



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0067603
(43) 공개일자 2018년06월20일

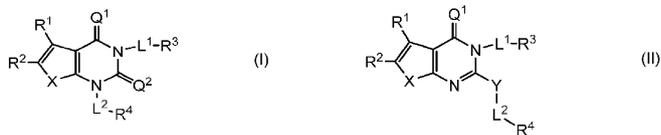
- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/04 (2006.01) A01N 43/90 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) C07D 491/048 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 495/04 (2013.01)
A01N 43/90 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7013132</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2016년10월26일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2018년05월09일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2016/058867</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2017/075056
국제공개일자 2017년05월04일</p> <p>(30) 우선권주장
62/246,318 2015년10월26일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
길리어드 아폴로, 엘엘씨
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333</p> <p>(72) 발명자
고쉬, 쇼미르
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 아폴로, 엘엘씨 내
해리만, 제랄딘 씨.
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 아폴로, 엘엘씨 내
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 김영</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 ACC 억제제 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 아세틸 CoA 카르복실라제 (ACC)의 억제제로서 유용한 화합물 I 및 II, 그의 조성물, 및 그의 사용 방법을 제공한다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A61P 3/04 (2018.01)

A61P 3/06 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 487/04 (2013.01)

C07D 491/048 (2013.01)

(72) 발명자

레이트 데 모라데이, 실바나 마르셀

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 엘엘씨 내

그린우드, 제레미 알.

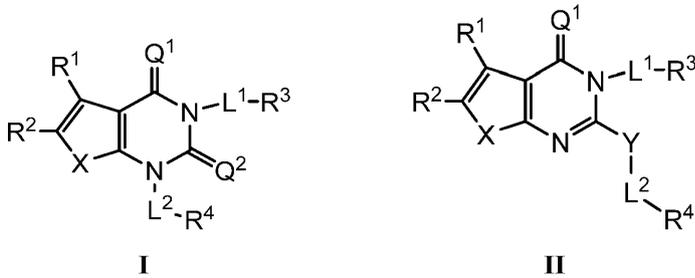
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 아폴로, 엘엘씨 내

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 또는 입체이성질체 혼합물.



여기서

X는 -O-, -S-, 또는 -N(R)-로부터 선택되고;

각각의 Q¹ 및 Q²는 독립적으로 O 또는 S이고;

R¹은 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -R⁶, -OR, 또는 -SR이고;

R²는 수소, 할로젠, -R⁶, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -S(O)₂R, 또는 Hy이거나; 또는

R¹ 및 R²는 임의로 함께, 임의로 치환된 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클로-, 또는 헤테로시클로-, 벤조-, 또는 5-6원 헤테로아릴로-융합 고리를 형성할 수 있고;

Hy는, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된, 임의로 치환된 고리이고;

각각의 R은 독립적으로 수소, 중수소, 및 C₁₋₆ 지방족; 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리; 페닐; 8-10원 비시클릭 아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된, 임의로 치환된 기로부터 선택되고;

L¹은 공유 결합, 임의로 치환된 직쇄형 또는 분지형 2가 C₁₋₆ 탄화수소쇄, 또는 시클로프로필레닐, 시클로부틸레닐, 또는 옥세타닐 기이고;

R³은, N, O, S, S(O), 및 S(O)₂로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이고; 여기서 R³은 m개 경우의 R⁵로 치환되고;

L²는 공유 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 2가 C₁₋₆ 탄화수소쇄이고, 여기서 L²는 p개 경우의 -R⁷로 치환되고;

R⁴는 수소이거나, 또는 3-10원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리; 페닐; 6-10원 비시클릭 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된, 임의로 치환된 고리이고; 여기서 각각의 R⁴는 추가로 n개 경우의 -R⁸로 임의로 치환될 수 있고;

각 경우의 R⁵는 독립적으로 옥소, -R⁶, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, 및 -S(O)₂R이거나; 또는

2개 경우의 R⁵는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3-10원 포화, 부분 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고;

각각의 R⁶은 독립적으로 중수소, 및 C₁₋₆ 지방족; 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리; 페닐; 8-10원 비시클릭 아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된, 임의로 치환된 기로부터 선택되고;

각 경우의 R⁷은 독립적으로 옥소, -R⁶, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, 및 -S(O)₂R로부터 선택되고;

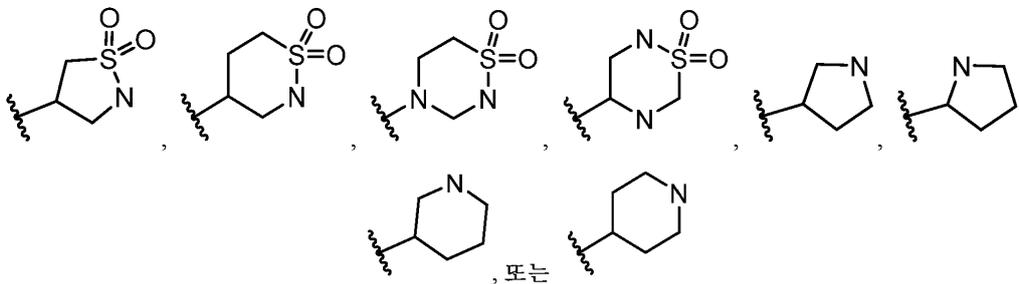
각각의 R⁸은 독립적으로 할로젠, -R⁶, -OR, -SR, -N(R)₂ 또는 중수소이고;

각각의 m, n, 및 p는 독립적으로 0-5이고;

Y는 -O-, -S-, 또는 -N(R)-로부터 선택된다.

청구항 2

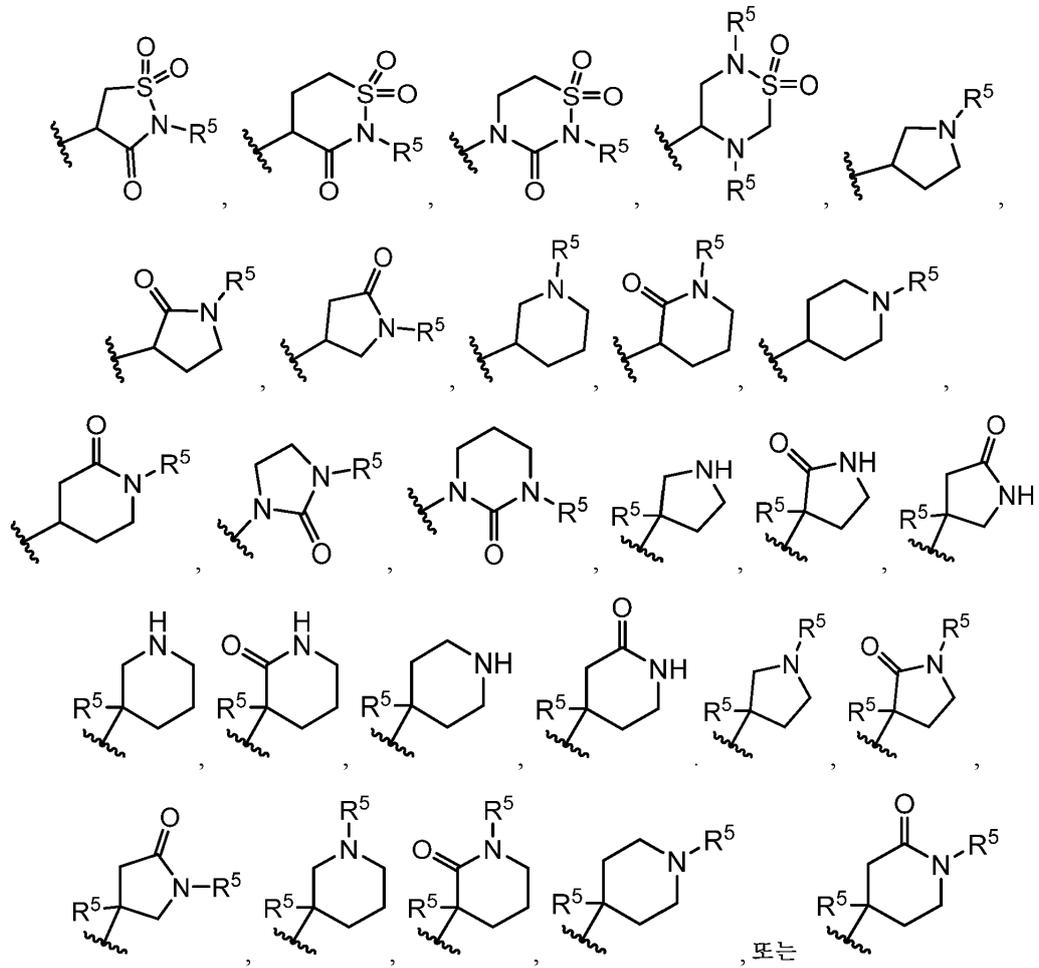
제1항에 있어서, R³은



인 화합물.

청구항 3

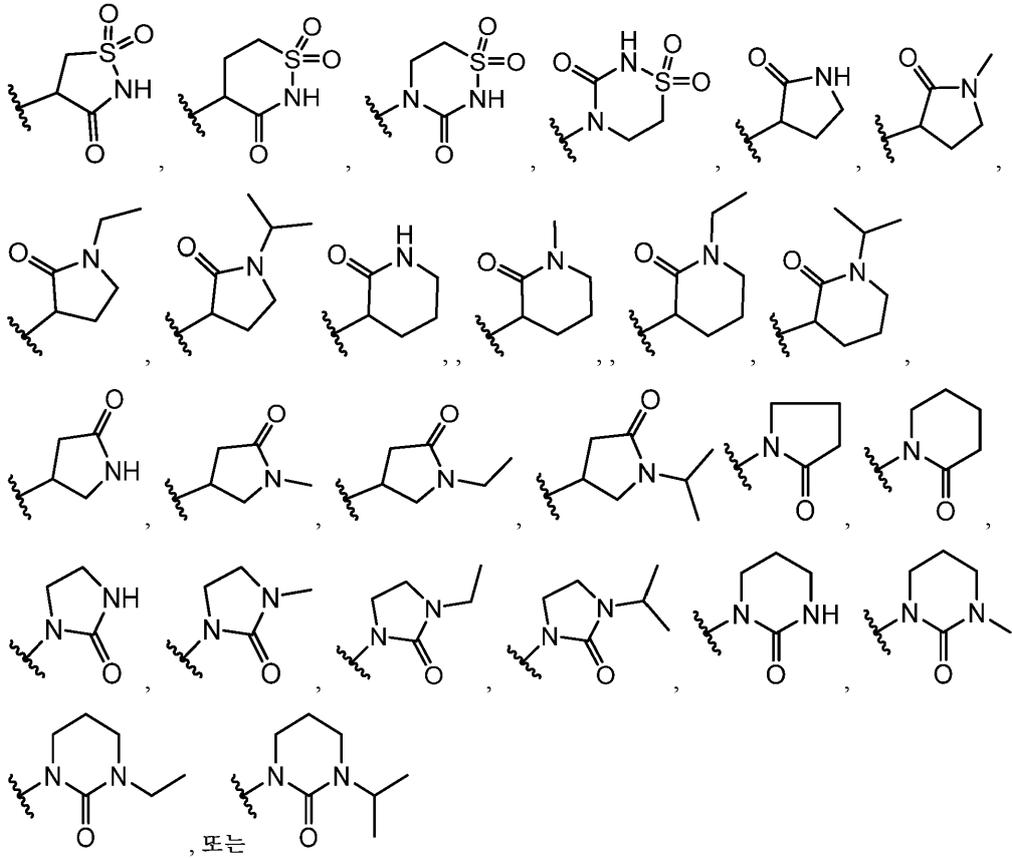
제2항에 있어서, R³(R⁵)_m은 함께,



인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R³(R⁵)_m은 함께,



인 화합물.

청구항 5

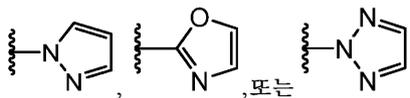
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 메틸인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 Hy인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, Hy는



인 화합물.

청구항 8

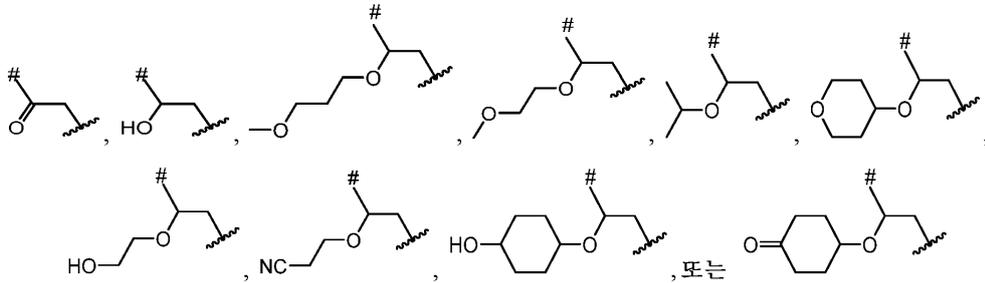
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, L¹은 공유 결합인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, L^2 는, 1-2개 경우의 R^7 로 치환된 에틸렌인 화합물.

