 2: 에틸 2-(7-하이드록시-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트의 제조 방법

[0430] 이 중간체를 톨루엔(100 mL) 중 다이메틸 아세틸숙시네이트(22 mL; 110 mmol) 및 3-아미노피라졸로(8.3 g; 100 mmol)로부터 18시간 동안 과정 A에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 20.2 g의 표제 화합물(86%)을 수득하였다. ESI/APCI(+): 236(M+H).

[0431] 중간체 3: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-하이드록시-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트의 제조 방법

[0432] 이 중간체를 톨루엔(25 mL) 중 다이메틸 아세틸숙시네이트(3 g; 15.9 mmol) 및 3-아미노-5-tert-부틸-1H-피라졸(2.01 g; 14.4 mmol)로부터 18시간 동안 과정 A에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 3.32 g의 표제 화합물(83%)을 수득하였다. ESI/APCI(+): 278(M+H).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ

[0433] 12.08 (1H, bs); 5.96 (1H, s); 3.60 (3H, s); 3.52 (2H, s); 2.28 (3H, s); 1.30 (9H, s).

[0434] 중간체 4: 메틸 2-(7-하이드록시-5-메틸-2-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트의 제조 방법

[0435] 이 중간체를 톨루엔(40 mL) 중 다이메틸 아세틸숙시네이트(3.92 g; 20.8 mmol) 및 3-아미노-5-페닐-1H-피라졸(3 g; 18.9 mmol)로부터 18시간 동안 과정 A에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 5.33 g의 표제 화합물(95%)을 수득하였다. ESI/APCI(+): 298(M+H). ESI/APCI(-): 296(M-H).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) (ppm) δ 12.38 (1H, bs); 7.98 (2H, d, *J*=6.82 Hz); 7.41-7.50 (3H, M); 6.58 (1H, s); 3.62 (3H, s); 3.57 (2H, s); 2.32 (3H, s).

[0436]

[0437] 중간체 5: 메틸 2-(7-하이드록시-5-메틸-2-프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트의 제조 방법

[0438] 이 중간체를 톨루엔(8 mL) 중 다이메틸 아세틸숙시네이트(1.65 g; 8.8 mmol) 및 3-아미노-5-n-프로필-1H-피라졸(1 g; 8 mmol)로부터 20시간 동안 과정 A에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 1.79 g의 표제 화합물(85%)을 수

득하였다. ESI/APCI(+): 264(M+H).

- [0439] 중간체 6: 메틸 2-(2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트의 제조 방법
- [0440] 이 중간체를 톨루엔(7 mL) 중 다이메틸 아세틸숙시네이트(1.4 g; 7.4 mmol) 및 5-(퓨란-2-일)-1H-피라졸-3-아민(1 g; 6.7 mmol)으로부터 20시간 동안 과정 A에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 1.76 g의 표제 화합물(92%)을 수득하였다. ESI/APCI(+): 287(M+H).
- [0441] 중간체 7: 메틸 2-(7-하이드록시-2-아이소프로필-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트의 제조 방법
- [0442] 톨루엔(35 mL) 중 3-아미노-5-아이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸(1.00 g; 7.93 mmol) 및 다이메틸아세틸숙시네이트(1.85 g; 9.83 mmol)의 혼합물을 24시간 동안 딥 스타크 시스템에서 가열 환류하였다. 냉각 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 오일 잔사를 메탄올로 여러 번 공증발시켰고, 이어서 메탄올로 결정화시켰다. 백색 고체를 여과하였고, 메탄올로 세척하여 0.396 g을 수득하였다. 여과액을 감압 하에 증발시켰고, 아세트산(3 mL)을 첨가하였고, 용액을 다시 결정화시켜 0.178 g의 백색 고체를 수득하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(10-100%)의 구배를 사용하는 실리카 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.72 g의 백색 고체를 수득하였다. 이 단계의 전체 수율은 62%이다.
- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (ppm)
- δ: 13.11 (1 H, bs); 3.61 (3H, s); 3.55 (2H, s); 3.05 (1 H, h, *J* = 6.9 Hz); 2.31 (3 H, s); 1.28 (6 H, d, *J* = 6.9 Hz).
- [0443]
- [0444] 중간체 8: 메틸 2-(7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트의 제조 방법
- [0445] 이 중간체를 메틸 2-(7-하이드록시-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트(4.4 g; 20 mmol), 인 옥시클로라이드(20 mL) 및 다이메틸아닐린(4 mL)으로부터 3일 동안 과정 B에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(5-40%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 2.4 g(50%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 240(M+H).
- [0446] 중간체 9: 에틸 2-(7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트의 제조 방법
- [0447] 이 중간체를 에틸 2-(7-하이드록시-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트(11.75 g; 50 mmol), 인 옥시클로라이드(50 mL) 및 다이메틸아닐린(10 mL)으로부터 3일 동안 과정 B에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(0-15%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 1.45 g(68%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 240(M+H).
- [0448] 중간체 10: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트의 제조 방법
- [0449] 이 중간체를 에틸 2-(7-하이드록시-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트(11.75 g; 50 mmol), 인 옥시클로라이드(50 mL) 및 다이메틸아닐린(10 mL)으로부터 3일 동안 과정 B에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(0-15%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 1.45 g(68%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 296-298(M+H).
- [0450] 중간체 11: 메틸 2-(7-클로로-5-메틸-2-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트의 제조 방법
- [0451] 이 중간체를 메틸 2-(7-하이드록시-5-메틸-2-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트(3.00 g; 10.09 mmol), 인 옥시클로라이드(12 mL) 및 다이메틸아닐린(3 mL)으로부터 3일 동안 과정 B에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(0-25%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 2.07 g(65%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 317-319(M+H).
- [0452] 중간체 12: 메틸 2-(7-클로로-5-메틸-2-프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트의 제조 방법
- [0453] 이 중간체를 메틸 2-(7-하이드록시-5-메틸-2-프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트(1.79 g; 6.8 mmol), 인 옥시클로라이드(6.8 mL) 및 다이메틸아닐린(1.4 mL)으로부터 3일 동안 과정 B에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(1-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 고체로서 0.573 g(30%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 282(M+H).
- [0454] 중간체 13: 메틸 2-(7-클로로-2-(퓨란-2-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트의 제조 방법
- [0455] 이 중간체를 메틸 2-(2-(퓨란-2-일)-7-하이드록시-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트(2.75 g;

9.61 mmol), 인 옥시클로라이드(10 mL) 및 다이메틸아닐린(2 mL)으로부터 3일 동안 과정 B에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(1-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 연황색 고체로서 2.12 g(73%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 305(M+H).

[0456] 중간체 14: 메틸 2-(7-클로로-2-아이소프로필-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트의 제조 방법

[0457] 인 옥시클로라이드(5 mL) 중 메틸 2-(7-하이드록시-2-아이소프로필-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트(0.58 g; 2.19 mmol)의 혼합물을 24시간 동안 100℃에서 가열하였다. 과량의 인 옥시클로라이드를 감압 하에 제거하였고, 잔여 오일을 빙욕에 위치시켰다. 차가운 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액을 중화될 때까지 조심스럽게 첨가하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였고, 유기물을 혼합하였고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(10-60%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고체로서 0.403 g(65%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 283-285(M+H).

[0458] 중간체 15: 메틸 2-(7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0459] 이 중간체를 DMF(22 mL) 중 메틸 2-(7-하이드록시-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트(1.8 g; 7.8 mmol), LHMDs(8.3 mL; 8.3 mmol), 1-요오도프로판(1.1 mL; 11.25 mmol)으로부터 3시간 동안 과정 C에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(5-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색 오일로서 1.8 g(85%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 282-284(M+H).

[0460] 중간체 16: 에틸 2-(7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0461] 이 중간체를 DMF(30 mL) 중 에틸 2-(7-하이드록시-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트(2.53 g; 10 mmol), LHMDs(11 mL; 11 mmol), 1-요오도프로판(1.45 mL; 15 mmol)으로부터 3시간 동안 과정 C에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(5-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색 오일로서 2.4 g(81%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 296-298(M+H).

[0462] 중간체 17: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0463] 이 중간체를 DMF(10 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트(1 g; 3.38 mmol), LHMDs(4 mL; 4 mmol), 1-요오도프로판(0.50 mL; 5.12 mmol)으로부터 3.5시간 동안 과정 C에 따라 제조하였다. 헵탄 중 아세톤(0-10%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일로서 0.90 g(79%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 338-340(M+H).

[0464] 중간체 18: 메틸 2-(7-클로로-5-메틸-2-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0465] 이 중간체를 DMF(15 mL) 중 메틸 2-(7-클로로-5-메틸-2-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트(1.50 g; 4.75 mmol), LHMDs(5.25 mL; 5.25 mmol), 1-요오도프로판(0.70 mL; 7.17 mmol)으로부터 3.5시간 동안 과정 C에 따라 제조하였다. 헵탄 중 아세톤(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 주황색 오일로서 0.90 g(41%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 358-360(M+H).

[0466] 중간체 19: 메틸 2-(7-클로로-5-메틸-2-프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0467] 이 중간체를 DMF(4 mL) 중 메틸 2-(7-클로로-5-메틸-2-프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트(0.281 g; 1 mmol), LHMDs(1.1 mL; 1.1 mmol), 1-요오도프로판(0.146 mL; 1.5 mmol)으로부터 20시간 동안 과정 C에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(2-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 주황색 오일로서 0.229 g(70%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 324-326(M+H).

[0468] 중간체 20: 메틸 2-(7-클로로-5-메틸-2-(퓨란-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0469] 이 중간체를 DMF(4 mL) 중 메틸 2-(7-클로로-5-메틸-2-(퓨란-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트(0.305 g; 1 mmol), LHMDs(1.1 mL; 1.1 mmol), 1-요오도프로판(0.146 mL; 1.5 mmol)으로부터 20시간 동안 과정 C에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(2-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일로서 0.229 g(52%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 348-350(M+H).

- [0470] 중간체 21: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-6,6,6-트라이플루오로헥사노에이트의 제조 방법
- [0471] 이 중간체를 DMF(3 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피리미도[1,2-b]인다졸-3-일)아세테이트(0.303 g; 1.02 mmol), LHMDs(1.1 mL; 1.1 mmol), 1,1,1-트라이플루오로-4-요오도부탄(0.210 mL; 1.62 mmol)으로부터 20시간 동안 과정 C에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(2-25%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일로서 0.175 g(42%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 406-408(M+H).
- [0472] 중간체 22: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-페닐프로파노에이트의 제조 방법
- [0473] 이 중간체를 DMF(5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피리미도[1,2-b]인다졸-3-일)아세테이트(0.504 g; 1.70 mmol), LHMDs(2 mL; 2 mmol), 벤질브로마이드(0.300 mL; 2.53 mmol)로부터 20시간 동안 과정 C에 따라 제조하였다. 칼륨 요오다이드(0.420 g; 2.53 mmol)를 벤질브로마이드 첨가 후 혼합물에 첨가하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(2-25%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 주황색 고체로서 0.551 g(84%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 368-370(M+H). ESI/APCI(-): 366-368(M-H).
- [0474] 중간체 23: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-메틸펜타노에이트의 제조 방법
- [0475] 이 중간체를 DMF(4 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피리미도[1,2-b]인다졸-3-일)아세테이트(0.401 g; 1.36 mmol), LHMDs(1.5 mL; 1.5 mmol), 2-요오도부탄(0.250 mL; 2.17 mmol)으로부터 20시간 동안 과정 C에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(2-15%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 주황색 고체로서 0.057 g(12%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 338-340(M+H).
- [0476] 중간체 24: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-4-메톡시부타노에이트의 제조 방법
- [0477] 이 중간체를 DMF(5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피리미도[1,2-b]인다졸-3-일)아세테이트(0.500 g; 1.70 mmol), LHMDs(2 mL; 2 mmol), 브로모에틸 메틸에터(0.300 mL; 2.53 mmol)로부터 20시간 동안 과정 C에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(2-35%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 주황색 고체로서 0.220 g(36%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 354-356(M+H).
- [0478] 중간체 25: 에틸 2-(3-브로모-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법
- [0479] N-브로모숙신이미드(0.085 g; 0.478 mmol)를 다이클로로메탄(1.3 mL) 중 에틸 2-(7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.100 g; 0.338 mmol)의 차가운 용액에 첨가하였고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석하였고, 생성된 용액을 포화된 나트륨 하이드로게노설파이트 용액(10 mL), 1M 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 0.127 g의 조질 잔여 잔사(98%)를 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ESI/APCI(+): 374-376-378(M+H).
- [0480] 중간체 26: 메틸 2-(3-브로모-2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법
- [0481] N-브로모숙신이미드(0.122 g; 0.658 mmol)를 다이클로로메탄(2 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.162 g; 0.480 mmol)의 차가운 용액에 첨가하였고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석하였고, 생성된 용액을 포화된 나트륨 하이드로게노설파이트 용액(2 x 10 mL), 1M 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 0.182 g의 조질 잔여 주황색 오일(91%)을 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ESI/APCI(+): 416-418-420(M+H).
- [0482] 중간체 27: 에틸 3-(2-메틸-1,3-다이옥산-2-일)프로파노에이트의 제조 방법



- [0483] 딘 스타크 트랩이 장착된 플라스크에서, 톨루엔(200 mL) 중 에틸 레볼린에이트(28.83 g, 200 mmol, 에틸 글리콜 (37.24 g; 600 mmol) 및 촉매량의 피리디늄 파라-톨루엔설포산을 가열 환류하였다. 트랩을 예정된 부피의 물이 증발될 때까지 3회 퍼징(purging)하였다. 냉각 후, 혼합물을 포화된 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액으로 세척하였다. 염기층을 다이에틸에터로 추출하였고, 유기물을 조합하고, 이어서 염수 및 물로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에 건조시키고, 감압 하에 농축하여 무색 오일을 수득하였다. ESI/APCI(+): 189(M+H).
- [0484] 중간체 28: 에틸 2-((2-메틸-1,3-다이옥산-2-일)메틸)펜타노에이트의 제조 방법
- [0485] 헥사메틸포스포아미드(12 mL)를 THF(8 mL) 중 2N의 테트라하이드로파란(30 mL, 60 mL) 중 리튬 다이아이소프로필아미드 2N의 냉각된 용액(-78℃)에 첨가하였고, 용액을 30분 동안 교반시켰다. 테트라하이드로파란(9 mL) 중 에틸-3-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)프로파노에이트(9.4 g, 50 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 첨가하였고, 교반을 1시간 동안 지속하였다. 프로필 요오드(6.84 mL, 70.0 mmol)를 천천히 첨가하였고, 용액을 실온까지 4시간 동안 가온시켰다. 반응물을 포화된 암모늄 클로라이드 용액 및 물을 첨가함으로써 급랭시켰다. 2개의 상을 분리하였고, 수상을 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였고, 조합된 유기층을 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였고, 조합된 유기층을 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-40%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 9.8 g(85%)의 오일을 수득하였다. ESI/APCI(+): 231(M+H).
- [0486] 중간체 29: 에틸 4-옥소-2-프로필펜타노에이트의 제조 방법
- [0487] 보론트라이브로마이드(다이클로로메탄 중 1 M)(55 mL; 55 mmol)를 헥산(106 mL) 중 에틸 2-((2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)메틸)펜타노에이트(9.8 g; 42.55 mmol)의 용액에 -78℃에서 질소 대기 하에 첨가하였고, 반응 혼합물을 -20℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 물(40 mL) 및 에틸 아세테이트(50 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였고, 2개의 상을 분리시켰다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였고, 유기물을 조합하였고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(1-40%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 연황색 오일로서 6.41 g(81%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 187(M+H).
- [0488] 중간체 30: 5-아미노-1,2-다이메틸-1H-이미다졸-4-카보니트릴의 제조 방법
- [0489] 테트라하이드로퓨란(4 mL; 2 mmol) 중 0.5 M 암모니아 용액을 아세토니트릴(9 mL) 중 아미노말로니트릴 p-톨루엔설포네이트 염(0.5 g; 1.974 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과하였고, 테트라하이드로퓨란으로 세척하였다. 여과액을 10 mL의 부피까지 농축하였다. 트라이에틸오르토아세테이트(0.361 mL; 1.969 mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 0℃까지 냉각 후, 테트라하이드로퓨란(1.2 mL; 2.400 mmol) 중 트라이에틸아민(0.330 mL; 2.368 mmol) 및 2 M 메틸아민 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시켰고, 18시간 동안 실온에서 교반시켰다. 용매를 증발시키고 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올(5-10%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고체로서 0.090 g(33%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 137(M+H). ESI/APCI(-): 135(M-H).
- [0490] 중간체 31: (5-아미노-1,2-다이메틸-1H-이미다졸-4-일)(p-톨릴)메탄온의 제조 방법
- [0491] 테트라하이드로퓨란(3.3 mL; 3.300 mmol) 중 1M p-메틸페닐마그네슘 브로마이드 용액을 테트라하이드로퓨란(27 mL) 중 5-아미노-1,2-다이메틸-1H-이미다졸-4-카보니트릴(0.090 g; 0.661 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 3M 염산 용액(27 mL)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰고, 80℃에서 1시간 이상 교반시켰다. 이어서 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰고, 6M 나트륨 하이드록사이드 용액(pH=9)으로 염기화하였고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 조합하였고, 물 및 염수로 세척하였고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔여 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올(2-30%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고체로서 0.077 g(51%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 230(M+H); 252(M+Na); 481(2M+Na).
- [0492] 중간체 32: 에틸N-사이아노아세트이미데이트의 제조 방법
- [0493] 시안아미드(0.882 g; 21 mmol)를 아세토니트릴(40 mL) 중 1,1,1-트라이에톡시에탄(3.66 mL; 21 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 21시간 동안 교반시켰다. 반응물이 없도록 혼합물을 18시간 동안 가열 환

류하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 2.24 g(100%)의 조질 백색 고체를 건조시켰고, 추가의 정제 없이 사용하였다. ESI/APCI(+): 113(M+H).

NMR (<sup>1</sup>H) : DMSO-d<sub>6</sub> 4.24 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.27 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

[0494]

중간체 33: N'-사이아노-N-(사이아노메틸)-N-메틸아세트이미드아미드의 제조 방법

[0495]

2-(메틸아미노)아세트니트릴(0.736 g; 10.5 mmol)을 에탄올(20 mL) 중 에틸N-사이아노아세트이미데이트(1.12 g; 10 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 1.36 g(100%)의 조질 백색 고체를 건조시켰고, 추가의 정제 없이 사용하였다. ESI/APCI(+): 137(M+H).

[0497]

중간체 34: 4-아미노-1,2-다이메틸-1H-이미다졸-5-카보니트릴의 제조 방법

[0498]

나트륨 에탄올레이트(4.85 mL; 13 mmol)를 질소 대기 하에 무수 에탄올(50 mL) 중 N'-사이아노-N-(사이아노메틸)-N-메틸아세트이미드아미드(1.36 g; 10 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 냉각 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 연한 베이지 색 고체로서 1.23 g(61%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 137(M+H).

[0499]

중간체 35: (4-아미노-1,2-다이메틸-1H-이미다졸-5-일)(p-톨릴)메탄온의 제조 방법

[0500]

테트라하이드로퓨란(10 mL; 10 mmol) 중 1M p-톨릴마그네슘 브로마이드의 용액을 질소 대기 하에 무수 테트라하이드로퓨란(60 mL) 중 4-아미노-1,2-다이메틸-1H-이미다졸-5-카보니트릴(0.272 g; 2 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 21시간 동안 교반시켰다. 3N 염산 용액(40 mL)을 중간체 이민을 가수분해하기 위해 첨가하였고, 반응 혼합물을 2시간 동안 가열 환류하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 조질 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 잘 교반된 혼합물을 3N 나트륨 하이드록사이드 용액을 첨가하여 염기화하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(1-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 진한 황색 오일로서 0.172 g(37%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 230(M+H).

[0501]

중간체 36: 5-아미노-1-메틸-2-프로필-1H-이미다졸-4-카보니트릴의 제조 방법

[0502]

테트라하이드로퓨란(12 mL; 6 mmol) 중 0.5M 암모니아 용액을 아세트니트릴 중 아미노말로니트릴 p-톨루엔설포네이트(1.26 g; 5 mmol)의 현탁액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반시켰다. 현탁액을 여과하였고, 아세트니트릴로 세척하였고, 여과액을 약 20 mL까지 농축하였다. 트라이메틸오르토부틸레이트를 첨가하였고, 반응 혼합물을 5시간 동안 가열 환류하였다.

[0503]

0°C에서 냉각 후, 트라이에틸아민(1.69 mL; 6 mmol) 및 메틸 아민(테트라하이드로퓨란 중 2 M)(3 mL; 6 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 21시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 조질 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올(1-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색을 띤 고체로서 0.351 g(42%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 164(M+H).

[0504]

중간체 37: (5-아미노-1-메틸-2-프로필-1H-이미다졸-4-일)(p-톨릴)메탄온의 제조 방법

[0505]

테트라하이드로퓨란(10 mL; 10 mmol) 중 1M p-톨릴마그네슘 브로마이드 용액을 무수 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 5-아미노-1-메틸-2-n-프로필-1H-이미다졸-4-카보니트릴(0.328 g; 2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 3N 염산 용액(20 mL)을 중간체 이민을 가수분해하기 위해 첨가하였고, 반응 혼합물을 1시간 동안 가열 환류하였고, 8시간 동안 실온에서 가열하였다. 0°C에서 냉각 후, 반응 혼합물을 6N 나트륨 하이드록사이드 용액으로 염기화시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트(80 mL)로 추출하였고, 유기물을 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(1-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 진한 황색 오일로서 0.180 g(35%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 258(M+H).

[0506]

중간체 38: 5-아미노-1-메틸-2-아이소프로필-1H-이미다졸-4-카보니트릴의 제조 방법

[0507]

테트라하이드로퓨란(24 mL; 12 mmol) 중 0.5M 암모니아 용액을 아세트니트릴(40 mL) 중 아미노말로니트릴 p-톨루엔설포네이트(2.53 g; 10 mmol)의 현탁액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반시켰다. 현탁액을 여과하였고, 아세트니트릴 및 테트라하이드로퓨란으로 세척하였고, 여과액을 약 40 mL까지



농축하였다. 트라이메틸오르토티레이트를 첨가하였고, 반응 혼합물을 21시간 동안 가열 환류하였다. 0℃에서 냉각 후, 트라이에틸아민(3.4 mL; 12 mmol) 및 메틸 아민(테트라하이드로퓨란 중 2 M)(6 mL; 12 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 21시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 조질 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올(1-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색 고체로서 0.901 g(55%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 164(M+H).

[0508] 중간체 39: (5-아미노-1-메틸-2-아이소프로필-1H-이미다졸-4-일)(p-톨릴)메탄올의 제조 방법

[0509] 테트라하이드로퓨란(10 mL; 10 mmol) 중 1M p-톨릴마그네슘 브로마이드 용액을 무수 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 5-아미노-1-메틸-2-아이소프로필-1H-이미다졸-4-카보닐리(0.328 g; 2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 3N 염산 용액(20 mL)을 중간체 이민을 가수분해하기 위해 첨가하였고, 반응 혼합물을 2시간 동안 가열 환류하였고, 실온에서 18시간 동안 가열하였다. 0℃에서 냉각 후, 반응 혼합물을 6N 나트륨 하이드록사이드 용액으로 염기화시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트(80 mL)로 추출하였고, 유기물을 나트륨 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(1-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 진한 황색 오일로서 0.304 g(59%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 258(M+H).

[0510] 중간체 40: 2-(7-하이드록시-2-아이소프로필-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트의 제조 방법

[0511] 톨루엔(35 mL) 중 3-아미노-5-아이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸(1 g; 7.93 mmol) 및 다이메틸 아세틸숙시네이트(1.85 g; 9.83 mmol)의 혼합물을 24시간 동안 딘 스타크 장치를 갖춘 플라스크에서 환류 하에 가열하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰고, 잔여 잔사를 메탄올에서 공증발시키고, 메탄올에서 결정화시켜 0.396 g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 여과액을 증발시켰고, 아세트산(3 mL)을 첨가하였고, 용액을 다시 결정화시켜 0.187 g의 표제 화합물을 수득하였다. 여과액을 감압 하에 농축하였고, 잔사를 헵탄 중 에틸 아세테이트(20-100%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.72 g의 표제 화합물을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (ppm) δ: 13.11 (bs, 1H, OH); 3.61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.05 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

[0512]

[0513] 중간체 41: 메틸 2-(7-클로로-2-아이소프로필-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트의 제조 방법

[0514] 인 옥시클로라이드(5 mL; 53.6 mmol) 중 메틸 2-(7-하이드록시-2-아이소프로필-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트(0.50 g; 1.89 mmol)의 교반된 용액을 105℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이어서 다이메틸아닐린(1 mL; 7.89 mmol)을 첨가하였고, 용액을 3시간 동안 105℃에서 교반시켰다. 냉각 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔사를 다이클로로메탄(15 mL)에 용해시켰다. 유기 용액을 1M 나트륨 하이드록사이드 용액(2 x 10 mL), 1N 염산 용액(10 mL) 및 염수(2 x 15 mL)로 연속하여 세척하였다. 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(10-60%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 베이지색 고체로서 0.325 g(61%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 283-285(M+H).

[0515] 중간체 42: 2-메톡시-4-메틸아닐린의 제조 방법

[0516] 주석(II)클로라이드 다이하이드레이트(33.7 g; 150 mmol)를 메탄올(200 mL) 중 2-메톡시-4-메틸-1-나이트로벤젠(5 g; 29.9 mmol)의 용액에 첨가하였고, 혼합물을 3시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 감압 하에 제거하였고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시켰고, 포화된 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액을 염기 pH가 될 때까지 첨가하였다. 현탁액을 셀라이트 플러그 상에서 여과하였고, 유기상을 분리하였고, 포화된 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액으로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔사는 다음 반응에서 그대로 사용하였다.