청구항 10

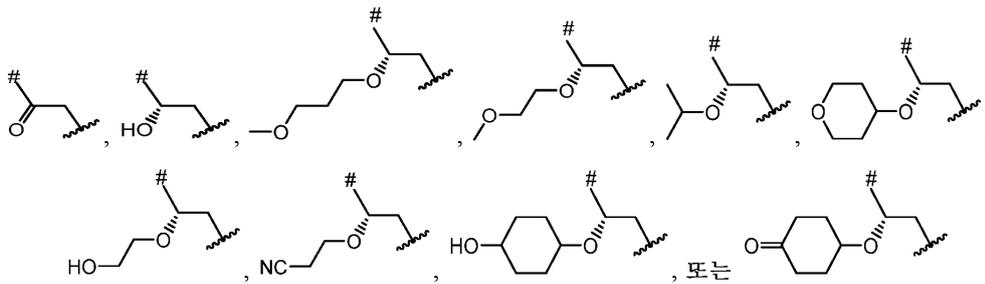
제9항에 있어서, $L^2(R^7)_p$ 는 함께,



이며, 여기서 #은 R^4 에 대한 부착 지점을 나타내는 것인 화합물.

청구항 11

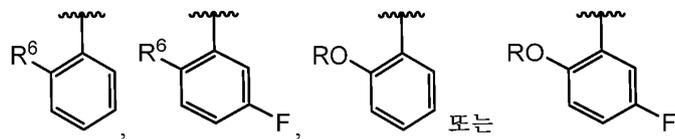
제10항에 있어서, $L^2(R^7)_p$ 는 함께,



이며, 여기서 #은 R^4 에 대한 부착 지점을 나타내는 것인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, $R(R^8)_n$ 은 함께,



인 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, 본 명세서의 표 1에 도시된 화합물로부터 선택된 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함하는 조성물.

청구항 15

ACC의 억제를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 ACC를 억제하는 방법.

청구항 16

생물학적 샘플을 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 생물학적 샘플에서 ACC를 억제하는 방법.

청구항 17

대사 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 대사 장애가 비만인 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 대사 장애가 이상지혈증 또는 고지혈증인 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 비만이, 프라더-윌리 증후군, 바르데-비들 증후군, 코헨 증후군 또는 MOMO 증후군의 증상인 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 비만이, 인슐린, 숄포닐우레아, 티아졸리딘디온, 항정신병제, 항우울제, 스테로이드, 항경련제 (페니토인 및 발프로에이트 포함), 피조티펜 또는 호르몬 피임제를 포함하나, 이에 제한되지 않는 또 다른 의약의 투여 부작용인 방법.

청구항 22

암 또는 다른 증식성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 암 또는 다른 증식성 장애를 치료하는 방법.

청구항 23

진균, 기생충 또는 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 진균, 기생충 또는 박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 감염이 진균 감염인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 농업상 허용되는 염, 및 농업상 허용되는 담체를 포함하고, 임의로 아주반트를 포함하고, 임의로 1종 이상의 추가의 농약을 포함하고, 임의로 1종 이상의 생물학적 방제제, 미생물 추출물, 천연 생성물, 식물 성장 활성화제 또는 식물 방어제 또는 그의 혼합물을 포함하는, 농업 용도를 위한 조성물.

청구항 26

식물, 종자 또는 토양에 제25항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 농업적 진균 병원체를 방제하는 방법.

청구항 27

식물을 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제25항의 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 식물에서 ACC를 억제하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2016년 10월 26일에 출원된 미국 가출원 번호 62/246,318에 대한 이익을 청구하며, 그 전문은 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0002] 비만은 막대한 비용로 건강을 위협한다. 성인당 삶의 질-조정 수명 년수에 의해 측정되는 비만의 건강 부담율은 흡연의 건강 부담율을 능가하여, 사망의 가장 심각한 예방가능한 원인이 되었다. 미국에서, 1999년의 31% 및 1960년 내지 1980년의 약 15%로부터 상승되어, 성인의 약 34%가 비만이다. 비만은 모든 연령 및 모든 인종 및 종족에서 남성 및 여성 둘 다에 대한 모든 원인으로 인한 사망률을 증가시킨다. 비만은 또한 사회적 비난 및 차별을 초래하며, 이는 삶의 질을 현저하게 감소시킨다. 비만으로 인한 만성 질환은, 매년 \$1500억 초과외의 체중-관련 의료 비용을 미국 경제에 부담시킨다. 게다가, 비만 인구의 약 절반 및 일반 인구의 25%가, 복부 비만, 고혈압, 증가된 혈장 트리글리세리드, 감소된 HDL 콜레스테롤 및 인슐린 저항성과 연관된 상태인 대사 증후군을 가지며, 이는 제2형 당뇨병 (T2DM), 졸중 및 관상동맥 심장 질환에 대한 위험을 증가시킨다. (Harwood, Expert Opin. Ther. Targets 9: 267, 2005).

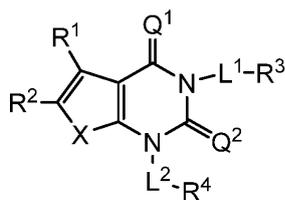
[0003] 식이 및 운동은, 심지어 현행 약물요법과 함께 사용되는 경우에도, 장기간 건강 이익을 위해 필요한 지속가능한 체중 감소를 제공하지는 않는다. 현재, 단지 몇몇 항비만 약물인 지방 흡수 억제제 오를리스타트 (제니칼 (Xenical)®), 5-HT_{2c} 길항제 로르카세린 (벨비크(Belviq)®), 및 조합 요법 펜테르민/토피라메이트 (큐시미아 (Qsymia)®)만이 미국에서 승인되어 있다. 불행하게도, 불량한 효능 및 유쾌하지 못한 위장 부작용은 오를리스타트의 사용을 제한한다. 수술이 효과적일 수는 있지만, 극도로 높은 체질량 지수 (BMI)를 갖는 환자에 제한되어 있으며, 낮은 수술 처리량은 연간 약 20만명의 환자로 이러한 양식의 영향력을 제한한다. 임상 개발 중인 대부분의 비만 약물은 CNS에서의 중추적 작용을 통해 칼로리 섭취를 감소시키도록 설계된다 (예를 들어, 식욕감퇴제 및 포만감제). 그러나, FDA는 그의 보통의 효능 및 관찰된/잠재적인 부작용 프로파일로 인해, CNS-활성제에 대해 비판적인 입장을 취해 왔다.

[0004] 계속 증가 중인 비만 문제 및 이를 치료하기 위한 안전하고 효과적인 현행 약물의 결여는, 이러한 상태 및 그의 기저 원인을 치료하기 위한 새로운 약물에 대한 압도적 필요성을 강조하고 있다.

[0005] 또 다른 진행 중인 문제는 광범위한 진균 병원체에 대해 활성을 갖는 항진균 약물이 없다는 것이다. 종종, 주어진 항진균 약물은 1종의 진균 종에 대해서는 활성을 갖지만, 다른 종, 심지어 밀접하게 관련된 종, 예컨대 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 크루세이(*Candida krusei*), 및 칸디다 파라프실로시스(*Candida parapsilosis*)에 대해서는 활성이 없을 것이다.

발명의 내용

[0006] 본 발명에 이르러 놀랍게도, 본 발명의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 조성물은 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC)의 억제제로서 효과적인 것으로 밝혀졌다. 이러한 화합물은 화학식 I 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는다.



I

[0007] 여기서 각각의 변수는 본원에 정의되고 기재된 바와 같다.

[0008]

[0009] 본 발명의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 조성물은 지방산의 생산 또는 산화의 조절과 연관된 다양한 질환, 장애 또는 상태를 치료하기에 유용하다. 이러한 질환, 장애 또는 상태는 본원에 기재된 것들을 포함한다.

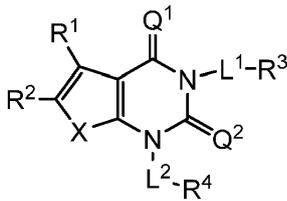
[0010] 본 발명의 화합물 및 그의 농업상 허용되는 조성물은 농업에서의 진균 병원체의 방제에 유용하다.

[0011] 본 발명에 의해 제공된 화합물은 또한 생물학적 및 병리학적인 현상에서의 ACC 효소의 연구; 지질생성 조직에서 발생하는 세포내 신호 전달 경로의 연구; 및 새로운 ACC 억제제 또는 다른 지방산 수준 조절제의 시험관내 또는 생체내 비교 평가에 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 1. 본 발명의 화합물의 일반적 설명:

[0013] 특정 실시양태에서, 본 발명은 ACC의 억제제를 제공한다. 일부 실시양태에서, 이러한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.



I

[0014]

여기서

[0015]

X는 -O-, -S-, 또는 -N(R)-이고;

[0016]

각각의 Q¹ 및 Q²는 독립적으로 O 또는 S이고;

[0017]

R¹은 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -R⁶, -OR, 또는 -SR이고;

[0018]

R²는 수소, 할로젠, -R⁶, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -S(O)₂R, 또는 Hy이거나; 또는

[0019]

R¹ 및 R²는 임의로 함께, 임의로 치환된 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클로-, 또는 헤테로시클로-, 벤조-, 또는 5-6원 헤테로아릴로-융합 고리를 형성할 수 있고;

[0020]

Hy는, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된, 임의로 치환된 고리이고;

[0021]

각각의 R은 독립적으로 수소, 중수소, 및 C₁₋₆ 지방족; 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리; 페닐; 8-10원 비시클릭 아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된, 임의로 치환된 기로부터 선택되고;

[0022]

L¹은 공유 결합, 임의로 치환된 직쇄형 또는 분지형 2가 C₁₋₆ 탄화수소쇄, 또는 시클로프로필레닐, 시클로부틸레닐, 또는 옥세타닐 기이고;

[0023]

- [0024] R^3 은 N, O, S, S(O), 및 S(O)₂로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이고; 여기서 R^3 은 m개 경우의 R^5 로 치환되고;
- [0025] L^2 는 공유 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 2가 C₁₋₆ 탄화수소 쇠이고, 여기서 L^2 는 p개 경우의 $-R^7$ 로 치환되고;
- [0026] R^4 는 수소이거나, 또는 3-10원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리; 페닐; 6-10원 비시클릭 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리; 질소로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리, 산소, 및 황; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된, 임의로 치환된 고리이고; 여기서 각각의 R^4 는 추가로 n개 경우의 $-R^8$ 로 임의로 치환될 수 있고;
- [0027] 각 경우의 R^5 는 독립적으로 옥소, $-R^6$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, 및 $-S(O)_2R$ 이거나; 또는
- [0028] 2개 경우의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3-10원 포화, 부분 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고;
- [0029] 각각의 R^6 은 독립적으로 중수소, 및 C₁₋₆ 지방족; 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리; 페닐; 8-10원 비시클릭 아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된, 임의로 치환된 기로부터 선택되고;
- [0030] 각 경우의 R^7 은 독립적으로 $-R^6$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, 및 $-S(O)_2R$ 로부터 선택되고;
- [0031] 각각의 R^8 은 독립적으로 할로젠, $-R^6$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$ 또는 중수소이고;
- [0032] 각각의 m, n, 및 p는 독립적으로 0-5이다.
- [0033] 2. 화합물 및 정의:
- [0034] 본 발명의 화합물은 상기에 일반적으로 기재된 것들을 포함하며, 본원에 개시된 부류, 하위부류 및 종에 의해 추가로 예시되어 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 하기 정의가 적용될 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]의 CAS 버전의 원소 주기율표에 따라 확인된다. 추가로, 유기 화학의 일반적 원리는 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 문헌 ["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있다.
- [0035] 본원에 사용된 용어 "지방족" 또는 "지방족 기"는, 완전 포화이거나 또는 1개 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄 (즉, 비분지형) 또는 분지형, 치환 또는 비치환된 탄화수소 쇠, 또는 완전 포화이거나 또는 1개 이상의 불포화 단위를 함유하지만 방향족이 아니고 분자의 나머지에 대해 단일 부착 지점을 갖는 모노시클릭 탄화수소 또는 비시클릭 탄화수소 (본원에서 "카르보사이클", "시클로지방족" 또는 "시클로알킬"로도 지칭됨)를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 지방족 기는 1-6개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 지방족 기는 1-5개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 실시양태에서, 지방족 기는 1-4개의 지방족 탄소 원자를

함유한다. 또 다른 실시양태에서, 지방족 기는 1-3개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 실시양태에서, 지방족 기는 1-2개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, "시클로지방족" (또는 "카르보사이클" 또는 "시클로알킬")은, 완전 포화이거나 또는 1개 이상의 불포화 단위를 함유하지만 방향족이 아니고 분자의 나머지에 대해 단일 부착 지점을 갖는 모노시클릭 C₃-C₆ 탄화수소를 지칭한다. 적합한 지방족 기는 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐 기, 및 그의 하이브리드 예컨대 (시클로알킬)알킬, (시클로알케닐)알킬 또는 (시클로알킬)알케닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0036] 용어 "저급 알킬"은 C₁₋₄ 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 지칭한다. 예시적인 저급 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸이다.