[0517] 중간체 43: 1-브로모-2-메톡시-4-메틸벤젠의 제조 방법

[0518] tert-부틸 니트라이트(2.85 mL; 24.06 mmol)를 아세토니트릴(25 mL) 중 구리(II)브로마이드(6.35 g; 28.4 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 65℃에서 질소 대기 하에 가열하였다. 25 mL의 아세토니트릴 중 2-메톡시

-4-메틸아닐린(3 g; 21.87 mmol)의 용액을 조심스럽게 첨가하였고, 혼합물을 20분 동안 65℃에서 교반시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시켰고, 5% 암모니아 용액, 물, DETA 용액, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(2-50%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2.32 g(53%)의 표제 화합물을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

(ppm) δ: 6.63-6.60 (m, 3H, 3 x *Harom.*); 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

[0519]

중간체 44: 2-메톡시-4-메틸페닐보론산의 제조 방법

[0520]

헵탄(12.18 mL; 18.27 mmol) 중 *tert*-부틸리튬 용액 1.5M을 질소 대기 하에 무수 THF(40 mL) 중 1-브로모-2-메톡시-4-메틸벤젠(1.67 g; 8.31 mmol)의 냉각된 용액(-78℃)에 적가하였다. 10분 후, 트라이메틸 보레이트(1.415 mL; 12.46 mmol)를 순수한 액체로서 적가하였고, 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시켰고, 교반을 추가 시간 동안 수행하였다. 혼합물을 포화된 암모늄 클로라이드로 급랭시켰고, 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔사를 2N 염산 용액으로 산성화시켰고, 혼합물을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 추출액을 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 DCM/헵탄 용액으로 침전시켰고, 헵탄으로 세척하였고, 고 진공하에 건조하여 회백색 고체로서 0.2 g(14.5%)의 표제 화합물을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ: 7.57 (d, *J*

= 8.1 Hz, 1H, H<sup>6</sup>); 6.86 (s, 1H, H<sup>5</sup>); 6.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H<sup>6</sup>); 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

[0522]

중간체 45: 메틸 2-(7-하이드록시-2-아이소프로필-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0523]

톨루엔(20 mL) 중 다이에틸 2-아세틸-3-프로필숙시네이트(1.50 g; 5.81 mmol) 및 3-아미노-5-아이소프로필-1,2,4-트리아졸(0.50 g; 3.96mmol)의 혼합물을 딥 스타크 장치를 갖춘 플라스크에서 4일 동안 가열 환류하였다. 냉각 후, 용매를 증발시켰고, 다이에틸 에터(5 mL)를 첨가하였고, 용액을 4℃에서 수 시간 동안 냉각시켰다. 형성된 백색 침전물을 여과하였고, 이어서 THF(3.75 mL)에 용해시켰다. 5%의 나트륨 하이드록사이드 용액(1.25 mL; 1.56 mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 고체 나트륨 하이드록사이드(0.100 g; 2.50 mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 75℃까지 18시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시켰고, 1N 염산 용액을 잔사에 첨가하였다. 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하였고, 조합된 유기상을 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 조질 물질을 메탄올(2 mL)에 용해시켰고, 티오닐 클로라이드(0.00 mL; 0.685 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 40시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시켰고, 1N 염산 및 염수로 세척하였다. 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하여 얻은 오일로서 0.133 g(11%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 307(M+H). ESI/APCI(-): 305(M-H).

[0525]

중간체 46: 메틸 2-(7-클로로-2-아이소프로필-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0526]

다이메틸아닐린(0.050 mL; 0.394 mmol)을 인 옥시클로라이드(2 mL) 중 메틸 2-(7-하이드록시-2-아이소프로필-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.133 g; 0.434 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 45℃에서 3일 동안 교반하였고, 110℃에서 추가로 24시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 용매를 증발시켰고, 1N 나트륨 하이드록사이드 용액을 잔사에 첨가하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였고, 조합된 유기물을 1N 염산 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 갈색을 띤 오일로서 표제 화합물(0.122 g, 87%)을 단리하였다. ESI/APCI(+): 325-327(M+H).

[0527]

중간체 47: 에틸 2-(2-벤질-7-하이드록시-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0528]

3-아미노-5-벤질-1H-1,2,4-트리아졸(0.700 g; 4.02mmol) 및 다이에틸 2-아세틸-3-프로필숙시네이트(1.50 g; 5.81 mmol)를 톨루엔(20 mL)에 용해시켰고, 용액을 4일 동안 딥 스타크 장치를 갖춘 플라스크에서 가열 환류하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-3%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시

크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 포말로서 0.571 g(39%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 369(M+H).

[0529] 중간체 48: 에틸 2-(2-벤질-7-클로로-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0530] 다이메틸아닐린(0.200 mL; 1.58 mmol)을 인 옥시클로라이드(7 mL) 중 에틸 2-(2-벤질-7-하이드록시-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.571 g; 1.55 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 110℃에서 5시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 과량의 인 옥시클로라이드를 제거하였고, 에틸 아세테이트를 잔사에 첨가하였다. 용액을 1N 나트륨 하이드록사이드 용액으로 세척하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였고, 조합된 유기층을 1N 염산 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-50%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 오일로서 0.390 g(65%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 387-389(M+H).

[0531] **실시예 1: 에틸 2-(7-((R)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피페리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0532] (R)-3-Boc아미노피페리딘(0.4 g; 2 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.331 mL; 2 mmol)을 무수 톨루엔(1 mL) 중 에틸 2-(7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.295 g; 1 mmol)의 현탁액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 밀봉-튜브에서 가열하였다. 냉각 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고 잔사를 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(2-50%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일로서 0.413 g(93%)의 에틸 2-(7-((R)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피페리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트를 수득하였다. ESI/APCI(+): 460(M+H).

[0533] 최종 에틸 2-(7-((R)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피페리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.378 g, 0.82 mmol)를 다이클로로메탄(4 mL)에 용해시켰고, 트라이플루오로아세트산(1 mL)을 적가하였다. 30분 교반 후, 톨루엔(5 mL)을 첨가하였고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔사를 다이클로로메탄-트라이에틸아민(1:1, 6 mL)의 혼합물에 용해시켰고, 파라-클로로벤젠설폰일 클로라이드(0.211 g; 1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 포화된 암모늄 클로라이드 용액을 첨가함으로 급랭시켰고, 수층을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 농축하였고, 잔사를 헵탄 중 에틸 아세테이트(2-50%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일로서 0.380 g(87%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 534-536(M+H).

[0534] **실시예 2: 에틸 2-(7-((S)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피페리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0535] (S)-3-Boc아미노피페리딘(0.4 g; 2 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.331 mL; 2 mmol)을 무수 톨루엔(1 mL) 중 에틸 2-(7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.295 g; 1 mmol)의 현탁액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 밀봉 튜브에서 가열하였다. 냉각 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 잔사를 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(2-50%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일로서 0.401 g(87%)의 에틸 2-(7-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피페리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트를 수득하였다. ESI/APCI(+): 460(M+H).

[0536] 최종 에틸 2-(7-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피페리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.368 g, 0.80 mmol)를 다이클로로메탄(4 mL)에 용해시켰고, 트라이플루오로아세트산(1 mL)을 적가하였다. 30분 교반 후, 톨루엔(5 mL)을 첨가하였고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔여 잔사를 다이클로로메탄-트라이에틸아민(1:1, 6 mL)의 혼합물에 용해시켰고, 파라-클로로벤젠설폰일 클로라이드(0.211 g; 1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 포화된 암모늄 클로라이드 용액을 첨가함으로써 급랭시켰고, 수층을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 농축하였고, 잔사를 헵탄 중 에틸 아세테이트(2-50%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일로서 0.280 g(65%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 534-536(M+H).

[0537] **실시예 3: 에틸 2-(7-((R)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피롤리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0538] (R)-3-Boc아미노피롤리딘(0.370 g; 2 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.414 mL; 2.5 mmol)을 무수 톨루엔(1 mL) 중 에틸 2-(7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.281 g; 1 mmol)의 현탁액에 첨가

하였고, 반응 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 밀봉 튜브에서 가열하였다. 냉각 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 잔사를 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(2-50%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일로서 0.394 g(92%)의 에틸 2-(7-((R)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트를 수득하였다. ESI/APCI(+): 446(M+H).

[0539]

최종 에틸 2-(7-((R)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.394 g, 0.92 mmol)를 다이클로로메탄(4 mL)에 용해하였고, 트라이플루오로아세트산(1 mL)을 적가하였다. 30분 교반 후, 톨루엔(5 mL)을 첨가하였고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔여 잔사를 다이클로로메탄-트라이에틸아민(1:1, 6 mL)의 혼합물에 용해시켰고 파라-클로로벤젠설펜일 클로라이드(0.211 g; 1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 포화된 암모늄 클로라이드 용액을 첨가함으로써 급랭시켰고, 수층을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 농축하였고 잔사를 헵탄 중 에틸 아세테이트(2-50%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일로서 0.316 g(67%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 520-522(M+H).

[0540]

**실시예 4: 에틸 2-(7-((S)-3-(4-클로로페닐설펜아미도)피롤리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0541]

(S)-3-Boc아미노피롤리딘(0.370 g; 2 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.414 mL; 2.5 mmol)을 무수 톨루엔(1 mL) 중 에틸 2-(7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.281 g; 1 mmol)의 현탁액에 첨가하였고 반응 혼합물을 90도에서 3시간 동안 밀봉 튜브에서 가열하였다. 냉각 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고 잔여 잔사를 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(2-50%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일로서 0.402 g(93%)의 에틸 2-(7-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트를 수득하였다. ESI/APCI(+): 446(M+H).

[0542]

최종 에틸 2-(7-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.394 g, 0.92 mmol)를 다이클로로메탄(4 mL)에 용해시켰고 트라이플루오로아세트산(1 mL)을 적가하였다. 30분 교반 후, 톨루엔(5 mL)을 첨가하였고 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔여 잔사를 다이클로로메탄-트라이에틸아민(1:1, 6 mL)의 혼합물에 용해시켰고 파라-클로로벤젠설펜일 클로라이드(0.211 g; 1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 포화된 암모늄 클로라이드 용액을 첨가함으로써 급랭시켰고, 수층을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 농축하였고 잔사를 헵탄 중 에틸 아세테이트(2-50%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일로서 0.300 g(64%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 520-522(M+H).

[0543]

**실시예 5: 메틸 2-(5-메틸-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0544]

이 중간체를 DME-물(3:1; 4 mL) 중 메틸 2-(7-클로로-5-메틸-2-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.281 g; 1 mmol), 페닐보론산(0.366 mg; 3 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.231 mg; 0.2 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.663 mL; 4 mmol)으로부터 130℃에서 20분 동안 과정 D에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(2-50%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 오일로서 0.266 g(82%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 324(M+H).

[0545]

**실시예 6: 메틸 2-(5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0546]

이 중간체를 DME-물(3:1; 4 mL) 중 메틸 2-(7-클로로-5-메틸-2-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.281 g; 1 mmol), p-톨릴보론산(0.268 g; 2 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.231 mg; 0.2 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.414 mL; 2.5 mmol)으로부터 140℃에서 40분 동안 과정 D에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(2-50%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 오일로서 0.337 g(82%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 338(M+H).

[0547]

**실시예 7: 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0548]

이 중간체를 DME-물(3:1; 2.5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.202 g; 0.598 mmol), 페닐보론산(0.146 g; 1.20 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.092 g; 0.079 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.350 mL; 2 mmol)으로부터 80℃에서 18시간 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(2-50%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 오일로서 0.141 g(62%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+):



380(M+H).

[0549] **실시예 8: 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0550] 이 중간체를 DME-물(3:1; 1.7 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.152 g; 0.450 mmol), p-톨릴보론산(0.120 g; 0.833 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.080 g; 0.069 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.250 mL; 1.44 mmol)으로부터 140℃에서 40시간 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(0-40%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 불순물로 오염된 오일로서 0.126 g(71%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 394(M+H).

[0551] **실시예 9: 메틸 2-(5-메틸-2-페닐-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0552] 이 중간체를 DME-물(3:1; 1 mL) 중 에틸 2-(7-클로로-5-메틸-2-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.100 g; 0.279 mmol), p-톨릴보론산(0.075 g; 0.552 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.069 g; 0.059 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.200 mL; 1.15 mmol)으로부터 140℃에서 40시간 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(0-40%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 오일로서 0.109 g(94%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 414(M+H).

[0553] **실시예 10: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(3-하이드록시페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0554] 이 중간체를 DME-물(3:1; 2 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.171 g; 0.506 mmol), p-톨릴보론산(0.075 g; 0.552 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.067 g; 0.058 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.300 mL; 1.72 mmol)으로부터 80℃에서 4일 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(0-40%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 오일로서 0.172 g(86%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 396(M+H).

[0555] **실시예 11: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2-나프틸)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0556] 이 중간체를 DME-물(3:1; 2.5 mL) 중 에틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.111 g; 0.328 mmol), 2-나프틸보론산(0.106 g; 0.616 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.042 g; 0.039 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.220 mL; 1.26 mmol)으로부터 90℃에서 48시간 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 오일로서 0.143 g(100%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 430(M+H).

[0557] **실시예 12: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(1H-인돌-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0558] 이 중간체를 DME-물(3:1; 2.5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.106 g; 0.313 mmol), 1H-인돌-5-일보론산(0.106 g; 0.659 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.039 g; 0.033 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.220 mL; 1.26 mmol)으로부터 90℃에서 48시간 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(0-35%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 포말로서 0.129 g(98%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 419(M+H).

[0559] **실시예 13: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(1H-인돌-6-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0560] 이 중간체를 DME-물(3:1; 2.5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.100 g; 0.295 mmol), 1H-인돌-6-일보론산(0.102 g; 0.634 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.041 g; 0.035 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.220 mL; 1.26 mmol)으로부터 90℃에서 48시간 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(0-35%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 포말로서 0.104 g(84%)의 표제 화합물을 수득하였다.

ESI/APCI(+): 419(M+H).

[0561] **실시예 14: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(1-벤조퓨란-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0562] 이 중간체를 DME-물(3:1; 2 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.100 g; 0.296 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-벤조퓨란(0.152 g; 0.623 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.039 g; 0.034 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.220 mL; 1.26 mmol)으로부터 90℃에서 48시간 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(0-15%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.114 g(92%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 420(M+H).

[0563] **실시예 15: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(1-벤조티오펜-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0564] 이 중간체를 DME-물(3:1; 2 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.83 g; 0.244 mmol), 2-(1-벤조티오펜-5-일)-4,4,5,5-테트라-메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(0.120 g; 0.461 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.039 g; 0.034 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.220 mL; 1.26 mmol)으로부터 90℃에서 48시간 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(0-15%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.102 g(96%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 436(M+H).

[0565] **실시예 16: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0566] 이 중간체를 DME-물(3:1; 2.5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.097 g; 0.287 mmol), 2,3-다이하이드록스벤조퓨란-5-일보론산(0.096 g; 0.585 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.042 g; 0.036 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.220 mL; 1.26 mmol)으로부터 90℃에서 48시간 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(0-35%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.096 g(79%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 422(M+H).

[0567] **실시예 17: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(4-클로로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0568] 이 중간체를 DME-물(3:1; 2.5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.104 g; 0.302 mmol), 4-클로로페닐보론산(0.105 g; 0.671 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.066 g; 0.057 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.220 mL; 1.26 mmol)으로부터 90℃에서 18시간 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 조질 물질을 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ESI/APCI(+): 414-416(M+H).

[0569] **실시예 18: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0570] 이 중간체를 DME-물(3:1; 2.5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.104 g; 0.308 mmol), 3,4-다이메틸페닐보론산(0.087 g; 0.580 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.057 g; 0.049 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.220 mL; 1.26 mmol)으로부터 90℃에서 18시간 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 조질 물질을 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ESI/APCI(+): 408(M+H).

[0571] **실시예 19: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(4-에틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0572] 이 중간체를 DME-물(3:1; 2.5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.108 g; 0.320 mmol), 4-에틸페닐보론산(0.090 g; 0.600 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.066 g; 0.057 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.220 mL; 1.26 mmol)으로부터 90℃에서 18시간 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 조질 물질을 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ESI/APCI(+):



408(M+H).

[0573] 실시예 20: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]다이옥세핀-7-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0574] 이 중간체를 DME-물(3:1; 2.5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.098 g; 0.290 mmol), 3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]다이옥세핀-7-일-보론산(0.121 g; 0.624 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.034 g; 0.029 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.220 mL; 1.26 mmol)으로부터 90℃에서 48시간 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(0-15%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.114 g(87%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 452(M+H).

[0575] 실시예 21: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2-(7-(4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0576] 이 중간체를 DME-물(3:1; 2 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.068 g; 0.201 mmol), 4-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(0.112 g; 0.407 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.034 g; 0.030 mmol) 및 다이아이소프로필 에틸아민(0.220 mL; 1.26 mmol)으로부터 90℃에서 48시간 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(0-35%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.071 g(78%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 451(M+H).

[0577] 실시예 22: 에틸 2-(3-브로모-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0578] p-톨릴마그네슘 브로마이드(3.2 mL; 2.36 mmol)를 무수 테트라하이드로퓨란(15 mL) 중 에틸 2-(3-브로모-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.509 g; 1.36 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 대기 하에 교반하였고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 유기 용액을 포화된 암모늄 클로라이드 용액(50 mL)에 부었고 혼합물에 물(5 mL)을 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(45 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수(40 mL)로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-15%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 옅은 오일로서 0.381 g(65%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 430 - 432(M+H)

[0579] 실시예 23: 에틸 2-(5-메틸-3-페닐-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0580] 이 중간체를 DME-물(3:1; 1.5 mL) 중 에틸 2-(3-브로모-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.070 g; 0.163 mmol), 페닐보론산(0.045 g; 0.372 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.023 g; 0.020 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.100 mL; 0.574 mmol)으로부터 90℃에서 18시간 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-10%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.050 g(72%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 428(M+H).

[0581] 실시예 24: 에틸 2-(5-메틸-3,7-다이-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0582] 이 중간체를 DME-물(3:1; 1.5 mL) 중 에틸 2-(3-브로모-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.123 g; 0.328 mmol), p-톨릴보론산(0.100 g; 0.736 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.029 g; 0.025 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.240 mL; 1.38 mmol)으로부터 80℃에서 24시간 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.086 g(61%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 442(M+H).

[0583] 실시예 25: 메틸 2-(3-브로모-2-tert-부틸-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0584] N-브로모숙신이미드(0.214 g; 1.2 mmol)를 다이클로로메탄(5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.312 g; 0.793 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 용액을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하였고, 생성된 용액을 포화된 나트륨 하이드로게노설페이트 용액(2 x 20 mL), 1M 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액(20 mL) 및 염수(20 mL)로

세척하였고,  $MgSO_4$  상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 0.369 g의 조질 잔여 갈색 접착성 고체(99%)를 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ESI/APCI(+): 472-474(M+H).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) (ppm)  $\delta$ : 7.36 (4 H, m); 3.72 (1 H, t,  $J$  = 6.6 Hz); 3.64 (3 H, s); 2.48 (3 H, s); 2.42 (3 H, s); 2.01 (1 H, m); 1.60 (1 H, m); 1.33 (9 H, s); 1.01 (2 H, m), 0.63 (3 H, t,  $J$  = 7.2 Hz).

[0585]

[0586]

**실시예 26: 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-3,7-다이-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0587]

이 중간체를 DME-물(3:1; 1 mL) 중 메틸 2-(3-브로모-2-tert-부틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.047 g; 0.112 mmol), p-톨릴보론산(0.065 g; 0.479 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.017 g; 0.016 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.120 mL; 0.689 mmol)으로부터 120℃에서 24시간 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-12%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.014 g(25%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 484(M+H).

[0588]

**실시예 27: 메틸 2-(5-메틸-2-프로필-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0589]

이 중간체를 DME-물(3:1; 2.8 mL) 중 메틸 2-(7-클로로-5-메틸-2-프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.229 g; 0.7 mmol), 4-메틸페닐보론산(0.192 mg; 1.41 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.122 mg; 0.106 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.351 mL; 2.12 mmol)으로부터 140℃에서 20분 동안 과정 D에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(1-30%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 오일로서 0.105 g(39%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 380(M+H).

[0590]

**실시예 28: 메틸 2-(2-(퓨란-2-일)-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0591]

이 중간체를 DME-물(3:1; 2.1 mL) 중 메틸 2-(7-클로로-2-(퓨란-2-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.182 g; 0.52 mmol), 4-메틸페닐보론산(0.142 mg; 1.04 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.090 mg; 0.078 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.260 mL; 1.57 mmol)으로부터 140℃에서 20분 동안 과정 D에 따라 제조하였다. 다이클로로메탄 중 에틸 아세테이트(1-40%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일로서 0.123 g(58%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 404(M+H).

[0592]

**실시예 29: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0593]

이 중간체를 DME-물(3:1; 2.5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.097 g; 0.287 mmol), 4-클로로-2-플루오로페닐보론산(0.096 g; 0.551 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.033 g; 0.029 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.200 mL; 1.15 mmol)으로부터 90℃에서 3일 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-25%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.101 g(81%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 432-434(M+H).

[0594]

**실시예 30: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0595]

이 중간체를 DME-물(3:1; 2.5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.100 g; 0.296 mmol), 2-플루오로-4-메틸페닐보론산(0.086 g; 0.559 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.031 g; 0.027 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.200 mL; 1.15 mmol)으로부터 90℃에서 3일 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-25%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.122 g(87%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 412(M+H).

[0596]

**실시예 31: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-6,6,6-트라이플루오로헥사노에이트의 제조 방법**

- [0597] 이 중간체를 DME-물(3:1; 4 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-6,6,6-트라이플루오로헥사노에이트(0.175 g; 0.431 mmol), p-톨릴보론산(0.120 mg; 0.883 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.050 g; 0.043 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.300 mL; 1.72 mmol)으로부터 140℃에서 20분 동안 과정 D에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-25%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.135 g(68%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 462(M+H).
- [0598] **실시예 32: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-페닐프로파노에이트의 제조 방법**
- [0599] 이 중간체를 DME-물(3:1; 3.5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-페닐프로파노에이트(0.150 g; 0.287 mmol), p-톨릴보론산(0.100 mg; 0.500 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.045 g; 0.039 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.270 mL; 1.55 mmol)으로부터 120℃에서 20분 동안 과정 D에 따라 제조되었다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-25%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.118 g(69%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 442(M+H).
- [0600] **실시예 33: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(1-메틸인돌-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-페닐프로파노에이트의 제조 방법**
- [0601] 이 중간체를 DME-물(3:1; 2.5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.099 g; 0.292 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인돌(0.143 g; 0.556 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.038 g; 0.033 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.220 mL; 1.26 mmol)으로부터 90℃에서 21시간 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 포말로서 0.097 g(77%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 433(M+H).
- [0602] **실시예 34: 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(1-메틸인돌린-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**
- [0603] 이 중간체를 DME-물(3:1; 2 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.079 g; 0.234 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인돌린(0.099 mg; 0.382 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.025 g; 0.022 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.160 mL; 0.919 mmol)으로부터 90℃에서 3일 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-35%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.170 g(73%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 435(M+H).
- [0604] **실시예 35: 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(1-메틸-1H-인돌-6-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**
- [0605] 이 중간체를 DME-물(3:1; 2 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.077 g; 0.227 mmol), 1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인돌(0.102 mg; 0.397 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.028 g; 0.024 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.220 mL; 1.26 mmol)으로부터 90℃에서 2일 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.079 g(80%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 433(M+H).
- [0606] **실시예 36: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(크로만-6-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**
- [0607] 이 중간체를 DME-물(3:1; 2 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.075 g; 0.222 mmol), 2-(크로만-6-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(0.120 mg; 0.461 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.035 g; 0.030 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.220 mL; 1.26 mmol)으로부터 90℃에서 2일 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-15%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.095 g(98%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 436(M+H).

- [0608] **실시예 37: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-메틸펜타노에이트의 제조 방법**
- [0609] 이 중간체를 DME-물(3:1; 1 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-6,6,6-트라이플루오로헥사노에이트(0.057 g; 0.162 mmol), p-톨릴보론산(0.045 mg; 0.883 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.020 g; 0.017 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.120 mL; 0.070 mmol)으로부터 140℃에서 20분 동안 과정 D에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-25%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.051 g(77%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 408(M+H).
- [0610] **실시예 38: 메틸 2-(2-tert-부틸-3-클로로-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**
- [0611] N-클로로숙신이미드(0.050 g; 0.374 mmol)를 다이클로로메탄(1.5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-p-톨릴 피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.097 g; 0.246 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. 에틸 아세테이트(10 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였고, 용액을 5% 나트륨 하이드로게노설페이트 용액(10 mL), 1N 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기상을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-25%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색을 띤 오일로서 0.070 g(66%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 428 - 430(M+H).
- [0612] **실시예 39: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-4-메톡시부타노에이트의 제조 방법**
- [0613] 이 중간체를 DME-물(3:1; 4 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-4-메톡시부타노에이트(0.220 g; 0.622 mmol), p-톨릴보론산(0.186 mg; 1.67 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.061 g; 0.053 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.450 mL; 2.58 mmol)으로부터 140℃에서 30분 동안 과정 D에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-25%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토 그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.211 g(83%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 408(M+H).
- [0614] **실시예 40: 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(4-아이소프로필페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**
- [0615] 이 중간체를 DME-물(3:1; 4 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.205 g; 0.607 mmol), 4-아이소프로필페닐보론산(0.186 g; 1.13 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.063 g; 0.055 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.410 mL; 2.35 mmol)으로부터 140℃에서 30분 동안 과정 D에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-25%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고체로서 0.180 g(70%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 422(M+H).
- [0616] **실시예 41: 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(4-트라이플루오로메틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**
- [0617] 이 중간체를 DME-물(3:1; 4 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.209 g; 0.619 mmol), 4-(트라이플루오로메틸)페닐보론산(0.170 g; 0.964 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.079 g; 0.069 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.410 mL; 2.35 mmol)으로부터 140℃에서 40분 동안 과정 D에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-25%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고체로서 0.220 g(79%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 448(M+H).
- [0618] **실시예 42: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2,4-다이플루오로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**
- [0619] 이 중간체를 DME-물(3:1; 3.5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.152 g; 0.450 mmol), 2,4-다이플루오로페닐보론산(114 mg; 0.722 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.052 g; 0.045 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.320 mL; 1.84 mmol)으로부터 140℃에서 40분



동안 과정 D에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.188 g(100%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 416(M+H).

[0620] **실시예 43: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2-클로로-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0621] 이 중간체를 DME-물(3:1; 3.5 mL) 중 에틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.152 g; 0.450 mmol), 2-클로로-4-메틸페닐보론산(110 mg; 0.646 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.052 g; 0.045 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.320 mL; 1.84 mmol)으로부터 140℃에서 40분 동안 과정 D에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.188 g(93%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 428-430(M+H).

[0622] **실시예 44: 메틸 2-(7-(2-아미노-4-메틸페닐)-2-tert-부틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0623] 이 중간체를 DME-물(3:1; 2 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.100 g; 0.296 mmol), 5-메틸-(2-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)아닐린(100 mg; 0.429 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.040 g; 0.035 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.210 mL; 1.21 mmol)으로부터 140℃에서 40분 동안 과정 D에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-30%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.041 g(34%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 409(M+H).

[0624] **실시예 45: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2-메톡시-4-클로로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0625] 이 중간체를 DME-물(3:1; 2 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.100 g; 0.296 mmol), 4-클로로-2-메톡시페닐보론산(0.100 g; 0.429 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.040 g; 0.035 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.210 mL; 1.21 mmol)으로부터 140℃에서 40분 동안 과정 D에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.075 g(40%)의 표제 화합물 수득하였다. ESI/APCI(+): 444-446(M+H).

[0626] **실시예 46: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0627] 이 중간체를 DME-물(3:1; 3 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.142 g; 0.420 mmol), 2-플루오로-4-메톡시페닐보론산(0.103 g; 0.606 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.040 g; 0.035 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.320 mL; 1.84 mmol)으로부터 140℃에서 40분 동안 과정 D에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-25%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.174 g(97%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 428(M+H).

[0628] **실시예 47: 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(5-퀴놀린)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0629] 이 중간체를 DME-물(3:1; 3 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.149 g; 0.449 mmol), 퀴놀린-5-보론산(0.115 g; 0.655 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.040 g; 0.035 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.320 mL; 1.84 mmol)으로부터 140℃에서 40분 동안 과정 D에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-50%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.144 g(76%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 431(M+H).