[0037] 용어 "저급 할로알킬"은 1개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 지칭한다.

[0038] 용어 "헤테로원자"는 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 (질소, 황, 인 또는 규소의 임의의 산화된 형태; 임의의 염기성 질소의 4급화된 형태; 또는 헤테로시클릭 고리의 치환가능한 질소, 예를 들어 N (3,4-디히드로-2H-피롤린)에서와 같음), NH (피롤리딘에서와 같음) 또는 NR⁺ (N-치환된 피롤리딘에서와 같음) 포함) 중 1개 이상을 의미한다.

[0039] 본원에 사용된 용어 "불포화"는 모이어티가 1개 이상의 불포화 단위를 갖는 것을 의미한다.

[0040] 본원에 사용된 용어 "2가 C₁₋₈ (또는 C₁₋₆) 포화 또는 불포화, 직쇄형 또는 분지형, 탄화수소 쇠"는 본원에 정의된 바와 같은 직쇄형 또는 분지형인 2가 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 쇠를 지칭한다.

[0041] 용어 "알킬렌"은 2가 알킬 기를 지칭한다. "알킬렌 쇠"는 폴리메틸렌 기, 즉 -(CH₂)_n-이고, 여기서 n은 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3이다. 치환된 알킬렌 쇠는 1개 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환기로 대체된 폴리메틸렌 기이다. 적합한 치환기는 치환된 지방족 기에 대해 하기 기재된 것들을 포함한다.

[0042] 용어 "알케닐렌"은 2가 알케닐 기를 지칭한다. 치환된 알케닐렌 쇠는 1개 이상의 수소 원자가 치환기로 대체된, 적어도 1개의 이중 결합을 함유하는 폴리메틸렌 기이다. 적합한 치환기는 치환된 지방족 기에 대해 하기 기재된 것들을 포함한다.

[0043] 용어 "할로젠"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.

[0044] 단독으로 사용되거나 또는 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 모이어티의 일부로서 사용된 용어 "아릴"은, 총 5 내지 14개의 고리원을 가지며, 여기서 계 내의 적어도 1개의 고리가 방향족이고, 계 내의 각각의 고리가 3 내지 7개의 고리원을 함유하는 것인 모노시클릭 또는 비시클릭 고리계를 지칭한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리"와 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0045] 단독으로 사용되거나 또는 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 모이어티의 일부로서 사용된 용어 "아릴"은, 총 5 내지 10개의 고리원을 가지며, 여기서 계 내의 적어도 1개의 고리가 방향족이고, 계 내의 각각의 고리가 3 내지 7개의 고리원을 함유하는 것인 모노시클릭 및 비시클릭 고리계를 지칭한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리"와 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, "아릴"은, 페닐, 비페닐, 나프틸, 안트라실 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않으며 1개 이상의 치환기를 보유할 수 있는 방향족 고리계를 지칭한다. 방향족 고리가 1개 이상의 비-방향족 고리에 융합된 기, 예컨대 인다닐, 프탈리미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐 또는 테트라히드로나프틸 등이, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "아릴"의 범주 내에 또한 포함된다.

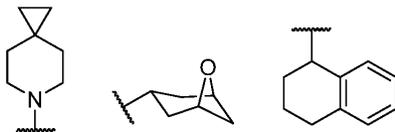
[0046] 단독으로 사용되거나 또는 더 큰 모이어티, 예를 들어 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아르알콕시"의 일부로서 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는, 5 내지 10개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6, 또는 9개의 고리 원자를 갖고; 시클릭 배열 내에 공유된 6, 10, 또는 14개의 π 전자들을 갖고; 탄소 원자 이외에도 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기는, 비제한적으로 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 및 프테리디닐을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는, 라디칼 또는 부착 지점이 헤테로방향족 고리 상에 존재하는 것인 헤테로방향족 고리가 1개 이상의 아릴, 시클로지방족 또는 헤테로시클릭 고리에 융합된 기를 또한 포

함한다. 비제한적 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴 기는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 고리", "헤테로아릴 기" 또는 "헤테로방향족"과 상호교환가능하게 사용될 수 있으며, 이들 용어 중 임의의 것은 임의로 치환된 고리를 포함한다. 용어 "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.

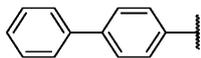
[0047] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴", "헤테로시클릭 라디칼" 및 "헤테로시클릭 고리"는 상호교환가능하게 사용되며, 포화 또는 부분 불포화이고 탄소 원자 이외에도 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 4개의 상기에 정의된 바와 같은 헤테로원자를 갖는 안정한 5 내지 7-원 모노시클릭 또는 7-10-원 비시클릭 헤테로시클릭 모이어티를 지칭한다. 헤테로사이클의 고리 원자와 관련하여 사용되는 경우에, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 예로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리에서, 질소는 N (3,4-디히드로-2H-피롤릴에서와 같음), NH (피롤리디닐에서와 같음), 또는 ⁺NR (N-치환된 피롤리디닐에서와 같음)일 수 있다.

[0048] 헤테로시클릭 고리는 안정한 구조를 생성시키는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있고, 고리 원자 중 임의의 것은 임의로 치환될 수 있다. 이러한 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 라디칼의 예는, 비제한적으로 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜일 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐, 및 퀴누클리디닐을 포함한다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴", "헤테로시클릭 고리", "헤테로시클릭 기", "헤테로시클릭 모이어티" 및 "헤테로시클릭 라디칼"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 라디칼 또는 부착 지점이 헤테로시클릭 고리 상에 존재하는 것인 헤테로시클릭 고리가 1개 이상의 아릴, 헤테로아릴 또는 시클로지방족 고리에 융합된 기, 예컨대 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐, 또는 테트라히드로퀴놀리닐을 또한 포함한다. 헤테로시클릭 기는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있다. 용어 "헤테로시클릭알킬"은 헤테로시클릭에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬 및 헤테로시클릭 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.

[0049] 다른 기재어 (예컨대 "헤테로비시클릭" 또는 "카르보비시클릭")와 조합된 경우를 포함한 본원에 사용된 용어 "비사이클", "비시클릭"은 달리 정의되지 않는 한, 적어도 1개의 결합 또는 원자를 공유하는 2개의 고리를 갖는 기를 지칭한다. 이러한 비시클릭 고리는 오르토-융합 고리, 가교 융합 고리, 및 스피로-융합 고리를 포함한다. 비시클릭 기의 예는



[0050] 를 포함하지만,
[0051] 둘 다의 고리가 공통의 원자 또는 결합을 공유하지 않는 기, 예컨대 비페닐:



[0053] 는 포함하지 않는다.
[0054] 마찬가지로, "트리사이클" 및 "트리시클릭"은, 각각의 고리가 적어도 1개의 결합 또는 원자를 기 내의 다른 고리 중 적어도 1개와 함께 공유하는 것인 3개의 고리를 갖는 기를 지칭한다. 유사하게, "폴리사이클" 또는 "폴리시클릭"은, 각각의 고리가 적어도 1개의 결합 또는 원자를 기 내의 다른 고리 중 적어도 1개와 함께 공유하는 것인 2개 이상의 고리를 갖는 기를 지칭한다. 3개 이상의 고리를 갖는 폴리사이클에서, 각각의 고리 융합은 동일한 유형 (예를 들어 둘 다 오르토-)을 가질 수 있거나, 또는 고리 융합은 2종 이상의 상이한 유형 (예를 들어 1개의 가교, 및 2개의 스피로-융합)을 가질 수 있다.

[0056] 본원에 사용된 용어 "부분 불포화"는 적어도 1개의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 모이어티를 지칭한다.

용어 "부분 불포화"는 다수의 불포화 부위를 갖는 고리를 포괄하도록 의도되지만, 본원에 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하도록 의도된 것은 아니다.

[0057] 본원에 사용된 용어 "락탐"은, 1-아자시클로알칸-2-온 구조를 갖는 아미노 카르복실산의 시클릭 아마이드, 또는 고리의 1개 이상의 탄소 원자를 대체하는 헤테로원자 또는 불포화를 갖는 유사체를 지칭한다. "α-락탐"은 3-원 고리로 구성된 락탐을 지칭한다. "β-락탐"은 4-원 고리로 구성된 락탐을 지칭한다. "γ-락탐"은 5-원 고리로 구성된 락탐을 지칭한다. "δ-락탐"은 6-원 고리로 구성된 락탐을 지칭한다. "ε-락탐"은 7-원 고리로 구성된 락탐을 지칭한다.

[0058] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 "임의로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"은 용어 "임의로"가 선행하든지 아니든지 간에, 지정된 모이어티의 1개 이상의 수소가 적합한 치환기로 대체된 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "임의로 치환된" 기는 기의 각각의 치환가능한 위치에서 적합한 치환기를 가질 수 있으며, 임의의 주어진 구조 내의 1개 초과와 위치가 명시된 기로부터 선택된 1개 초과와 치환기로 치환될 수 있는 경우에, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 고려되는 치환기의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성을 유발하는 것들이다. 본원에 사용된 용어 "안정한"은, 화합물의 제조, 검출, 및 특정 실시양태에서 그의 회수, 정제, 및 본원에 개시된 목적 중 1개 이상을 위한 사용을 가능하게 하는 조건에 적용되는 경우에 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.

[0059] "임의로 치환된" 기의 치환가능한 탄소 원자 상의 적합한 1가 치환기는 독립적으로 할로겐; $-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$; $-O(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$, $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R° 로 치환될 수 있는 $-CH=CHPh$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -피리딜; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2$; $-C(S)NR^{\circ}_2$; $-C(S)SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_2$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NH)NR^{\circ}_2$; $-P(O)_2R^{\circ}$; $-P(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ 직쇄형 또는 분지형 알킬렌)O-N(R^o)₂; 또는 $-(C_{1-4}$ 직쇄형 또는 분지형 알킬렌)C(O)O-N(R^o)₂이고, 여기서 각각의 R^o는 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있고, 독립적으로 수소, C₁₋₆ 지방족, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, -CH₂-(5-6원 헤테로아릴 고리), 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 또는 상기에 정의에도 불구하고, 2개의 독립적인 경우의 R^o는 그의 개재 원자(들)와 함께, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 3-12-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 형성한다.

[0060] R^o (또는 2개의 독립적인 경우의 R^o가 그의 개재 원자와 함께 형성하는 고리) 상의 적합한 1가 치환기는 독립적으로 할로겐, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$, $-(\text{할로}R^{\bullet})$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$, $-O(\text{할로}R^{\bullet})$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$, $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}_3$, $-OSiR^{\bullet}_3$, $-C(O)SR^{\bullet}$, $-(C_{1-4}$ 직쇄형 또는 분지형 알킬렌)C(O)OR^o, 또는 $-SSR^{\bullet}$ 이고; 여기서 각각의 R^o는 비치환되거나, 또는 "할로"가 선행된 경우에는 단지 1개 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C₁₋₄ 지방족, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테

로원자를 갖는 5-6-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다. R⁰의 포화 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환기는 =O 및 =S를 포함한다.

[0061] "임의로 치환된" 기의 포화 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환기는 =O, =S, =NNR^{*}₂, =NNHC(O)R^{*}, =NNHC(O)OR^{*}, =NNHS(O)₂R^{*}, =NR^{*}, =NOR^{*}, -O(C(R^{*})₂)₂₋₃O-, 또는 -S(C(R^{*})₂)₂₋₃S-를 포함하며, 여기서 각각의 독립적인 경우의 R^{*}는 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C₁₋₆ 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다. "임의로 치환된" 기의 치환가능한 이웃자리 탄소에 결합되는 적합한 2가 치환기는 -O(CR^{*})₂₋₃O-를 포함하며, 여기서 각각의 독립적인 경우의 R^{*}는 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C₁₋₆ 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다.