[0630] **실시예 48: 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(8-퀴놀린)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0631] 이 중간체를 DME-물(3:1; 3 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.139 g; 0.411 mmol), 퀴놀린-8-보론산(0.110 g; 0.636 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.043 g; 0.038 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.320 mL; 1.84 mmol)으로부터 140℃에서 40분 동안 과정

D에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-40%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.065 g(32%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 431(M+H).

[0632] **실시예 49: 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2,4-다이메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0633] 이 중간체를 DME-물(3:1; 3 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.144 g; 0.426 mmol), 2,4-다이메틸벤젠보론산(0.105 g; 0.700 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.042 g; 0.037 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.320 mL; 1.84 mmol)으로부터 140℃에서 40분 동안 과정 D에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-30%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.138 g(79%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 408(M+H).

[0634] **실시예 50: 메틸 2-(2-tert-부틸-3,5-다이메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0635] 밀봉 튜브에 메틸 2-(3-브로모-2-tert-부틸-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.050 g; 0.106 mmol), 칼륨 카보네이트(0.0449 g; 0.318 mmol), 트라이메틸보록신(0.080 g; 0.635 mmol) 및 (1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센)-다이클로로팔라듐(II) 혼합물과 다이클로로메탄(0.008 g; 0.011 mmol) 및 다이메틸포름아미드(0.550 mL)의 작물을 방치시켰다. 반응 혼합물을 질소로 퍼징(purging)하였고, 밀봉하였고, 마이크로파 조사 하에 150℃에서 45분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄 및 포화된 나트륨 클로라이드 용액 사이에 분배하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 여과하였고 감압 하에 농축하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(5-30%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일로서 0.025 g(58%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 408(M+H).

[0636] **실시예 51: 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-3-페닐-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0637] 이 중간체를 DME-물(3:1; 1 mL) 중 메틸 2-(3-브로모-2-tert-부틸-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.057 g; 0.121 mmol), 벤젠보론산(0.036 g; 0.300 mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐(0.014 g; 0.013 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.075 mL; 0.431 mmol)으로부터 140℃에서 40분 동안 과정 E에 따라 제조하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-15%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 황색 오일로서 0.041 g(73%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 470(M+H).

[0638] **실시예 52: 메틸 2-(2,3,5-트라이메틸-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)아세테이트의 제조 방법**

[0639] 클로로트라이메틸실란(0.340 mL; 2.679 mmol)을 안전 압력 튜브에 위치한 DMF(2 mL) 중 (5-아미노-1,2-다이메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)(p-톨릴)메탄온(0.077 g; 0.336 mmol) 및 메틸 레블린에이트(0.080 mL; 0.646 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 튜브를 밀봉하였고, 110℃에서 24시간 동안 가열하였다. 추가 부피의 메틸 레블린에이트(0.040 mL; 0.323 mmol) 및 클로로트라이메틸실란(0.170 mL; 1.339 mmol)을 첨가하였고, 교반을 110℃에서 23시간 동안 유지하였다. 실온에서 냉각 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였고, 포화된 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액, 물 및 염수로 세척하였다. 유기상을 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올(0-10%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색 고체로서 0.047 g(43%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 324(M+H).

[0640] **실시예 53: 메틸 2-(2,3,5-트라이메틸-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0641] THF(0.187 mL; 0.187 mmol) 중 LHMDs의 1N 용액을 -10℃에서 무수 DMF(2.6 mL) 중 메틸 2-(2,3,5-트라이메틸-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)아세테이트(0.051 g; 0.158 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. -15℃에서 35분 후, 1-요오도프로판(0.027 mL; 0.277 mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 6.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화된 암모늄 클로라이드 용액을 첨가함으로써 급랭시켰고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하였고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올(2-10%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일로서 0.037 g(64%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 366(M+H);

388(M+Na).

[0642] 실시예 54: 에틸 2-(1,2,5-트라이메틸-7-p-톨릴-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0643] 클로로트라이메틸실란(1.15 mL; 9 mmol)을 무수 DMF(3 mL) 중(4-아미노-1,2-다이메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)(p-톨릴)메탄온(0.172 g; 0.750 mmol) 및 에틸 4-옥소-2-프로필펜타노에이트(0.279 g; 1.5 mmol)의 용액에 질소 대기 하에 첨가하였다. 혼합물을 밀봉 튜브에서 교반시켰고, 100℃에서 72시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 물에 부었고, 불균일 혼합물을 10분 동안 격렬히 교반시켰다. 수층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였고, 유기물을 혼합하였고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색 오일로서 0.270 g(94%)의 예상된 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 380(M+H).

[0644] 실시예 55: 에틸 2-(3,5-다이메틸-2-프로필-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0645] 클로로트라이메틸실란(1.07 mL; 8.4 mmol)을 무수 DMF(2.8 mL) 중(5-아미노-2-프로필-1-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)(p-톨릴)메탄온(0.180 g; 0.700 mmol) 및 에틸 4-옥소-2-프로필펜타노에이트(0.260 g; 1.4 mmol)의 용액에 질소 대기 하에 첨가하였다. 혼합물을 밀봉 튜브에서 교반시켰고, 100℃에서 72시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 물에 부었고, 불균일 혼합물을 10분 동안 격렬히 교반시켰다. 수층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였고, 유기물을 혼합하였고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 용리제로서 다이클로로메탄 중 메탄올(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색 오일로서 0.190 g(66%)의 예상된 환형 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 408(M+H).

[0646] 실시예 56: 에틸 2-(3,5-다이메틸-2-아이소프로필-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0647] 트라이메틸실릴 클로라이드(1.76 mL; 13.80 mmol)를 무수 DMF(4.5 mL) 중(5-아미노-2-아이소프로필-1-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)(p-톨릴)메탄온(0.296 g; 1.15 mmol) 및 에틸 4-옥소-2-프로필펜타노에이트(0.429 g; 2.3 mmol)의 용액에 질소 대기 하에 첨가하였다. 혼합물을 밀봉 튜브에서 교반시켰고, 100℃에서 72시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 물에 부었고, 불균일 혼합물을 10분 동안 격렬히 교반시켰다. 수층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였고, 유기물을 조합하였고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 용리제로서 다이클로로메탄 중 메탄올(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색 오일로서 0.367 g(78%)의 예상된 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 408(M+H).

[0648] 실시예 57: 2-(7-((R)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피페리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법

[0649] 2N 나트륨 하이드록사이드 용액(7 mL)을 에탄올(7 mL) 중 에틸 2-(7-((R)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피페리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.380 g; 0.7 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 추가 부피의 6N 나트륨 하이드록사이드 용액(1 mL)을 첨가하였고, 혼합물을 3시간 더 교반시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, pH를 차가운 2N 염산 용액을 첨가함으로써 2로 조정하였고, 침전물을 여과하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0.5-8%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.067 g(18%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 506-508(M+H).

[0650] 실시예 58: 2-(7-((S)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피페리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법

[0651] 2N 나트륨 하이드록사이드 용액(5.2 mL)을 에탄올(5.2 mL) 중 에틸 2-(7-((S)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피페리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.280 g; 0.52 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 추가 부피의 6N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.8 mL)을 첨가하였고, 혼합물을 3시간 더 교반시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, pH를 차가운 2N 염산 용액을 첨가함으로써 2로 조정하였고, 침전물을 여과하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0.5-8%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.011 g(4%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 506-508(M+H).

[0652] 실시예 59: 2-(7-((R)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피롤리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산



**의 제조 방법**

[0653] 2N 나트륨 하이드록사이드 용액(6.1 mL)을 에탄올(6.1 mL) 중 에틸 2-(7-((R)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피롤리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.316 g; 0.61 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 추가 부피의 6N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.9 mL)을 첨가하였고, 혼합물을 3시간 더 교반시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, pH를 차가운 2N 염산 용액을 첨가함으로써 2로 조정하였고, 침전물 여과하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0.5-8%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.019 g(7%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 492-494(M+H).

[0654] **실시예 60: 2-(7-((S)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피롤리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0655] 2N 나트륨 하이드록사이드 용액(5.7 mL)을 에탄올(5.7 mL) 중 에틸 2-(7-((S)-3-(4-클로로페닐설폰아미도)피롤리딘-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.300 g; 0.57mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 추가 부피의 6N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.8 mL)을 첨가하였고, 혼합물을 3시간 더 교반시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, pH를 차가운 2N 염산 용액을 첨가함으로써 2로 조정하였고, 침전물 여과하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0.5-8%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.040 g(14%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 492-494(M+H).

[0656] **실시예 61: 2-(5-메틸-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0657] 10N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.8 mL)을 DMSO/물(8 mL/0.8 mL) 혼합물 중 메틸 2-(5-메틸-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.266 g; 0.8 mmol)의 용액에 첨가하였고, 혼합물을 65℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 물(12 mL)을 첨가하였고, pH를 6N 염산 용액으로 1로 조정하였고, 수상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 감압 하에 건조할 때까지 농축하였고, 조질 물질에 물을 첨가하였다. 백색 침전물을 여과하였고, 냉수로 세척하였고, 감압 하에 건조하여 백색 고체로서 0.042 g(17%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 310(M+H).

[0658] **실시예 62: 2-(5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0659] 10N 나트륨 하이드록사이드 용액(1 mL)을 메탄올(10 mL) 중 메틸 2-(5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.33 g; 0.98 mmol)의 용액에 첨가하였고, 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 추가 부피의 염기를 첨가하였고(0.5 mL), 반응 혼합물을 24시간 이상 교반시켰다. 냉각 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, pH를 차가운 2N 염산 용액을 첨가함으로써 1로 조정하였고, 산층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 수집하였고, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 조질 고체를 혼합물 에틸 아세테이트-헵탄에서 결정화하여 0.106 g(33%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 324(M+H).

[0660] **실시예 63: 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0661] 10N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.400 mL; 4.00 mmol)을 메탄올/물(8 mL/0.4 mL) 혼합물 중 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.141 g, 0.372 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 65℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 5% 시트르산 용액(15 mL)을 잔사에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(15 mL)로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-7%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일로서 0.036 g(27%)의 표제 화합물을 수득하였고, 이는 천천히 고체화되었다. ESI/APCI(+): 366(M+H). ESI/APCI(-): 364(M-H).

[0662] **실시예 64: 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0663] 10N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.32 mL; 3.2 mmol)을 메탄올/물(6 mL/0.3 mL) 혼합물 중 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.126 g, 0.372 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 65℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 5% 시트르산 용액(15 mL)을 잔사에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(15 mL)로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-7%)의 구배를 사용하는 실리카 겔

상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일로서 0.067 g(55%)의 표제 화합물을 수득하였고, 이는 천천히 고체화되었다. ESI/APCI(+): 380(M+H). ESI/APCI(-): 378(M-H).

[0664] **실시예 65: 2-(3-브로모-2-tert-부틸-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0665] 1N 리튬 하이드록사이드 용액(0.15 mL; 0.15 mmol)을 메탄올(5 mL) 중 메틸 2-(3-브로모-2-tert-부틸-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.052 g, 0.110 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 추가 부피의 염기(0.250 mL; 0.250 mmol)를 첨가하였고 교반을 24시간 동안 유지하였다. 추가 부피의 염기(0.400 mL; 0.400 mmol)를 첨가하였고 교반을 48시간 동안 유지하였다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 1N 염산 용액(10 mL)을 잔사에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기층을 마그네슘 셀레이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일로서 0.041 g(81%)의 표제 화합물을 수득하였고, 이는 천천히 고체화되었다. ESI/APCI(+): 458-460(M+H).

[0666] **실시예 66: 2-(5-메틸-2-페닐-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0667] 10N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.25 mL; 2.50 mmol)을 메탄올/물(5 mL/0.25 mL) 혼합물 중 메틸 2-(5-메틸-2-페닐-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.109 g, 0.264 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 65°C에서 18시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 5% 시트르산 용액(15 mL)을 잔사에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(15 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(15 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-7%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.041 g(39%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 400(M+H). ESI/APCI(-): 398(M-H).

[0668] **실시예 67: 2-(2-tert-부틸-7-(3-하이드록시페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0669] 10N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.450 mL; 4.50 mmol)을 메탄올/물(9 mL/0.5 mL) 혼합물 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(3-하이드록시페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.176 g, 0.445 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 65°C에서 18시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 5% 시트르산 용액(15 mL)을 잔사에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(15 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-10%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일로서 0.065 g(40%)의 표제 화합물을 수득하였고, 이는 천천히 고체화되었다. ESI/APCI(+): 382(M+H). ESI/APCI(-): 380(M-H).

[0670] **실시예 68: 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(2-나프틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0671] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.700 mL; 3.50 mmol)을 메탄올(7 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(2-나프틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.143 g, 0.333 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 50°C에서 18시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 5% 시트르산 용액(15 mL)을 잔사에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(15 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축시켰다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 옅은 황색 포말로서 0.114 g(82%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 416(M+H). ESI/APCI(-): 414(M-H); 370(M-COOH).

[0672] **실시예 69: 2-(2-tert-부틸-7-(1H-인돌-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0673] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.700 mL; 3.50 mmol)을 메탄올(7 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(1H-인돌-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.129 g, 0.308 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 50°C에서 18시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 5% 시트르산 용액(10 mL)을 잔사에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰고 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색 포말로서 0.101 g(75%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 405(M+H). ESI/APCI(-): 403(M-H); 359(M-COOH).

[0674] **실시예 70: 2-(2-tert-부틸-7-(1H-인돌-6-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0675] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.500 mL; 2.50 mmol)을 메탄올(5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(1H-인돌-

6-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.104 g, 0.248 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 50℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 5% 시트르산 용액(10 mL)을 잔사에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.058 g(58%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 405(M+H). ESI/APCI(-): 403(M-H); 359(M-COOH).