[0062] R^{*}의 지방족 기 상의 적합한 치환기는 할로젠, -R[●], -(할로R[●]), -OH, -OR[●], -O(할로R[●]), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR[●], -NH₂, -NHR[●], -NR[●]₂, 또는 -NO₂를 포함하며, 여기서 각각의 R[●]는 비치환되거나, 또는 "할로"가 선행된 경우에는 단지 1개 이상의 할로젠으로만 치환되고, 독립적으로 C₁₋₄ 지방족, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0063] "임의로 치환된" 기의 치환가능한 질소 상의 적합한 치환기는 -R[†], -NR[†]₂, -C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†], -S(O)₂R[†], -S(O)₂NR[†]₂, -C(S)NR[†]₂, -C(NH)NR[†]₂, 또는 -N(R[†])S(O)₂R[†]를 포함하고; 여기서 각각의 R[†]는 독립적으로 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C₁₋₆ 지방족, 비치환된 -OPh, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 또는 상기에 정의에도 불구하고, 2개의 독립적인 경우의 R[†]는 그의 개재 원자(들)와 함께, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 3-12-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 형성한다.

[0064] R[†]의 지방족 기 상의 적합한 치환기는 독립적으로 할로젠, -R[●], -(할로R[●]), -OH, -OR[●], -O(할로R[●]), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR[●], -NH₂, -NHR[●], -NR[●]₂, 또는 -NO₂이고, 여기서 각각의 R[●]는 비치환되거나, 또는 "할로"가 선행된 경우에는 단지 1개 이상의 할로젠으로만 치환되고, 독립적으로 C₁₋₄ 지방족, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0065] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며 합리적 이익/위험 비에 상응하는 이들 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 에스. 엠. 베르케(S. M. Berge) 등은 제약상 허용되는 염을 본원에 참조로 포함되는 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에 상세하게 기재하고 있다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 제약상 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산을 사용하거나 또는 유기 산 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산을 사용하여 형성되거나, 또는 관련 기술분야에서 사용되는 다른 방법 예컨대 이온 교환을 사용함으로써 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트,

올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼슬페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.

[0066] 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 제약상 허용되는 염은 적절한 경우에, 반대이온 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트를 사용하여 형성된 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 아민 양이온을 포함한다.

[0067] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 구조의 모든 이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 기하 이성질체 (또는 형태 이성질체)) 형태; 예를 들어 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위, Z 및 E 이중 결합 이성질체, 및 Z 및 E 형태 이성질체를 포함하도록 의도된다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학적 이성질체 뿐만 아니라 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하 이성질체 (또는 형태 이성질체) 혼합물은 본 발명의 범주 내이다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범주 내이다. 추가로, 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 단지 1개 이상의 동위원소 농축 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 수소의 중수소 또는 삼중수소에 의한 대체, 또는 탄소의 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축 탄소에 의한 대체를 포함한 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범주 내이다. 이러한 화합물은, 예를 들어 분석 도구로서, 생물학적 검정에서의 프로브로서, 또는 본 발명에 따른 치료제로서 유용하다.

[0068] 본원에 사용된 어구 "칸디다성 조갑진균증"은, 예를 들어 칸디다 알비칸스 및 칸디다 파라프실로시스를 포함한 칸디다 종으로 인한 손톱 및/또는 발톱의 진균 효모 감염을 지칭한다.

[0069] 본원에 사용된 용어 "피부진균증"은 피부사상균으로 인한 피부의 진균 감염을 지칭한다.

[0070] 본원에 사용된 어구 "진균 감염"은, 예를 들어 각각 본원에 정의된 바와 같은 피부의 표재성 진균 감염, 조갑진균증, 및 모낭의 진균 감염 중 1종 이상을 포함한 임의의 표재성 진균 감염을 지칭한다. 이러한 진균 감염은, 예를 들어 고부 백선, 체부 백선, 족부 지간 백선, 모카신형 족부 백선, 수부 백선, 전풍 (비강진), 흑색 백선, 피부 칸디다증, 안면 백선, 및 백색 및 흑색 사모증 중 1종 이상을 포함한 피부의 표재성 진균 감염; 두부 백선, 황선 (기계충) 및 모창 백선 중 1종 이상을 포함한 모낭의 진균 감염; 및 예를 들어 피부사상균, 효모, 및 비-피부사상균 균류로 인한 손발톱 바닥, 바탕질 및 손발톱 판 중 1개 이상의 진균 감염인 조갑진균증을 포함할 수 있다.

[0071] 본원에 사용된 어구 "모낭의 진균 감염"은, 적어도 개체의 두피, 눈썹, 속눈썹 및 수염 부위 중 임의의 1개 이상의 모발의 뿌리를 함유하는 표피 (피부)의 관상 포위부의 진균 감염을 지칭한다. 어구 "모낭의 진균 감염"은 또한 개체의 모간의 진균 감염과 함께인, 두피, 눈썹, 속눈썹 및 수염 부위 중 임의의 1개 이상의 모발의 뿌리를 함유하는 표피 (피부)의 관상 포위부의 진균 감염을 지칭한다. 이러한 진균 감염은, 예를 들어 두부 백선, 황선 및 모창 백선 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 용어 "모낭"은 모발의 뿌리를 함유하는 표피 (피부)의 관상 포위부를 지칭한다. 모낭은 피부의 표피 층으로부터 유래된 세포에 의해 싸여 있다. 두부 백선 (또는 때때로 백선중창으로 칭하는 중증 고염증 사례)은 모낭 및 모간을 공격하는, 두피, 눈썹 및 속눈썹의 피부의 표재성 진균 감염 (피부사상균증)이다. 질환은 주로, 예를 들어 미크로스포룸 아우도우이니(*Microsporum audouini*), 미크로스포룸 카니스(*Microsporum canis*), 미크로스포룸 디스토르툼(*Microsporum distortum*), 미크로스포룸 깁세움(*Microsporum gypseum*), 트리코피톤 메그니니(*Trichophyton megninii*), 트리코피톤 멘타그로피테스(*Trichophyton mentagrophytes*), 트리코피톤 루브룸(*Trichophyton rubrum*), 트리코피톤 스킨레이니(*Trichophyton schoenleinii*), 트리코피톤 톤수란스(*Trichophyton tonsurans*) 및 트리코피톤 베루코숨(*Trichophyton verrucosum*)을 포함한 트리코피톤(*Trichophyton*) 및 미크로스포룸(*Microsporum*) 속의 피부사상균에 의해 유발된다. 임상 제시는 전형적으로 염증, 낙설, 농포 및 가려움증을 동반할 수 있는, 때때로 '흑점병' 패턴 (중증 갈라진 모발)을 갖는 단일 또는 다수의 탈모 부분이다. 황선은 두피를 침범하기 때문에 두부 백선의 한 종으로 고려될 수 있지만; 이는 무모 피부 및 손발톱을 또한 침범할 수 있다. 황선은 주로, 예를 들어 미크로스포룸 깁세움 및 트리코피톤 스킨레이니를 포함한 트리코피톤 및 미크로스포룸 속의 피부사상균에 의해 유발된다. 모창 백선은, 얼굴, 목, 턱, 볼 및/또는 입술의 수염 부위에 제한되며 거의 독점적으로 나아가 든 청소년 및 성인 남성에서만 발생하는 표재성 피부사상균증이다. 모창 백선의 임상 제시는 염증성 심부

백선증창-유사 플라크, 및 체부 백선 또는 박테리아 모낭염을 닮은 비-염증성 표재성 부분을 포함한다. 모창 백선을 유발하는 메카니즘은 두부 백선의 메카니즘과 유사하며, 빈번하게 트리코피톤 루브룸 (티. 루브룸(*T. rubrum*)) 감염의 결과이지만, 또한 트리코피톤 멘타그로피테스 변종 그라놀로숨(*Trichophyton mentagrophytes var granulolum*) 및 트리코피톤 베루코숨의 결과일 수 있다. 마지막으로, 미크로스포룸 카니스 및 트리코피톤 멘타그로피테스 변종 에리나세이(*Trichophyton mentagrophytes var erinacei*)는 모창 백선을 유발하는 것으로 공지된 바 있지만, 비교적 희귀하다.

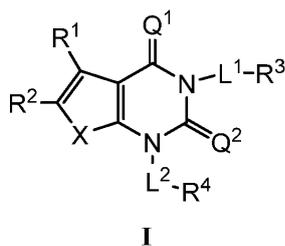
[0072] 본원에 사용된 용어 "감염"은 미생물의 또 다른 유기체 내 또는 상에서의 침습, 발생 및/또는 번식을 지칭한다. 감염은 유기체의 특정 부위에 국한되거나, 또는 전신성일 수 있다.

[0073] 본원에 사용된 용어 "조갑진균증"은 손발톱 바닥, 바탕질 및/또는 손발톱 판의 진균 감염을 지칭한다. 조갑진균증은 3종의 주요 클래스: 피부사상균, 효모 (칸디다성 조갑진균증) 및 비-피부사상균 균류의 진균에 의해 유발된다. 피부사상균은 조갑진균증의 가장 흔한 원인이다. 비-피부사상균 균류로 인한 조갑진균증이 전세계적으로 더 흔해지고 있다. 칸디다로 인한 조갑진균증은 덜 흔하다. 조갑진균증을 유발할 수 있는 피부사상균은 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 인터디기탈레(*Trichophyton interdigitale*), 에피더모피톤 플로코숨(*Epidermophyton floccosum*), 트리코피톤 비올라세움(*Trichophyton violaceum*), 미크로스포룸 김세움, 트리코피톤 톤수란스, 트리코피톤 소우다넨세(*Trichophyton soudanense*) 및 트리코피톤 베루코숨 중 1종 이상을 포함하며, 이러한 질환은 종종 조갑 백선으로도 지칭된다. 칸디다성 조갑진균증은, 예를 들어 칸디다 알비칸스 및 칸디다 파라프실로시스를 포함한 1종 이상의 칸디다 종으로 인한 피부 칸디다증 및 점막피부 칸디다증을 포함한다. 조갑진균증을 유발할 수 있는 비-피부사상균 균류는, 예를 들어 스코폴라리옵시스 브레비카울리스(*Scopulariopsis brevicaulis*), 푸사리움(*Fusarium*) 중, 아스페르길루스(*Aspergillus*) 중, 알테르나리아(*Alternaria*), 아크레모니움(*Acremonium*), 사이탈리디움 디미디아툼(*Scytalidium dimidiatum*) 및 사이탈리디움 히알리눔(*Scytalidium hyalinum*) 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 조갑진균증의 가장 흔한 형태이며, 손발톱 바닥 및 손발톱 판 하층을 침습하는 트리코피톤 루브룸 및/또는 트리코피톤 인터디기탈레에 의해 통상적으로 유발되는 원위 및 측면 조갑하 조갑진균증 (DLSO); 판 상에 "백색 아일랜드"를 형성하는 손발톱 판의 표재 층의 진균 (예를 들어, 티. 멘타그로피테스(*T. mentagrophytes*))의 침습에 의해 유발되는 백색 표재성 조갑진균증 (WSO) (비-피부사상균 균류는 심부 백색 표재성 조갑진균증을 유발함); 근위 손발톱 주름을 통한 새로 형성된 손발톱 판의 진균 침투이며, 건강한 사람에서의 조갑진균증의 가장 드문 형태이지만, 환자가 면역손상된 경우에는 더 흔히 발견되는 근위 조갑하 조갑진균증 (PSO); 조갑내 조갑진균증 (EO), 및 손톱의 칸디다 종 침습인 칸디다성 조갑진균증 (CO)을 포함한, 4종의 전형적인 유형의 조갑진균증이 존재한다.

[0074] 본원에 사용된 용어 "피부의 표재성 진균 감염"은 고부 백선 (완선), 체부 백선 (버짐), 족부 백선, 족부 지간 백선, 모카신형 족부 백선, 수부 백선, 전풍 (비강진), 흑색 백선, 피부 칸디다증, 안면 백선 (얼굴 버짐), 및 백색 및 흑색 사모증을 포함한, 피부의 외부 층 상에 존재하는 진균 감염을 지칭한다. 체부 백선 (몸체 버짐), 고부 백선 (완선), 및 안면 백선 (얼굴 버짐)은 에피더모피톤 플로코숨, 미크로스포룸 카니스, 트리코피톤 멘타그로피테스, 티. 루브룸, 티. 톤수란스(*T. tonsurans*), 티. 베루코숨(*T. verrucosum*) 및/또는 티. 비올라세움(*T. violaceum*)에 의해 유발될 수 있다. 족부 백선 (무좀) 또는 수부 백선 (손의 진균 감염)은 에피더모피톤 플로코숨, 미크로스포룸 카니스, 트리코피톤 멘타그로피테스, 티. 루브룸, 티. 톤수란스, 티. 베루코숨 및/또는 티. 비올라세움에 의해 유발된다. 피부 칸디다증은 씨. 알비칸스(*C. albicans*)에 의해 유발될 수 있다.

[0075] 3. 예시적 실시양태의 설명:

[0076] 특정 실시양태에서, 본 발명은 ACC의 억제제를 제공한다. 일부 실시양태에서, 이러한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.



[0077]
[0078] 여기서

- [0079] X는 -O-, -S-, 또는 -N(R)-이고;
- [0080] 각각의 Q^1 및 Q^2 는 독립적으로 O 또는 S이고;
- [0081] R^1 은 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -R⁶, -OR, 또는 -SR이고;
- [0082] R^2 는 수소, 할로젠, -R⁶, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -S(O)₂R, 또는 Hy이거나; 또는
- [0083] R^1 및 R^2 는 임의로 함께, 임의로 치환된 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클로-, 또는 헤테로시클로-, 벤조-, 또는 5-6원 헤테로아릴로-융합 고리를 형성할 수 있고;
- [0084] Hy는, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된, 임의로 치환된 고리이고;
- [0085] 각각의 R은 독립적으로 수소, 중수소, 및 C₁₋₆ 지방족; 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리; 페닐; 8-10원 비시클릭 아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된, 임의로 치환된 기로부터 선택되고;
- [0086] L¹은 공유 결합, 임의로 치환된 직쇄형 또는 분지형 2가 C₁₋₆ 탄화수소 쇠, 또는 시클로프로필레닐, 시클로부틸레닐, 또는 옥세타닐 기이고;
- [0087] R^3 은 N, O, S, S(O), 및 S(O)₂로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이고; 여기서 R^3 은 m개 경우의 R⁵로 치환되고;
- [0088] L²는 공유 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 2가 C₁₋₆ 탄화수소 쇠이고, 여기서 L²는 p개 경우의 -R⁷로 치환되고;
- [0089] R^4 는 수소이거나, 또는 3-10원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리; 페닐; 6-10원 비시클릭 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된, 임의로 치환된 고리이고; 여기서 각각의 R^4 는 추가로 n개 경우의 -R⁸로 임의로 치환될 수 있고;
- [0090] 각 경우의 R^5 는 독립적으로 옥소, -R⁶, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, 및 -S(O)₂R이거나; 또는
- [0091] 2개 경우의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3-10원 포화, 부분 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고;
- [0092] 각각의 R^6 은 독립적으로 중수소, 및 C₁₋₆ 지방족; 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리; 페닐; 8-10원 비시클릭 아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-

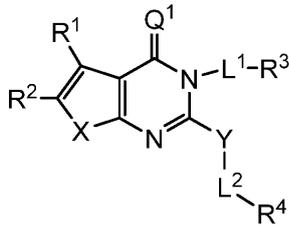
4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된, 임의로 치환된 기로부터 선택되고;

[0093] 각 경우의 R⁷은 독립적으로 -R⁶, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, 및 -S(O)₂R로부터 선택되고;

[0094] 각각의 R⁸은 독립적으로 할로젠, -R⁶, -OR, -SR, -N(R)₂ 또는 중수소이고;

[0095] 각각의 m, n, 및 p는 독립적으로 0-5이다.

[0096] 특정 실시양태에서, 본 발명은 ACC의 억제제를 제공한다. 일부 실시양태에서, 이러한 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.



II

[0097]

[0098] 여기서

[0099] Y는 -O-, -S-, 또는 -N(R)-로부터 선택되고;

[0100] X, Q¹, L¹, L², R¹, R², R³, 및 R⁴는 화학식 I에 대해 상기에 정의되고 본원의 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같다.

[0101] 상기에 일반적으로 정의된 바와 같이, X는 -O-, -S-, 또는 -N(R)-이다.

[0102] 일부 실시양태에서, X는 -O-이다. 일부 실시양태에서, X는 -S-이다. 일부 실시양태에서, X는 -N(R)-이다.

[0103] 상기에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 Q¹ 및 Q²는 독립적으로 O 또는 S이다. 일부 실시양태에서, Q¹ 및 Q² 둘 다는 O이다. 일부 실시양태에서, Q¹ 및 Q² 둘 다는 S이다. 일부 실시양태에서, Q¹은 O이고, Q²는 S이다. 일부 실시양태에서, Q¹은 S이고, Q²는 O이다.

[0104] 상기에 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, R¹은 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -R⁶, -OR, 또는 -SR이다.

[0105] 일부 실시양태에서, R¹은 수소이다. 일부 실시양태에서, R¹은 할로젠, -CN, -NO₂, -R⁶, -OR, 또는 -SR이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -R⁶이다. 일부 실시양태에서, R¹은 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁₋₆ 지방족이다. 일부 실시양태에서, R¹은 메틸이다. 일부 실시양태에서, R¹은 에틸이다. 일부 실시양태에서, R¹은 프로필이다. 일부 실시양태에서, R¹은 트리플루오로메틸이다.

[0106] 상기에 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, R²는 수소, 할로젠, -R⁶, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -S(O)₂R, 또는 Hy이다.

[0107] 일부 실시양태에서, R²는 할로젠이다. 일부 실시양태에서, R²는 플루오린이다. 일부 실시양태에서, R²는 염소이다. 일부 실시양태에서, R²는 브로민이다. 일부 실시양태에서, R²는 아이오딘이다. 일부 실시양태에서, R²

는 $-R^6$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 할로젠, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, 또는 Hy이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)N(R)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)OR$ 이다.

[0108] 일부 실시양태에서, R^2 는 Hy이다. 일부 실시양태에서, R^2 는, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시양태에서, R^2 는, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시양태에서, R^2 는, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 2개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 2개의 질소 원자를 갖는 임의로 치환된 5원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 피라졸릴이다. 일부 실시양태

에서, R^2 는 피라졸-1-일이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 1개의 질소 및 1개의 산소 원자를 갖는 임의로 치환된 5원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 옥사졸릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 옥사졸릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 옥사졸-2-일이다. 일부 실시

양태에서, R^2 는 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 3개의 질소 원자를 갖는 임의로 치환된 5원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 트리아졸릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 트리아졸릴이다. 일부 실시양태에서, Hy는 임의로 치환된 1,2,3-트리아졸릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 1,2,3-트리아졸릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 2H-1,2,3-트리아졸-2-일이다. 일부 실시양태에

서, R^2 는 이다.

[0109] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 임의로 함께, 임의로 치환된 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클로-, 또는 헤테로시클로-, 벤조-, 또는 5-6원 헤테로아릴로-융합 고리를 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 임의로 함께, 임의로 치환된 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클로-, 또는 헤테로시클로-융합 고리를 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 임의로 함께, 임의로 치환된 벤조-, 또는 5-6원 헤테로아릴로-융합 고리를 형성할 수 있다.

[0110] 상기에 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, Hy는, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된, 임의로 치환된 고리이다.

[0111] 일부 실시양태에서, Hy는, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시양태에서, Hy는, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시양태에서, Hy는, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 2개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시양태에서, Hy는 2개의 질소 원자를 갖는 임의로 치환된 5원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시양태에서, Hy는 임의로 치환된 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서,

Hy는 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 피라졸-1-일이다. 일부 실시양태에서, Hy는 이다. 일

부 실시양태에서, Hy는 1개의 질소 및 1개의 산소 원자를 갖는 임의로 치환된 5원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시양태에서, Hy는 임의로 치환된 옥사졸릴이다. 일부 실시양태에서, Hy는 옥사졸릴이다. 일부



실시양태에서, R²는 옥사졸-2-일이다. 일부 실시양태에서, Hy는 이다. 일부 실시양태에서, Hy는, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시양태에서, Hy는 3개의 질소 원자를 갖는 임의로 치환된 5원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시양태에서, Hy는 임의로 치환된 트리아졸릴이다. 일부 실시양태에서, Hy는 트리아졸릴이다. 일부 실시양태에서, Hy는 임의로 치환된 1,2,3-트리아졸릴이다. 일부 실시양태에서, Hy는 1,2,3-트리아졸릴이



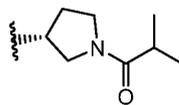
다. 일부 실시양태에서, Hy는 2H-1,2,3-트리아졸-2-일이다. 일부 실시양태에서, Hy는 이다.

[0112] 일부 실시양태에서, Hy는, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 6-10원 포화 또는 부분 불포화 비시클릭 헤테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, Hy는, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 7-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리이다.

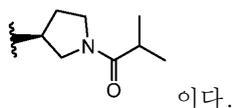
[0113] 상기에 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, L¹은 공유 결합, 또는 임의로 치환된 직쇄형 또는 분지형 2가 C₁₋₆ 탄화수소 쇠, 또는 시클로프로필레닐, 시클로부틸레닐, 또는 옥세타닐 기이다.

[0114] 일부 실시양태에서, L¹은 공유 결합이다. 일부 실시양태에서, L¹은 임의로 치환된 직쇄형 또는 분지형 2가 C₁₋₆ 탄화수소 쇠, 또는 시클로프로필레닐, 시클로부틸레닐, 또는 옥세타닐 기이다. 일부 실시양태에서, L¹은 임의로 치환된 직쇄형 또는 분지형 2가 C₁₋₆ 탄화수소 쇠이다. 일부 실시양태에서, L¹은 임의로 치환된 메틸렌이다. 일부 실시양태에서, L¹은 임의로 치환된 에틸렌이다. 일부 실시양태에서, L¹은 임의로 치환된 프로필렌이다. 일부 실시양태에서, L¹은 메틸렌이다. 일부 실시양태에서, L¹은 에틸렌이다. 일부 실시양태에서, L¹은 프로필렌이다. 일부 실시양태에서, L¹은 시클로프로필레닐, 시클로부틸레닐, 또는 옥세타닐 기이다.

[0115] 상기에 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, R³은, N, O, S, S(O), 및 S(O)₂로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이고; 여기서 R³은 m개 경우의 R⁵로 치환된다. 일부 실시양태에서, R³은, N, O, S, S(O), 및 S(O)₂로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R³은, N, O, S, S(O), 및 S(O)₂로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R³은, N, O, S, S(O), 및 S(O)₂로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 6원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이다.



[0116] 일부 실시양태에서, R³(R⁵)_m은 함께, 이다. 일부 실시양태에서, R³(R⁵)_m은 함께,

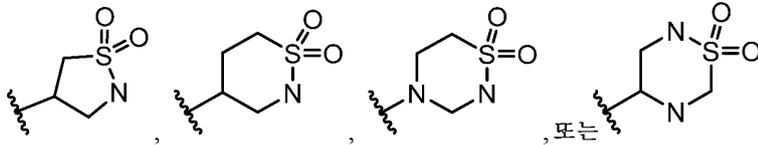


[0117] 일부 실시양태에서, R³은, N, O, S, S(O), 및 S(O)₂로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R³은, N, O, S, S(O), 및 S(O)₂로부터 독립적으로 선택된 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭

고리이다. 일부 실시양태에서, R³은 1개의 N 및 1개의 S(O)₂ 헤테로원자를 갖는 5원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이다.

[0118] 일부 실시양태에서, R³은, N, O, S, S(O), 및 S(O)₂로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 6원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R³은, N, O, S, S(O), 및 S(O)₂로부터 독립적으로 선택된 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R³은 1개의 N 및 1개의 S(O)₂ 헤테로원자를 갖는 6원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R³은, N, O, S, S(O), 및 S(O)₂로부터 독립적으로 선택된 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 6원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R³은 2개의 N 및 1개의 S(O)₂ 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 6원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이다.

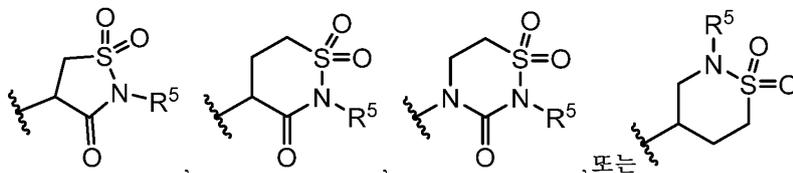
[0119] 일부 실시양태에서, R³은



[0120]

[0121]로부터 선택된다.