[0676] **실시예 71: 2-(7-(벤조퓨란-5-일)-2-tert-부틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0677] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.550 mL; 2.50 mmol)을 메탄올/물(5.5 mL/0.55 mL) 혼합물 중 메틸 2-(7-(벤조퓨란-5-일)-2-tert-부틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.114 g, 0.272 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 50℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 5% 시트르산 용액(10 mL)을 잔사에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.084 g(76%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 406(M+H). ESI/APCI(-): 404(M-H); 360(M-COOH).

[0678] **실시예 72: 2-(7-(벤조[b]티오펜-5-일)-2-tert-부틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0679] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.5 mL; 2.50 mmol)을 메탄올/물(5 mL/0.5 mL) 중 메틸 2-(7-(벤조[b]티오펜-5-일)-2-tert-부틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.102 g, 0.234 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 50℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 5% 시트르산 용액(10 mL)을 잔사에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일로서 0.078 g(79%)의 표제 화합물을 수득하였고, 이는 천천히 고체화되었다. ESI/APCI(+): 422(M+H). ESI/APCI(-): 420(M-H); 346(M-COOH).

[0680] **실시예 73: 2-(2-tert-부틸-7-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0681] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.5 mL; 2.50 mmol)을 메탄올/물(5 mL/0.5 mL) 혼합물 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.096 g, 0.228 mmol)에 첨가하였고, 용액을 50℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 5% 시트르산 용액(10 mL)을 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.076 g(82%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 408(M+H). ESI/APCI(-): 406(M-H); 362(M-COOH).

[0682] **실시예 74: 2-(2-tert-부틸-7-(4-클로로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0683] 1N 리튬 하이드록사이드 용액(0.6 mL; 0.6 mmol)을 메탄올(10 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(4-클로로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.125 g, 0.302 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 실온에서 24시간 동안 교반시켰다. 추가 부피의 염기(0.900 mL; 0.900 mmol)를 첨가하였고, 교반을 24시간 동안 유지하였다. 추가 부피의 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.300 mL; 1.5 mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 70℃에서 24시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 1N 염산 용액(18 mL)을 잔사에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(25 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피 및 방법 1의 설명에 따른 분취용 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.062 g(51%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 400-402(M+H). ESI/APCI(-): 398-400(M-H); 354-356(M-COOH).

[0684] **실시예 75: 2-(2-tert-부틸-7-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0685] 1N 리튬 하이드록사이드 용액(0.6 mL; 0.6 mmol)을 메탄올(10 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.125 g, 0.302 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 24시간 동안 실온에서 교반시켰다. 추가 부피의 염기(0.900 mL; 0.900 mmol)를 첨가하였고, 교반을 24시간 동안

유지하였다. 추가 부피의 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.300 mL; 1.5 mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 70℃에서 24시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 1N 염산 용액(10 mL)을 잔사에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피 및 방법 2의 설명에 따른 분취용 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.057 g(48%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 394(M+H). ESI/APCI(-): 392(M-H); 348(M-COOH).

[0686] **실시예 76: 2-(2-tert-부틸-7-(4-에틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0687] 1N 리튬 하이드록사이드 용액(0.65 mL; 0.65 mmol)을 메탄올(10 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(4-에틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.130 g, 0.319 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 실온에서 24시간 동안 교반시켰다. 추가 부피의 염기(1 mL; 1 mmol)를 첨가하였고, 교반을 24시간 동안 유지하였다. 추가 부피의 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.300 mL; 1.5 mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 70℃에서 24시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 1N 염산 용액(10 mL)을 잔사에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피 및 방법 2의 설명에 따른 분취용 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.057 g(45%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 394(M+H). ESI/APCI(-): 392(M-H); 348(M-COOH).

[0688] **실시예 77: 2-(2-tert-부틸-7-(3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]다이옥세핀-7-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0689] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.55 mL; 2.75 mmol)을 메탄올/물(5.5 mL/0.55 mL) 혼합물 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]다이옥세핀-7-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.114 g, 0.252 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 50℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 5% 시트르산 용액(10 mL)을 잔사에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.056 g(50%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 438(M+H). ESI/APCI(-): 436(M-H).

[0690] **실시예 78: 2-(2-tert-부틸-7-(4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0691] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.35 mL; 1.75 mmol)을 메탄올/물(3.5 mL/0.35 mL) 혼합물 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]다이옥세핀-7-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.097 g, 0.224 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 50℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 5% 시트르산 용액(10 mL)을 잔사에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피 및 방법 2의 설명에 따른 분취용 HPLC에 의해 정제하여 21 mg(21%)의 밝은 황색 고체를 수득하였다. ESI/APCI(+): 437(M+H). ESI/APCI(-): 435(M-H); 391(M-COOH).

[0692] **실시예 79: 2-(5-메틸-3-페닐-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0693] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.25 mL; 1.25 mmol)을 에탄올(2.5 mL) 중 에틸 2-(5-메틸-3-페닐-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.050 g, 0.117 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 70℃에서 3일 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 5% 시트르산 용액(10 mL)을 잔사에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-7%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피 및 방법 2의 설명에 따른 분취용 HPLC에 의해 정제하여 6.5 mg(14%)의 백색 고체를 수득하였다. ESI/APCI(+): 400(M+H). ESI/APCI(-): 398(M-H).

[0694] **실시예 80: 2-(3,7-다이-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0695] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.4 mL; 2.0 mmol)을 메탄올/물(4 mL/0.2 mL) 혼합물 중 에틸 2-(3,7-다이-



p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.086 mg; 0.195 mmol)의 용액에 첨가하였고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 24시간 교반 후, 용액을 70℃에서 3일 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 에틸 아세테이트(10 mL)를 잔여 잔사에 첨가하였다. 용액을 1N 염산 용액(2 x 10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-4%)의 구배를 사용하는 실리카 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 밝은 황색 오일로서 0.048 g(60%)의 표제 화합물을 수득하였고, 이는 천천히 고체화되었다. ESI/APCI(+): 414(M+H). ESI/APCI(-): 412(M-H).

[0696] **실시예 81: 2-(2-tert-부틸-3,7-다이-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0697] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.1 mL; 0.5 mmol)을 메탄올(1 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-3,7-다이-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.014 g, 0.029 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 60℃까지 3일 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 1N 염산 용액(10 mL)을 잔사에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하였고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하여 14 mg(96%)의 열은 황색 고체를 수득하였다. ESI/APCI(+): 470(M+H). ESI/APCI(-): 368(M-H).

[0698] **실시예 82: 2-(5-메틸-2-프로필-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0699] 5% 나트륨 하이드록사이드 용액(6.6 mL; 8.3 mmol)을 메탄올-에탄올(2:1)(9 mL) 혼합물 중 메틸 2-(5-메틸-2-프로필-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.105 g; 0.277 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 60℃까지 18시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 6N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시키고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(1-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피 및 방법 2의 설명에 따른 분취용 HPLC에 의해 정제하여 0.021 g(21%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 366(M+H). ESI/APCI(-): 364(M-H).

[0700] **실시예 83: 2-(2-(퓨란-2-일)-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0701] 5% 나트륨 하이드록사이드 용액(7.3 mL; 9.1 mmol)을 메탄올-에탄올(2:1)(9 mL) 혼합물 중 메틸 2-(2-(퓨란-2-일)-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.123 g; 0.3 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 60℃까지 18시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 6N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시키고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(1-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피 및 방법 2의 설명에 따른 분취용 HPLC에 의해 정제하여 0.014 g(12%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 390(M+H). ESI/APCI(-): 389(M-H).

[0702] **실시예 84: 2-(2-tert-부틸-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0703] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.5 mL; 2.5 mmol)을 메탄올(10 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.101 g; 0.234 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 70℃까지 3일 동안 가열하였다. 에틸 아세테이트(10 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였고, 용액을 1N 염산 용액(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기상을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 에틸 아세테이트/헵탄(2회)으로부터 결정화로 백색 고체로서 0.034 g(35%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 418(M+H). ESI/APCI(-): 416(M-H).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (ppm) δ: 12.9 (1 H, bs); 7.76 (1H, d, *J* = 9.66 Hz); 7.51 (2 H, m); 6.54 (1 H, s); 3.54 (1H, t, *J* = 5.63 Hz) 2.51 (3 H, s); 2.00 (1 H, m); 1.65 (1 H, m); 1.33 (9 H, s); 0.97 (2 H, m), 0.66 (3 H, t, *J* = 7.12 Hz).

[0704] **실시예 85: 2-(2-tert-부틸-7-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0706] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.5 mL; 2.5 mmol)을 메탄올(10 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.106 g; 0.258 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 70℃까지 3일 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 마

그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 에틸 아세테이트/헵탄(2회)으로부터 결정화로 백색 고체로서 0.061 g(60%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 398(M+H). ESI/APCI(-): 396(M-H).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (ppm) δ: 12.9 (1 H, bs); 7.30 (3 H, m); 6.51 (1 H, s); 3.54 (1H, t, *J* = 5.7 Hz); 2.48 (3 H, s); 2.44 (3 H, s); 1.99 (1 H, m); 1.64 (1 H, m); 1.33 (9 H, s); 0.95 (2 H, m), 0.63 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz).

**실시예 86: 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-6,6,6-트라이플루오로헥산산의 제조 방법**

5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.6 mL; 3 mmol)을 메탄올(12 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-6,6,6-트라이플루오로헥사노에이트(0.135 g; 0.293 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 70℃까지 3일 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 방법 2에 기재된 바에 따라 분취용 HPLC에 의해 정제하여 0.063 g(46%)의 백색 고체를 수득하였다. ESI/APCI(+): 448(M+H). ESI/APCI(-): 446(M-H).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (ppm) δ: 12.9 (1 H, bs); 7.37 (4 H, m); 6.49 (1 H, s); 3.57 (1H, t, *J* = 7.0 Hz); 2.47 (3 H, s); 2.45 (3 H, s); 2.03 (3 H, M); 1.68 (1 H, m); 1.23 (9 H, s); 1.18 (2 H, m).

**실시예 87: 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-페닐프로판산의 제조 방법**

5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.6 mL; 3 mmol)을 메탄올(6 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-페닐프로파노에이트(0.118 g; 0.293 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 95℃까지 16시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 에틸 아세테이트/헵탄으로부터 결정화로 백색 고체로서 0.069 g(60%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 428(M+H). ESI/APCI(-): 426(M-H).

**실시예 88: 2-(2-tert-부틸-7-(1H-인돌-6-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.5 mL; 2.5 mmol)을 메탄올(5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(1H-인돌-6-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-페닐프로파노에이트(0.097 g; 0.224 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 50℃까지 7일 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 방법 2에 기재된 방법에 따라 분취용 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.010 g(11%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 418(M+H).

**실시예 89: 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(1-메틸인돌린-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.35 mL; 1.75 mmol)을 메탄올(8 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(1-메틸인돌린-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.074 g; 0.170 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 70℃까지 3일 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 방법 2에 기재된 방법에 따라 분취용 HPLC에 의해 정제하여 황색 고체로서 0.012 g(17%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 421(M+H). ESI/APCI(-): 419(M-H).

**실시예 90: 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(1-메틸-1H-인돌-6-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.4 mL; 2 mmol)을 메탄올(4 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(1-메틸-1H-인돌-6-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.079 g; 0.183 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 50℃까지 7일 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 방법 2에 기재된 방법에 따라 분취용 HPLC에 의해 정제하여 황색 고체로서 0.010 g(13%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 419(M+H). ESI/APCI(-):

417(M-H).

[0719] **실시예 91: 2-(2-tert-부틸-7-(크로만-6-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0720] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.5 mL; 2.5 mmol)을 메탄올(5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(크로만-6-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.095 g; 0.218 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 50℃까지 7일 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 예상된 화합물을 수득하였다. 방법 2에 기재된 방법에 따라 분취용 HPLC에 의해 정제하여 황색 고체로서 0.054 g(58%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 422(M+H). ESI/APCI(-): 420(M-H).

[0721] **실시예 92: 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-메틸펜탄산의 제조 방법**

[0722] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.6 mL; 3.0 mmol)을 에탄올(6 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-메틸펜타노에이트(0.055 g; 0.135 mmol)의 용액, 물(1 mL)에 첨가하였고, 용액을 140℃에서 2시간 동안 마이크로파 조사 하에 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 1N 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 불순물로 오염된 예상된 화합물을 수득하였다. 방법 2에 기재된 방법에 따라 분취용 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.028 g(52%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 394(M+H). ESI/APCI(-): 392(M-H).

[0723] **실시예 93: 2-(2-tert-부틸-3-클로로-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0724] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.3 mL; 1.5 mmol)을 메탄올(6 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-3-클로로-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.070 g; 0.164 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 75℃에서 18시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 1N 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔여 밝은 황색 오일을 천천히 결정화하여 0.066 g(98%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 414-416(M+H).

[0725] **실시예 94: 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-4-메톡시부탄산의 제조 방법**

[0726] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(1.1 mL; 5.5 mmol)을 메탄올(11 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-p-톨릴-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-메틸-4-메톡시부타노에이트(0.211 g; 0.515 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 70℃에서 24시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 1N 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 방법 2에 기재된 바에 따라 분취용 HPLC에 의해 정제하여 황색 고체로서 0.111 g(55%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 396(M+H). ESI/APCI(-): 394(M-H).

[0727] **실시예 95: 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(4-아이소프로필페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조**

[0728] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.43 mL; 2.15 mmol)을 메탄올(5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(4-아이소프로필페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.180 g; 0.427 mmol)에 첨가하였고, 용액을 75℃에서 24시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 1N 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-25%)의 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.069 g(40%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 408(M+H). ESI/APCI(-): 406(M-H).