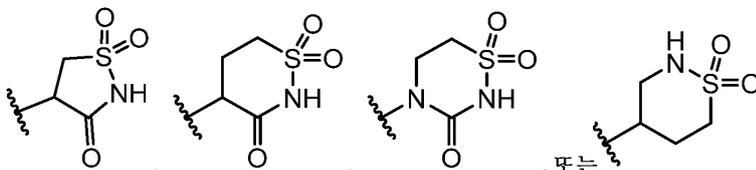
[0122] 일부 실시양태에서, R³(R⁵)_m은 함께,



[0123]

[0124]이다.

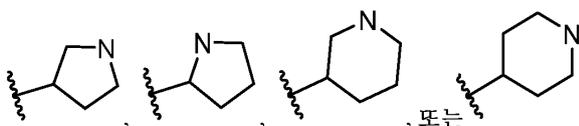
[0125] 일부 실시양태에서, R³(R⁵)_m은 함께,



[0126]

[0127]이다.

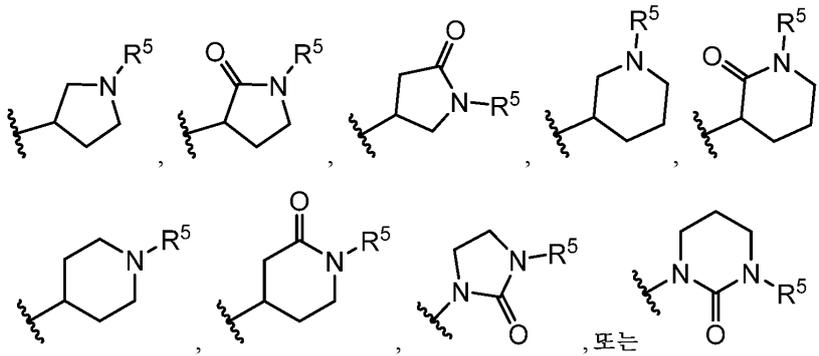
[0128] 일부 실시양태에서, R³은



[0129]

[0130]이다.

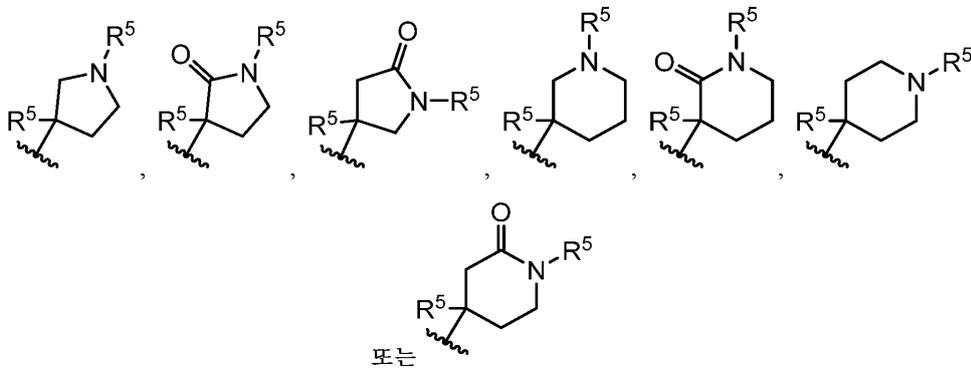
[0131] 일부 실시양태에서, $R^3(R^5)_m$ 은 함께,



[0132]

[0133] 이다.

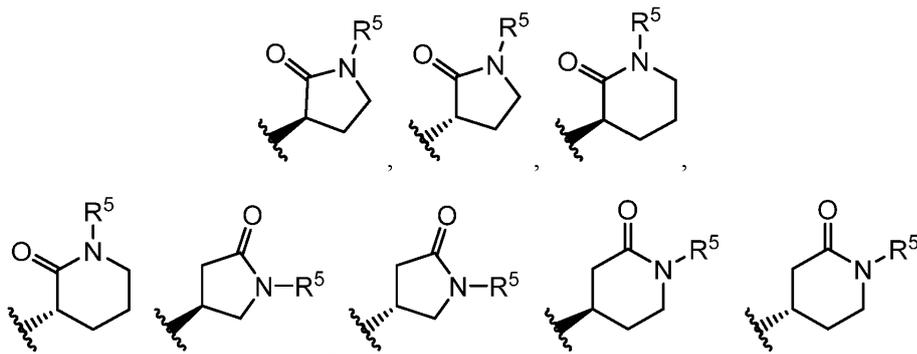
[0134] 일부 실시양태에서, $R^3(R^5)_m$ 은 함께,



[0135]

[0136] 이다.

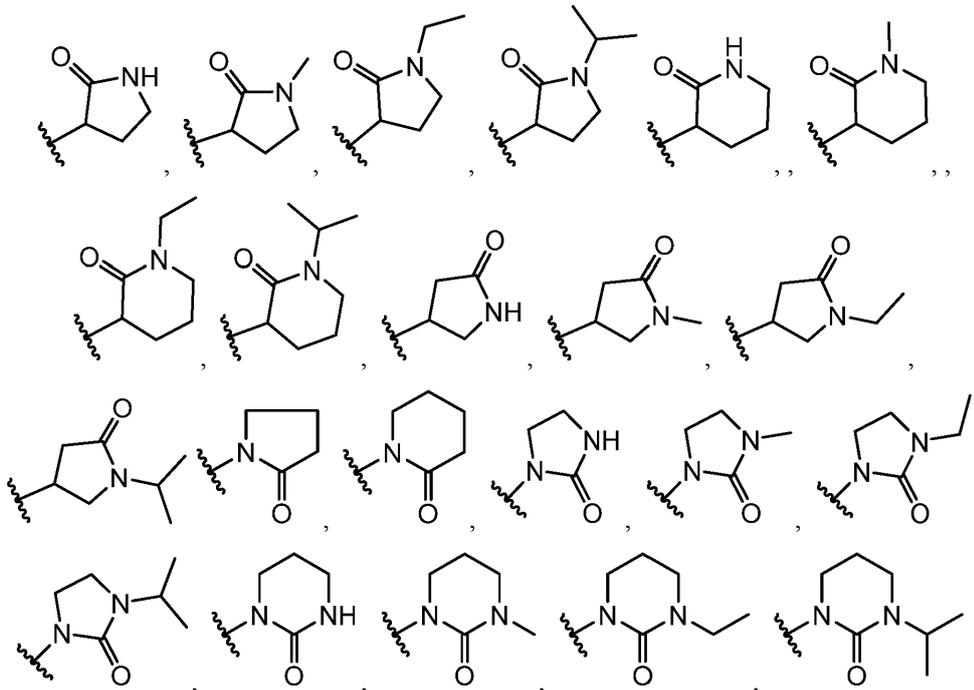
[0137] 일부 실시양태에서, $R^3(R^5)_m$ 은 함께,



[0138]

[0139] 이다.

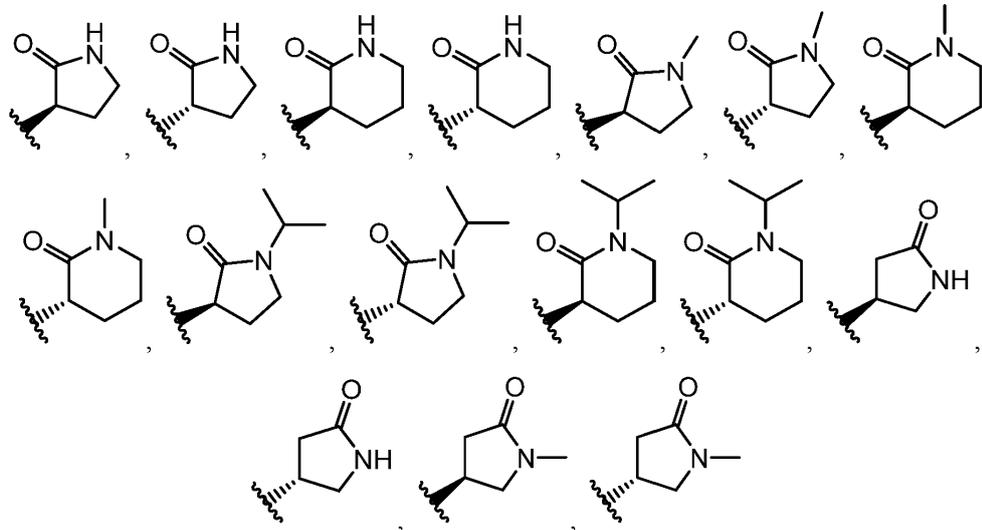
[0140] 일부 실시양태에서, $R^3(R^5)_m$ 은 함께,



[0141]

[0142]로부터 선택된다.

[0143] 일부 실시양태에서, $R^3(R^5)_m$ 은 함께,



[0144]

[0145]로부터 선택된다.

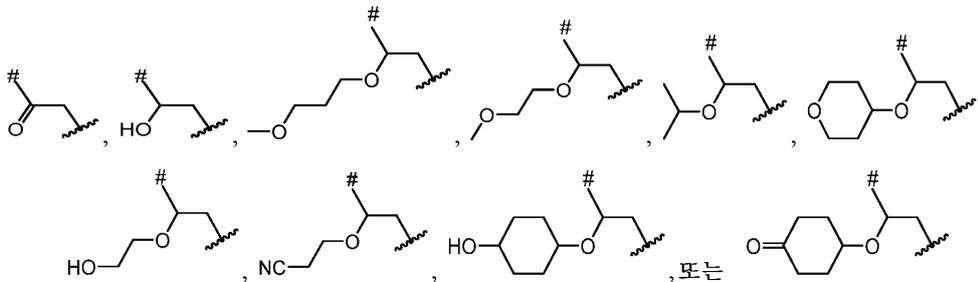
[0146] 상기에 일반적으로 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, L^2 는 공유 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 2가 C_{1-6} 탄화수소쇄이고, 여기서 L^2 는 p개 경우의 $-R^7$ 로 치환된다.

[0147] 일부 실시양태에서, L^2 는 공유 결합이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 직쇄형 또는 분지형 2가 C_{1-6} 탄화수소쇄이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 직쇄형 또는 분지형 2가 C_{1-3} 탄화수소쇄이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 C_1 탄화수소쇄이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 메틸렌이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 직쇄형 또는 분지형 2가 C_2 탄화수소쇄이다.

수소 채이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 직쇄형 2가 C_2 탄화수소 채이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 에틸렌이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 직쇄형 또는 분지형 C_3 탄화수소 채이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 직쇄형 2가 C_3 탄화수소 채이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 프로필렌이다.

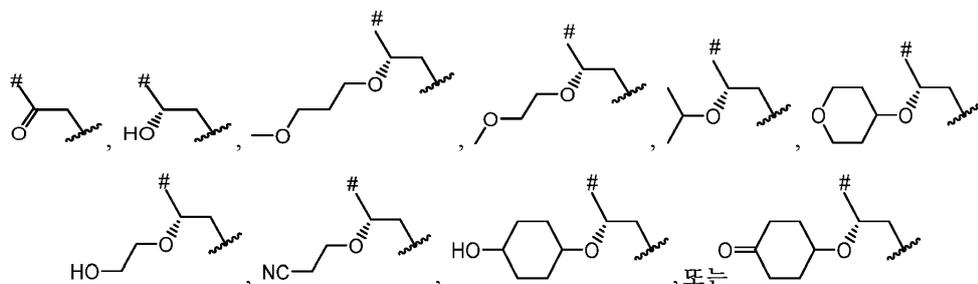
[0148] 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 직쇄형 또는 분지형 2가 C_{1-6} 탄화수소 채이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 직쇄형 또는 분지형 2가 C_{1-3} 탄화수소 채이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 2가 C_1 탄화수소 채이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 메틸렌이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 직쇄형 또는 분지형 2가 C_2 탄화수소 채이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 직쇄형 2가 C_2 탄화수소 채이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 에틸렌이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 직쇄형 또는 분지형 C_3 탄화수소 채이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 직쇄형 2가 C_3 탄화수소 채이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 프로필렌이다.

[0149] 일부 실시양태에서, $L^2(R^7)_p$ 는 함께, 하기 기로부터 선택되며, 여기서 #은 R^4 에 대한 부착 지점을 나타낸다.



[0150]

[0151] 일부 실시양태에서, $L^2(R^7)_p$ 는 함께, 하기 기로부터 선택되며, 여기서 #은 R^4 에 대한 부착 지점을 나타낸다.



[0152]

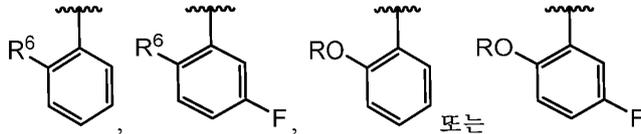
[0153] 상기에 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, R^4 는 수소이거나, 또는 3-10원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리; 페닐; 6-10원 비시클릭 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된, 임의로 치환된 고리이고; 여기서 R^4 는 n 개 경우의 $-R^8$ 로 치환된다.