[0729] **실시예 96: 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(4-트라이플루오로메틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**



- [0730] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.5 mL; 2.5 mmol)을 메탄올(5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(4-트라이플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.220 g; 0.427 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 75℃에서 24시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 1N 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-25%)의 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 얻은 황색 고체로서 0.151 g(71%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 434(M+H). ESI/APCI(-): 432(M-H).
- [0731] **실시예 97: 2-(2-tert-부틸-7-(2,4-다이플루오로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**
- [0732] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.5 mL; 2.5 mmol)을 메탄올(5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2,4-다이플루오로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.188 g; 0.433 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 75℃에서 24시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 1N 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하여 얻은 황색 고체로서 0.161 g(89%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 402(M+H). ESI/APCI(-): 400(M-H).
- [0733] **실시예 98: 2-(2-tert-부틸-7-(2-클로로-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**
- [0734] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.5 mL; 2.5 mmol)을 메탄올(5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2-클로로-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.180 g; 0.450 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 75℃에서 24시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 1N 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하여 얻은 황색 고체로서 0.163 g(93%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 413-415(M+H).
- [0735] **실시예 99: 2-(7-(2-아미노-4-메틸페닐)-2-tert-부틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법 및 이의 상응하는 랍탐**
- [0736] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.2 mL; 1 mmol)을 메탄올(2 mL) 중 메틸 2-(7-(2-아미노-4-메틸페닐)-2-tert-부틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.041 g; 0.010 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 75℃에서 20시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 1N 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 방법 2에 기재된 바에 따라 분취용 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.003 g(7%)의 2-(7-(2-아미노-4-메틸페닐)-2-tert-부틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산을 수득하였다. ESI/APCI(+): 395(M+H).
- [0737] **실시예 100: 2-(2-tert-부틸-7-(2-메톡시-4-클로로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**
- [0738] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.350 mL; 1.75 mmol)을 메탄올(3.5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2-메톡시-4-클로로페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.075 g; 0.17 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 75℃에서 24시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 1N 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 용리제로서 아세트산-다이클로로메탄(2-98) 혼합물을 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일을 수득하였다. 방법 2에 기재된 바에 따라 분취용 HPLC에 의해 정제하여 황색 고체로서 0.034 g(47%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 430-432(M+H).
- [0739] **실시예 101: 2-(2-tert-부틸-7-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**
- [0740] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.410 mL; 2.05 mmol)을 메탄올(4 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.174 g; 0.407 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 75℃에서 18시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 1N 염

산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 1N 나트륨 하이드록시드게노카보네이트 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하여 베이지색 분말로서 0.148 g(88%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 414(M+H).

[0741] 실시예 102: 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(5-퀴놀린)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법

[0742] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.350 mL; 1.75 mmol)을 메탄올(3.5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(5-퀴놀린)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.141 g; 0.327 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 75℃에서 48시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 1N 나트륨 하이드록시드게노카보네이트 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하여 베이지색 고체로서 0.118 g(87%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 417(M+H).

[0743] 실시예 103: 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(8-퀴놀린)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법

[0744] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.150 mL; 0.75 mmol)을 메탄올(2 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸-7-(8-퀴놀린)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.059 g; 0.137 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 75℃에서 48시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 1N 나트륨 하이드록시드게노카보네이트 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하여 베이지색 고체로서 0.047 g(82%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 417(M+H).

[0745] 실시예 104: 2-(2-tert-부틸-7-(2,4-다이메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법

[0746] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.350 mL; 1.75 mmol)을 메탄올(3.5 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2,4-다이메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.138 g; 0.339 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 75℃에서 48시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 1N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 1N 나트륨 하이드록시드게노카보네이트 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축하였다. 다이클로로메탄 중 메탄올(0-7%)의 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.064 g(48%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 394(M+H). ESI/APCI(-): 392(M-H).

[0747] 실시예 105: 2-(2-tert-부틸-3,5-다이메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법

[0748] 10N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.100 mL; 1 mmol)을 메탄올(1 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-3,5-다이메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.025 g; 0.061 mmol)의 용액에 첨가하였고, 혼합물을 60℃까지 밀봉된 튜브에서 20시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔사를 물에 용해시켰고, 이어서 혼합물을 pH가 2가 될 때까지 2N 염산 용액을 첨가함으로써 산성화시켰다. 침전물을 여과하였고, 물로 세척하였고, 감압 하에 건조시켰다. 연황색 고체로서 0.014g(56%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 394(M+H).

[0749] 실시예 106: 2-(2-tert-부틸-5-메틸-3-페닐-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법

[0750] 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(0.200 mL; 1 mmol)을 메탄올(4 mL) 중 메틸 2-(3-브로모-2-tert-부틸-5-메틸-7-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.041 g; 0.087 mmol)의 용액에 첨가하였고, 혼합물을 70℃까지 72시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고 잔사를 물에 용해시켰다. 이어서 혼합물을 pH 2가 될 때까지 1N 염산 용액을 첨가함으로써 산성화시켰고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 1N 나트륨 하이드록시드게노카보네이트 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 방법 2에 기재된 바에 따라 분취용 HPLC에 의해 정제하여 연황색 고체로서 0.023g(58%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 456(M+H). ESI/APCI(-): 454(M-H).

[0751] 실시예 107: 2-(2,3,5-트라이메틸-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜탄산의 제조 방법

[0752] 5% 나트륨 하이드록사이드 용액(2.7 mL; 3.375 mmol)을 메탄올-에탄올(2:1, 3 mL) 혼합물 중 메틸 2-(2,3,5-트라이메틸-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜타노에이트(0.037 g; 0.101 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 증발시켰고, 잔사를 물로 용해시켰고, 1N 염산 용액으로 산성화시켰고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척하였고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올(3-20%)의 구배를 사용하는 실

리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 베이지색 고체로서 0.019 g(53%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 352(M+H); 374(M+Na). ESI/APCI(-): 350(M+H).

<sup>1</sup>H NMR (dmsd-*d*<sub>6</sub>) δ 0.58 (3H, t); 0.87 (2H, m); 1.52 (1H, m); 1.96 (1H, m); 2.39 (3H, s); 2.46 (3H, s); 2.50 (3H, s); 3.70 (3H, s); 3.85 (1H, m); 7.26 (4H, m).

[0753]

[0754]

#### 실시예 108: 2-(1,2,5-트라이메틸-7-p-톨릴-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜탄산의 제조 방법

[0755]

5% 나트륨 하이드록사이드 용액(21.34 mmol; 17 mL)을 메탄올-에탄올(2:1)(24 mL) 혼합물 중 에틸 2-(1,2,5-트라이메틸-7-p-톨릴-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜타노에이트(0.270 g; 0.711 mmol)의 현탁액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 60℃까지 18시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔여 염기 용액을 pH 2가 될 때까지 염산 용액(1N)으로 산성화시켰고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 방법 1에 기재된 바에 따라 분취용 HPLC에 의해 정제하여 베이지색 고체로서 0.021 g(8%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 352(M+H).

[0756]

#### 실시예 109: 2-(2-프로필-3,5-다이메틸-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜탄산의 제조 방법

[0757]

5% 나트륨 하이드록사이드 용액(14 mmol; 11.2 mL)을 메탄올-에탄올(2:1)(15 mL) 혼합물 중 에틸 2-(2-프로필-3,5-다이메틸-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜타노에이트(0.190 g; 0.466 mmol)의 현탁액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 60℃까지 18시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고 잔여 염기 용액을 pH 2가 될 때까지 염산 용액(1N)으로 산성화시켰고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 방법 1에 기재된 바에 따라 분취용 HPLC에 의해 정제하여 베이지색 고체로서 0.014 g(8%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 380(M+H).

[0758]

#### 실시예 110: 2-(2-아이소프로필-3,5-다이메틸-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법

[0759]

5% 나트륨 하이드록사이드 용액(27.02 mmol; 21.6 mL)을 메탄올-에탄올(2:1)(30 mL) 혼합물 중 에틸 2-(2-아이소프로필-3,5-다이메틸-7-p-톨릴-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)펜타노에이트(0.367 g; 0.900 mmol)의 현탁액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 60℃까지 18시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고 잔여 염기 용액을 pH 2가 될 때까지 염산 용액(1N)으로 산성화시켰고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기물을 조합하였고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰고, 감압 하에 농축하였다. 방법 1에 기재된 바에 따라 분취용 HPLC에 의해 정제하여 베이지색 고체로서 0.030 g(9%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 380(M+H).

[0760]

#### 실시예 111: 메틸 2-(2-아이소프로필-5-메틸-7-p-톨릴-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트의 제조 방법

[0761]

팔라듐테트라키스트라이페닐포스핀(0.056 g; 0.049 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.500 mL; 1.84 mmol)을 물/DME(1/3)(4 mL)의 혼합물 중 메틸 2-(7-클로로-2-아이소프로필-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트(0.150 g; 0.531 mmol) 및 4-톨릴보론산(0.114 g; 0.839 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 40분 동안 140℃에서 마이크로파 조사 하에 교반시켰다. 에틸 아세테이트(20 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였고 용액을 1N 염산 용액, 1N 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(20-70%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.089 g(50%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 339(M+H).

[0762]

#### 실시예 112: 2-(2-아이소프로필-5-메틸-7-p-톨릴-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세트산의 제조 방법

[0763]

5N 나트륨 하이드록사이드(0.550 mL; 2.75 mmol) 용액을 메탄올(5 mL) 중 메틸 2-(2-아이소프로필-5-메틸-7-p-톨릴-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)아세테이트(0.089 g; 0.263 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 75℃에서 6시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 1N 염산 용액을 반응 혼합물에 첨가하였고 유기물을 감압 하에 제거하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였고, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 에틸 아세테이트-헵탄 혼합물로부터 결정화로 백색 고체로서 0.044 g(52%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 325(M+H). ESI/APCI(-): 323(M-H).

- [0764] 실시예 113: 메틸 2-[2-tert-부틸-7-(1,2-다이하이드로아세나프틸렌-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일]아세테이트의 제조 방법
- [0765] 팔라듐테트라키스트라이페닐포스핀(0.015 g; 0.013 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.170 mL; 0.976 mmol)을 물/DME(1/3)(1.5 mL) 혼합물 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.080 g; 0.237 mmol) 및 2-(1,2-다이하이드로아세나프틸렌-5-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(0.095 g; 0.339 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 40분 동안 140℃에서 마이크로파 조사 하에 교반시켰다. 에틸 아세테이트를 반응 혼합물에 첨가하였고, 용액을 1N 염산 용액, 1N 나트륨 하이드록시드/에탄올 용액 및 염수로 연속하여 세척하였고, 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 밝은 황색 고체로서 0.092 g(85%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 408(M+H).
- [0766] 실시예 114: 2-[2-tert-부틸-7-(1,2-다이하이드로아세나프틸렌-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일]아세트산의 제조 방법
- [0767] 5N 나트륨 하이드록사이드(0.200 mL; 1.00 mmol) 용액을 메탄올(3 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(1,2-다이하이드로아세나프틸렌-5-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.092 mg; 0.202 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 75℃에서 5일 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 1N 염산 용액을 잔사에 첨가하였다. 침전물 여과하였고, 물로 세척하였다. 방법 2에 기재된 바에 따라 분취용 HPLC에 의해 정제하여 동일한 질량을 갖는 2개의 피크를 수득하였다. 첫번째 피크는 Rt가 8.20분(0.0079 g, 9%)에서 용리되었고, 두번째 피크는 Rt가 8.58분(0.0187 g, 21%)에서 용리되었다. ESI/APCI(+): 442(M+H).
- [0768] 실시예 115: 메틸 2-[2-tert-부틸-7-(2-메톡시-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일]아세테이트의 제조 방법
- [0769] 팔라듐테트라키스트라이페닐포스핀(0.043 g; 0.038 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.3 mL; 1.72 mmol)을 물/DME(1/3)(3 mL) 혼합물 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-클로로-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.120 g; 0.355 mmol) 및 2-메톡시-4-메틸페닐보론산(0.085 g; 0.512 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 140℃에서 마이크로파 조사 하에 교반시켰다. 에틸 아세테이트를 반응 혼합물에 첨가하였고 용액을 1N 염산 용액, 1N 나트륨 하이드록시드/에탄올 용액 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-20%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-(2-tert-부틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트로 오염된 밝은 황색 오일로서 0.168 g의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 423(M+H).
- [0770] 실시예 116: 2-[2-tert-부틸-7-(2-메톡시-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일]아세트산의 제조 방법
- [0771] 5N 나트륨 하이드록사이드(0.300 mL; 1.50 mmol) 용액을 메탄올(3 mL) 중 메틸 2-(2-tert-부틸-7-(2-메톡시-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.128 g; 0.3 mmol)의 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 75℃에서 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 1N 염산 용액으로 산성화시켰고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화된 나트륨 하이드록시드/에탄올 용액 및 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 방법 2에 기재된 바에 따라 분취용 HPLC에 의해 정제하여 동일한 질량을 갖는 2개의 피크를 수득하였다. 첫번째 피크는 Rt가 6.37분(0.0207 g, 17%)에서 용리되었고, 두번째 피크는 Rt가 6.80분(0.0074 g, 6%)에서 용리되었다. ESI/APCI(+): 410(M+H).
- [0772] 실시예 117: 2-[2-tert-부틸-7-(2-하이드록시-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일]아세트산의 제조 방법
- [0773] 리튬 요오다이드(0.135 g; 1.01 mmol)를 피리딘(0.75 mL) 중 2-(2-tert-부틸-7-(2-메톡시-4-메틸페닐)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산(0.080 g; 0.195 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 170℃에서 90분 동안 마이크로파 조사 하에 가열하였다. 에틸 아세테이트를 반응 혼합물에 첨가하였고, 이것을 1N 염산으로 세척하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였고, 조합된 유기층을 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 방법 2에 기재된 바에 따라 분취용 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.018 g(23%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 396(M+H).