[0154] 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 3-10원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리; 페닐; 6-10원 비시클릭 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된, 임의로 치환된 고리이고; 여기서 R^4 는 n 개 경우의 $-R^8$ 로 치환된다.

산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 6-10원 포화 또는 부분 불포화 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 7-10원 비시클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된, 임의로 치환된 고리이고; 여기서 R^4 는 n 개 경우의 $-R^8$ 로 치환된다.

[0155] 일부 실시양태에서, R^4 는 n 개 경우의 $-R^8$ 로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 임의로 치환된 페닐이다.

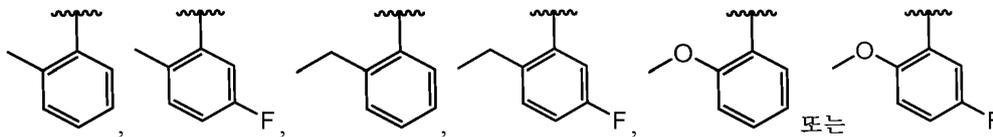
[0156] 일부 실시양태에서, $R^4(R^8)_n$ 은 함께,



[0157]

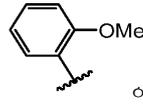
[0158] 이다.

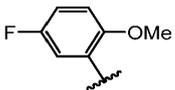
[0159] 일부 실시양태에서, $R^4(R^8)_n$ 은 함께,



[0160]

[0161] 이다.

[0162] 일부 실시양태에서, R^4 는 메톡시로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^4 는  이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 할로젠으로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 플루오린으로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 메톡시 및 할로젠으로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 메톡시 및 플루오린으로

치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^4 는  이다.

[0163] 상기에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^5 는 옥소, $-R^6$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, 또는 $-S(O)_2R$ 이거나; 또는 2개 경우의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3-10원 포화, 부분 불포화 또는 방향족 고리를 형성한다.

[0164] 일부 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^5 는 옥소, $-R^6$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, 또는 $-S(O)_2R$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 2개 경우의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3-10원 포화, 부분 불포화 또는 방향족 고리를 형성한다.

[0165] 일부 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^5 는 옥소이다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^5 는 $-R^6$ 이다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^5 는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^5

는 옥소, $-R^6$, $-OR$, 또는 $-C(O)R$ 이다. 일부 실시양태에서, 1개의 R^5 는 옥소이고, 또 다른 R^5 는 R^6 이다.

[0166] 상기에 일반적으로 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^7 은 독립적으로 옥소, $-R^6$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, 및 $-S(O)_2R$ 로부터 선택된다.

[0167] 일부 실시양태에서, R^7 은 옥소이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-R^6$ 이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, 및 $-S(O)_2R$ 이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-OR$ 이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-OR$ 이고, 여기서 R은 이러한 경우에 C_{1-6} 지방족, 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리로부터 선택된, 임의로 치환된 기이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-OR$ 이고, 여기서 R은 이러한 경우에 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-OR$ 이고, 여기서 R은 이러한 경우에 임의로 치환된 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-OR$ 이고, 여기서 R은 이러한 경우에 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3-8원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 테트라히드로피란-4-일옥시이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 4-히드록시시클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 시클로헥산-4-온-일이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 2-시아노에톡시이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 2-히드록시에톡시이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 2-메톡시에톡시이다.

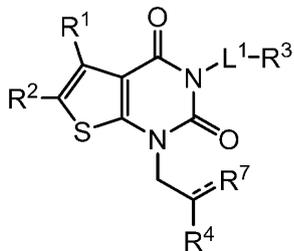
[0168] 상기에 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, Y는 $-O-$, $-S-$, 또는 $-N(R)-$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Y는 $-O-$ 이다. 일부 실시양태에서, Y는 $-S-$ 이다. 일부 실시양태에서, Y는 $-N(R)-$ 이다.

[0169] 상기에 일반적으로 정의된 바와 같이, m은 0-5이다. 일부 실시양태에서, m은 0이다. 일부 실시양태에서, m은 1-5이다. 일부 실시양태에서, m은 1이다. 일부 실시양태에서, m은 2이다. 일부 실시양태에서, m은 3이다. 일부 실시양태에서, m은 4이다. 일부 실시양태에서, m은 5이다.

[0170] 상기에 일반적으로 정의된 바와 같이, n은 0-5이다. 일부 실시양태에서, n은 0이다. 일부 실시양태에서, n은 1-5이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, n은 3이다. 일부 실시양태에서, n은 4이다. 일부 실시양태에서, n은 5이다.

[0171] 상기에 일반적으로 정의된 바와 같이, p는 0-5이다. 일부 실시양태에서, p는 0이다. 일부 실시양태에서, p는 1-5이다. 일부 실시양태에서, p는 1이다. 일부 실시양태에서, p는 2이다. 일부 실시양태에서, p는 3이다. 일부 실시양태에서, p는 4이다. 일부 실시양태에서, p는 5이다.

[0172] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I-a의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

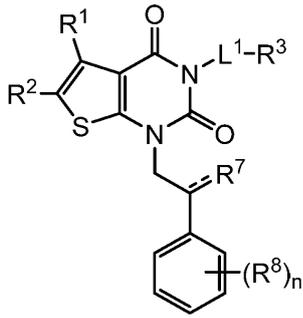


I-a

[0173]

[0174] 여기서 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , 및 L^1 은 상기 및 본원의 부류 및 하위부류에 정의되고 기재된 바와 같다.

[0175] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

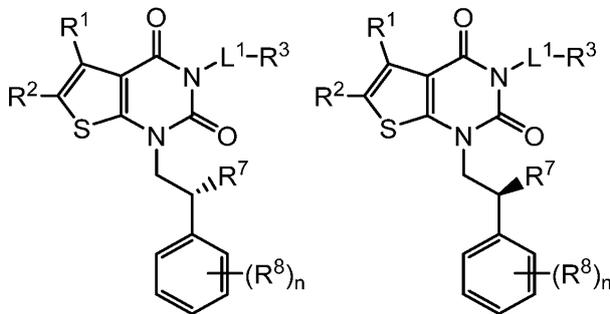


III

[0176]

[0177] 여기서 각각의 R¹, R², R³, R⁷, R⁸, n, 및 L¹은 상기 및 본원의 부류 및 하위부류에 정의되고 기재된 바와 같다.

[0178] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 III-a 또는 III-b의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



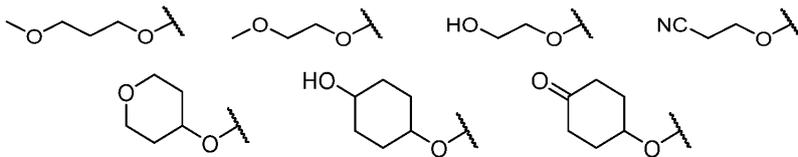
III-a

III-b

[0179]

[0180] 여기서 각각의 R¹, R², R³, R⁷, R⁸, n, L¹, Hy, 및 R은 상기 및 본원의 부류 및 하위부류에 정의되고 기재된 바와 같다.

[0181] 일부 실시양태에서, R⁷은 하기 기로부터 선택된다.



[0182]

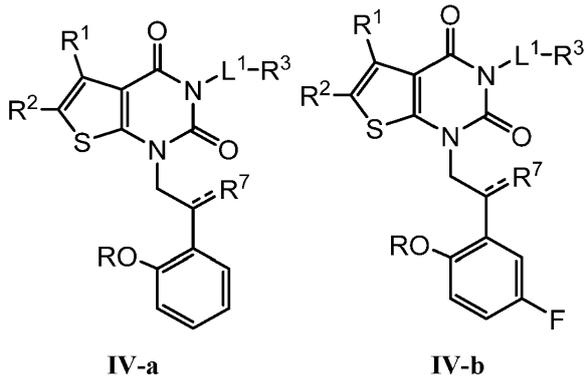
[0183] 상기에 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, 각각의 R⁸은 독립적으로 할로젠, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ 또는 중수소이다.

[0184] 일부 실시양태에서, 각각의 R⁸은 할로젠이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 플루오린이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 염소이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 브로민이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 아이오딘이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 -R이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 -OR이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 메톡시이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 에톡시이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 프로폭시이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 부톡시이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 -SR이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 -N(R)₂이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 중수소이다.

[0185] 상기에 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, n은 0-5로부터 선택된 정수일 수 있다.

[0186] 일부 실시양태에서, n은 0이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, n은 3이다. 일부 실시양태에서, n은 4이다. 일부 실시양태에서, n은 5이다.

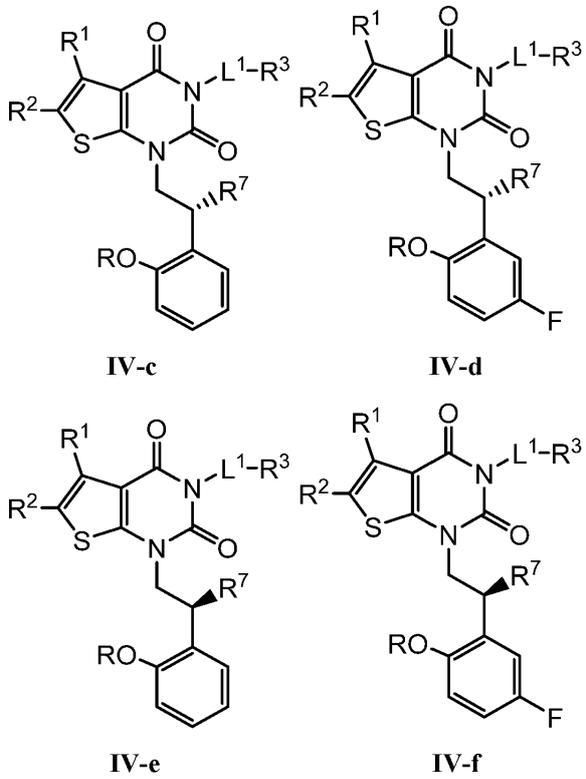
[0187] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 IV-a 또는 IV-b의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0188]

[0189] 여기서 각각의 R, R¹, R², R³, R⁷, 및 L¹은 상기에 정의되고 본원의 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같다.

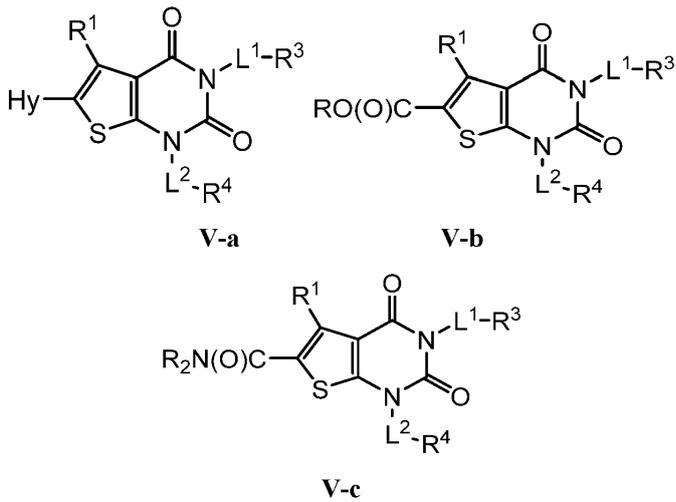
[0190] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 IV-c, IV-d, IV-e 또는 IV-f의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0191]

[0192] 여기서 각각의 R, R¹, R², R³, R⁷, 및 L¹은 상기에 정의되고 본원의 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같다.

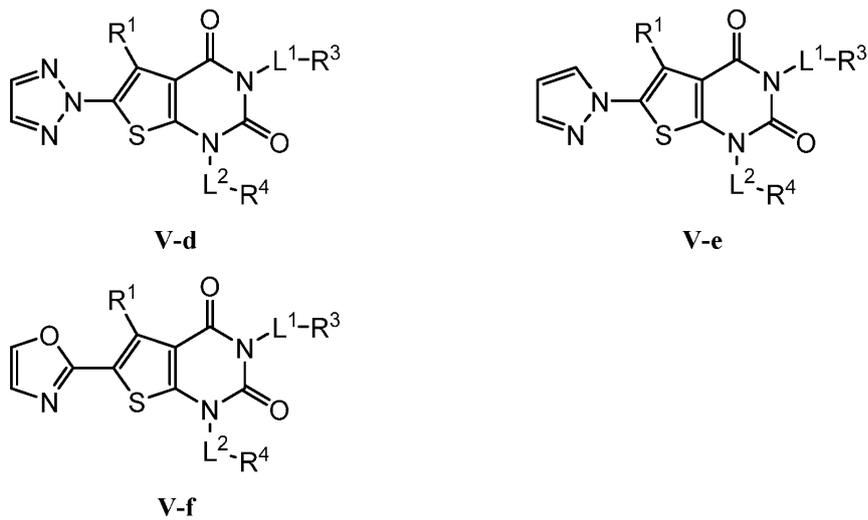
[0193] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 V-a, V-b 또는 V-c의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0194]

[0195] 여기서 각각의 R, R¹, R³, R⁴, Hy, L¹, 및 L²는 상기에 정의되고 본원의 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같다.