[0774] **실시예 118: 메틸 2-(2-아이소프로필-5-메틸-7-p-톨릴-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0775] 4-톨릴보론산(0.100 g; 0.736 mmol), 팔라듐테트라키스트라이페닐포스핀(0.045 g; 0.039 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.265 mL; 1.52 mmol)을 물/DME(1/3, 3 mL) 중 메틸 2-(7-클로로-2-아이소프로필-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.122 g; 0.376 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 40분 동안 140℃에서 마이크로파 조사 하에 가열하였다. 1N 염산 용액을 반응 혼합물에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 1N 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-40%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 얻은 황색 오일로서 0.103 g(72%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 381(M+H).

[0776] **실시예 119: 2-(2-아이소프로필-5-메틸-7-p-톨릴-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜탄산의 제조 방법**

[0777] 5N 나트륨 하이드록사이드(0.300 mL; 1.50 mmol) 용액을 메탄올(2.5 mL) 중 메틸 2-(2-아이소프로필-5-메틸-7-p-톨릴-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.103 g; 0.271 mmol)의 용액에 첨가하였고, 용액을 3시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 증발시켰고, 1N 염산 용액을 잔사에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 초음파 처리하였고, 침전물을 여과하였고, 물로 세척하였고, 고진공 하에 건조하여 백색 고체로서 0.082 g(83%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 367(M+H). ESI/APCI(-): 365(M-H).

[0778] **실시예 120: 에틸 2-(2-벤질-5-메틸-7-p-톨릴-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0779] 팔라듐테트라키스트라이페닐포스핀(0.038 g; 0.033 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.250 mL; 1.44 mmol)을 물/DME(1/3)(3 mL) 중 에틸 2-(2-벤질-5-메틸-7-p-톨릴-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.134 g; 0.346 mmol) 및 4-톨릴보론산(0.091 g; 0.669 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 40분 동안 140℃에서 마이크로파 조사 하에 가열하였다. 1N 염산 용액을 반응 혼합물에 첨가하였고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 1N 나트륨 하이드로게노카보네이트 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-50%)의 구배를 사용하는 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 점착성 백색 고체로서 0.152 g(99%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 443(M+H).

[0780] **실시예 121: 에틸 2-(2-벤질-5-메틸-7-p-톨릴-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트의 제조 방법**

[0781] 5N 나트륨 하이드록사이드(0.350 mL; 1.75 mmol) 용액을 메탄올(7 mL) 중 에틸 2-(2-벤질-5-메틸-7-p-톨릴-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)펜타노에이트(0.152 mg; 0.344 mmol)의 용액을 첨가하였고, 용액을 환류기에서 24시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 증발시켰고, 1N 염산 용액을 잔사에 첨가하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였고, 조합된 유기 분획을 1N 염산 용액, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 방법 1에 기술된 바에 따라 분취용 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.077 g(54%)의 표제 화합물을 수득하였다. ESI/APCI(+): 415(M+H). ESI/APCI(-): 413(M-H).

[0782] 부분 B: 화합물의 항바이러스 활성

[0783] **실시예 122: 본 발명의 화합물의 항-HIV 활성의 평가**

[0784] 빠르고 자동화된 에세이 과정을 항-HIV 시약의 시험관 내 평가를 위해 사용하였다. HTLV-1 형질전환된 T4-세포주 MT-4(이전에 HIV 감염에 매우 민감하고 허용될 수 있음을 나타냄)를 표적 세포주로서 사용하였다. HIV-유도된 세포 변성 효과의 억제제는 종료 시점으로서 사용되었다. HIV-감염된 세포 및 모크(mock)-감염된 세포 둘다의 생존 능력은 3-(4,5-다이메틸티아졸-2-일)-2,5-다이페닐테트라졸륨 브로마이드(MTT)의 동일 반응계에서의 감소를 통해 분광 광도적으로 감정되었다. 50% 세포 독성 농도( $\mu\text{g}/\text{mL}$  단위의  $\text{CC}_{50}$ )는 모크-감염된 대조군 샘플의 흡광도를 50%만큼 감소시키는 화합물의 농도로서 정의되었다. HIV-감염된 세포 중 화합물에 의해 달성된 보호율(%)은 %로 표시되는 하기 수학적 2에 의해 계산되었다:

## 수학식 2

$$\frac{(OD_T)_{HIV} - (OD_C)_{HIV}}{(OD_C)_{MOCK} - (OD_C)_{HIV}}$$

$$(OD_C)_{MOCK} - (OD_C)_{HIV}$$

상기 식에서,

$(OD_T)_{HIV}$ 는 HIV-감염된 세포 중 시험 화합물의 소정 농도로 측정된 광학 밀도이고;

$(OD_C)_{HIV}$ 는 처리되지 않은 HIV-감염된 세포 대조군에 대해 측정된 광학 밀도이고;

$(OD_C)_{MOCK}$ 는 처리되지 않은 모크-감염된 세포 대조군에 대해 측정된 광학 밀도이고;

모든 광학 밀도 값은 540 nm에서 측정되었다.

상기 수학식에 따라 50% 보호율을 달성하는 투여량은 50% 억제 농도( $\mu\text{g/ml}$  또는  $\mu\text{M}$  단위의  $EC_{50}$ )로서 정의되었다.  $EC_{50}$ 에 대한  $CC_{50}$ 의 비는 선택성 지수(SI)로서 정의되었다. 본 발명의 특정 화합물에 의한 HIV의 증식의 억제에 대한  $EC_{50}$ ,  $CC_{50}$  및 SI 값의 예는 하기 표 3에 나열되었다. 본 발명의 특정 화합물에 의한 세포 증식의 억제의 예는 MT-4 세포주에서의 각각의  $CC_{50}$  값을 관찰함으로써 발견될 수 있다.

세포: MT-4 세포(미요시(Miyoshi) 등, 1982)는 10% 열-비활성화된 소 태아 혈청, 2 mM l-글루타민, 0.1% 나트륨 바이카보네이트 및 1mL 당 20aeg의 젠타마이신이 보충된 RPMI 1640 배지에서 성장하고 유지된다.

바이러스: HIV-1(NL4.3) 균주(아다키(Adachi) 등, 1986)는 미국 국립 보건원(미국 메릴랜드주 베데스다 소재)으로부터 취득한 분자 클론이다. HIV-2(ROD)(바르 시노우시(Barr,-Sinoussi) 등, 1983) 스톡은 HIV-2 감염된 세포주의 배양 상정액으로부터 취득하였다.

참고 문헌:

문헌[Adachi, A., Gendelman, H., Koenig, S., Folks, T., Willey, R., Rabson, A. and Martin, M(1986) Production of acquired immunodeficiency syndrome-associated retrovirus in 인간 andNon인간 cells transfected with an infectious molecular clone, J. Virol., 59, 284-291].

문헌[Barr-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F.,Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., V,zinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., Montagnier, L.(1983) isolation of a T-lymphotropic retrovirus from patient at risk for AIDS, Science(Wash DC) 220, 868-871].

문헌[Miyoshi, I., Taguchi, H., Kobonishi, I., Yoshimoto, S., Ohtsuki, Y., Shiraishi, Y. and Akagi,T.(1982) Type C virus-producing cell lines derived from adult T cell leukemia, Gann mongr, 28, 219-228].

**실시예 123: 본 발명의 화합물의 LEDGF-인테그라제 상호작용 억제 활성을 측정하기 위한 알파스크린 (ALPHASCREEN) 어세이**

알파스크린 어세이를 제조업자의 프로토콜(펄킨 엘머(Perkin Elmer), 베네룩스 소재)에 따라 수행하였다. 반응을 384-웰 옵티웰(Optiwell)(상표) 마이크로리터 플레이트(펄킨 엘머)에서 25 $\mu\text{L}$ 의 최종 부피에서 수행하였다. 반응 완충액은 25 mM 트리스-HCl(pH 7.4), 150 mMNaCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.01%(부피/부피) 트윈(Tween)-20 및 0.1%(중량/부피) 소 혈청 알부민을 포함한다. 히스<sub>6</sub>-태그 인테그라제(300nm 최종 농도)를 30분 동안 4℃에서 화합물과 함께 항온 처리하였다. 화합물을 0.1 내지 100  $\mu\text{M}$ 의 넓은 범위의 다양한 농도로 첨가하였다. 이어서, 100 nM 플레그-LEDGF/p75를 첨가하였고, 항온 처리를 추가 시간 동안 4℃에서 지속하였다. 이어서, 5  $\mu\text{L}$ 의 니켈-킬레이트 코팅된 수용체 비드 및 5  $\mu\text{L}$  항-플레그 공여체 비드를 2개의 비드의 20  $\mu\text{g/ml}$ 의 최종 농도에 첨가하였다. 단백질 및 비드를 회합이 발생하도록 1시간 동안 30℃에서 항온 처리하였다. 직사광에 대한 반응의 노출은 가능한 많이 생략하였고, 수용체 비드로부터의 광 방출은 엔비전(EnVision) 플레이트 판독기(펄킨 엘머, 베네룩스 소재)에서 측정되었고, 엔비전 매니저 소프트웨어를 사용하여 분석되었다. IN/DNA 결합은 히스<sub>6</sub>-태그



인테그라제(1  $\mu$ M 최종 농도) 및 ELISA 올리고뉴클레오타이드 기질을 모방한 올리고데옥시뉴클레오타이드(30 nm 최종 농도)를 사용하여 유사한 설정에서 분석되었다. JPO2 또는 PogZ의 카운터스크린은 각각, 이전에 기재된 바와 같이 필수적으로 수행되었다.

[0800] 재조합 단백질의 발현 및 정제: 히스6-태그 HIV-1 인테그라제, 3x플래그-태그 LEDGF/p75, MBP-JPO2 및 MBP-PogZ를 이전에 기술된 바와 같은 알파스크린 적용을 위해 정제하였다.

[0801] 참고 문헌:

[0802] 문헌[Bartholomeeusen, K., et al. Differential interaction of HIV-1 integrase and JPO2 with the C terminus of LEDGF/p75. J. Mol. Biol. 372, 407-421(2007)].

[0803] 문헌[Bartholomeeusen, K., et al. Lens Epithelium Derived Growth Factor/p75 interacts with the transposase derived DDE domain of pogZ. J. Biol. Chem.(2009)].

[0804] 문헌[Busschots, K., et al. The interaction of LEDGF/p75 with integrase is lentivirus-specific and promotes DNA binding. J. Biol. Chem. 280, 17841-17847(2005)].

[0805] 항-HIV 활성 및 이의 예를 나타내는 본 발명의 화합물은 표 4에 열거된다.

[0806] [표 4]

화합물 코드	알파 스크린 % (100 $\mu$ M)	EC50 (100 $\mu$ M)	EC50 ( $\mu$ M)	CC50 ( $\mu$ M)	SI
CPD-57	84	27,19+/-0,24	191,6+/-31,9	>250	>1
CPD-58	77	35.04	27,28	121,33+/- 17,04	5
CPD-59	92	47,72+/- 12,84	14,33+/-0,43	>250	>18
CPD-60	92	6.12	2,39+/-0,58	56,33+/- 17,95	23
CPD-61	94	20.65	30,25+/-7,1	104+/-6,55	4
CPD-65	30		5,69+/-0,49	46,5+/-12,5	8
CPD-66	92	11.93	10,5+/-0,07	99+/-8	9
CPD-67	93	6.99	2,94+/-0,77	70+/-12	24
CPD-68	93	3.89	6,42+/-0,7	101+/-4	16
CPD-69	93	2.91	1,61+/-0,12	40,33+/- 16,92	25

[0807]

CPD-70	93	1.01	72,13+/-35,71	>125	>1
CPD-71	74		2,8+/-1,03	73+/-5	26
CPD-72	93	1.55	22,63+/-10,14	>125	<6
CPD-77	83	29,2+/-3,8	28,1	203+/-13	7
CPD-78	83	17.68	21,16+/-1,8	127+/-5	6
CPD-79	75	41,8+/-14,2	1,89	76+/-25	40
CPD-80	75	97,3+/-15,82	4,08+/-0,65	191,5+/-59,5	47
CPD-81	65	62.67	16,41	56	3
CPD-83	50		25,2+/-8	91+/-8	9
CPD-84	34		45,06	72,66+/-6,65	>1
CPD-85	76	5.1	2,54+/-1,0	125,33+/-27,22	49
CPD-86				77	
CPD-87	67	6.3	2,33+/-1,04	38,33+/-15,63	16
CPD-88	44		38,03+/-3,33	>250	>7
CPD-89	89		23,98	139	6
CPD-90	70		6,15	22	4
CPD-91	90	9.4	15,69+/-6,35	85,5+/-7,5	5
CPD-92	95	5.4	9,13+/-4,1	60,5+/-6,5	7
CPD-93	90		7.4+/-0.32	119+/-6	16
CPD-95	83		7,48	115	15
CPD-98	89		5,91	69	12
CPD-99	81		1,01	34	34
CPD-100	92	13.71	6,24	23	4
CPD-105			23,23	235	10
CPD-111	89	52.25		50	
CPD-112	93	>100		59	
CPD-117	95	2.15	2.06	116.5	57
CPD-121		76.1	123.51	>250	>2
CPD-123		15.2	26.08	126	5

[0808]

[0809]

모든 문헌 및 특허 출원은 각각의 문헌 또는 특허 출원이 참고로서 혼입되도록 구체적이고 개별적으로 지시된 것과 같은 정도로 참고로서 혼입된다. 상기 인용의 문헌의 구체적으로 인용된 부분이나 면은 구체적으로 참조로서 혼입된다. 본 발명은 당해 분야의 숙련자가 하기 실시양태의 대상 발명을 만들고 사용하기에 충분하도록 자세하게 기술되었다. 많은 개질이 이의 교시로부터 벗어남이 없이 실시양태에서 가능하다. 모든 이러한 개질이 본 발명의 청구항 내에 포함되는 것으로 의도된다.