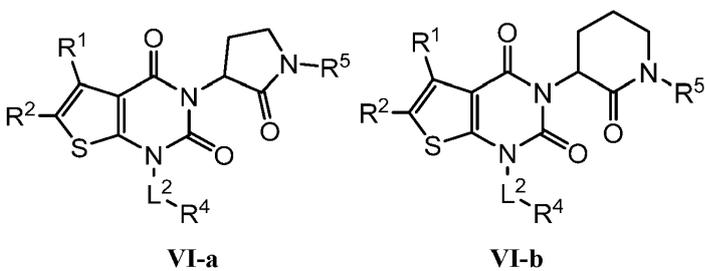
[0196] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 V-d, V-e 또는 V-f의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0197]

[0198] 여기서 각각의 R¹, R³, R⁴, L¹, 및 L²는 상기에 정의되고 본원의 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같다.

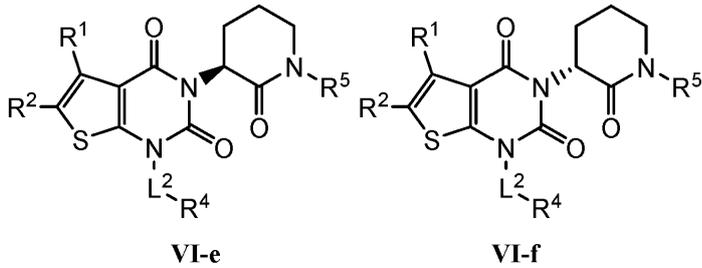
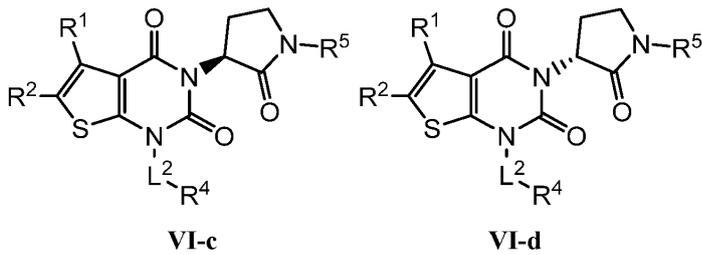
[0199] 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 VI-a, VI-b, VI-c, VI-d, VI-e 또는 VI-f의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0200]

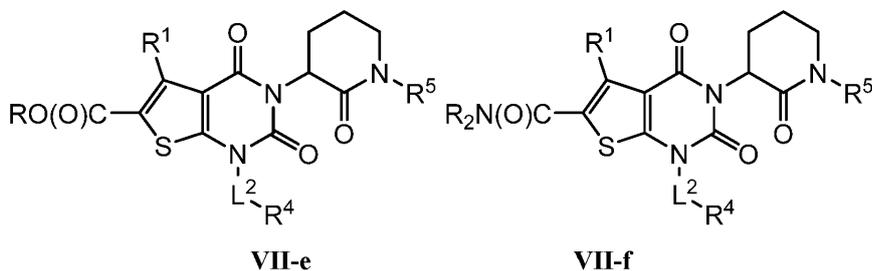
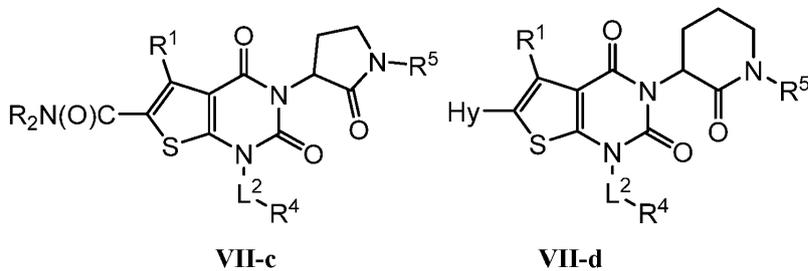
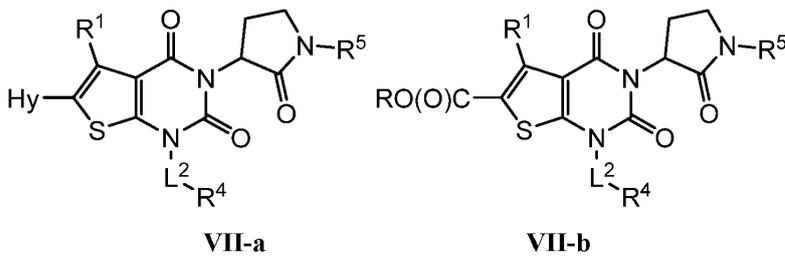
[0201] 여기서 각각의 R¹, R², R⁴, R⁵, 및 L²는 상기에 정의되고 본원의 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같다.

[0202] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 VI-c, VI-d, VI-e 또는 VI-f의 화합물을 제공한다.



[0203]

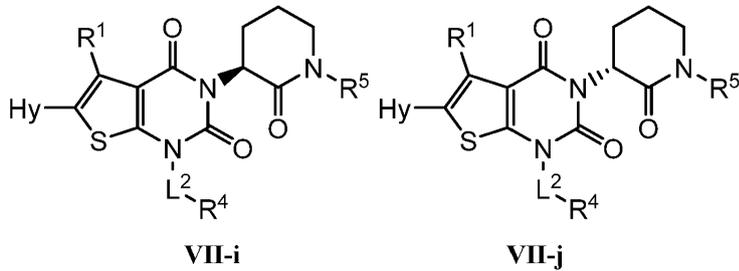
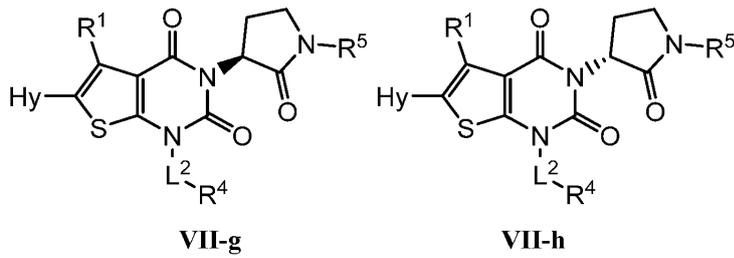
[0204] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 VII-a, VII-b, VII-c, VII-d, VII-e 또는 VII-f의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0205]

[0206] 여기서 각각의 R, R¹, R⁴, R⁵, Hy, 및 L²는 상기에 정의되고 본원의 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같다.

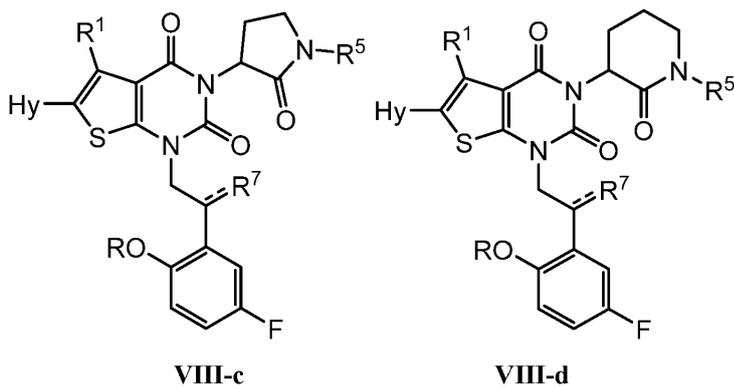
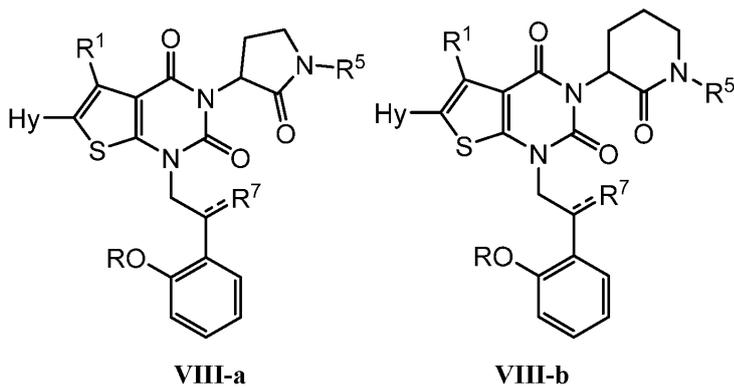
[0207] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 VII-g, VII-h, VII-i 또는 VII-j의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0208]

[0209] 여기서 각각의 R^1 , R^4 , R^5 , Hy, 및 L^2 는 상기에 정의되고 본원의 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같다.

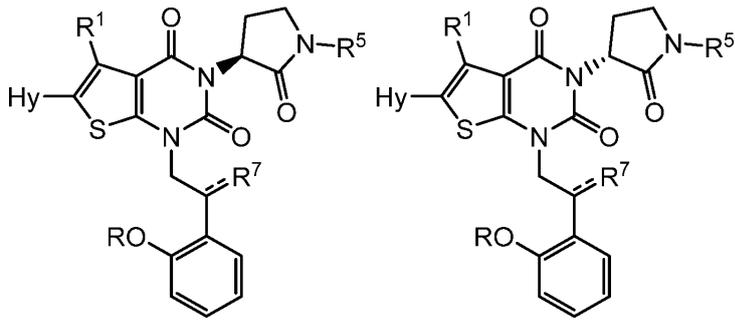
[0210] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 VIII-a, VIII-b, VIII-c 또는 VIII-d의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



[0211]

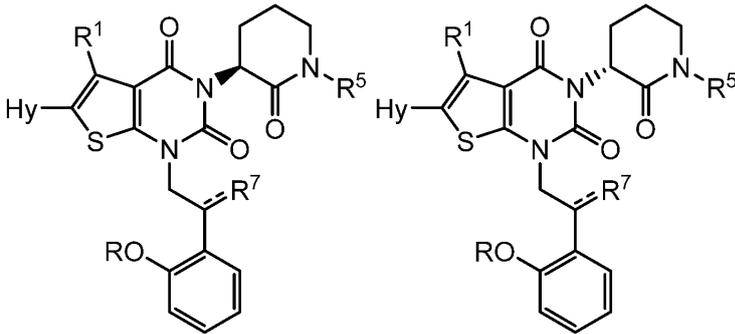
[0212] 여기서 각각의 R , R^1 , R^5 , R^7 , 및 Hy는 상기에 정의되고 본원의 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같다.

[0213] 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 IX-a, IX-b, IX-c, IX-d, IX-e, IX-f, IX-g 또는 IX-h의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



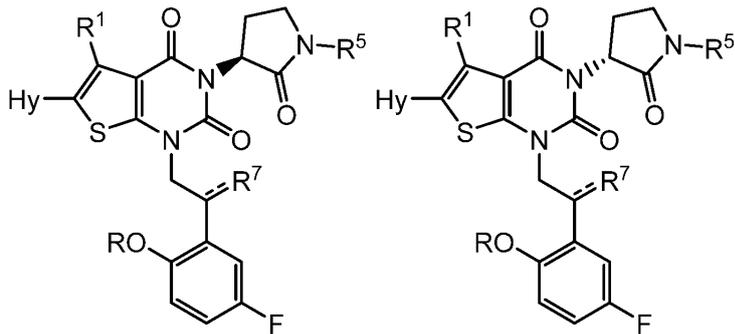
IX-a

IX-b



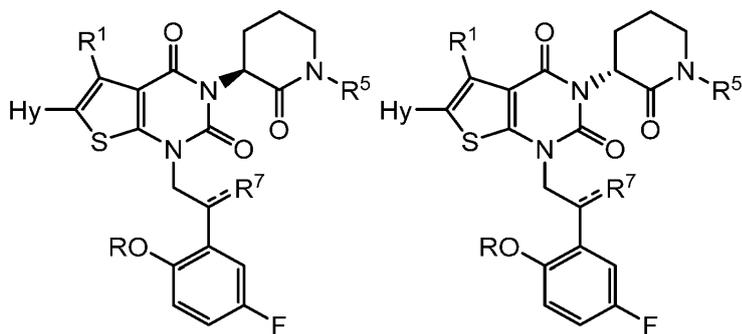
IX-c

IX-d



IX-e

IX-f



IX-g

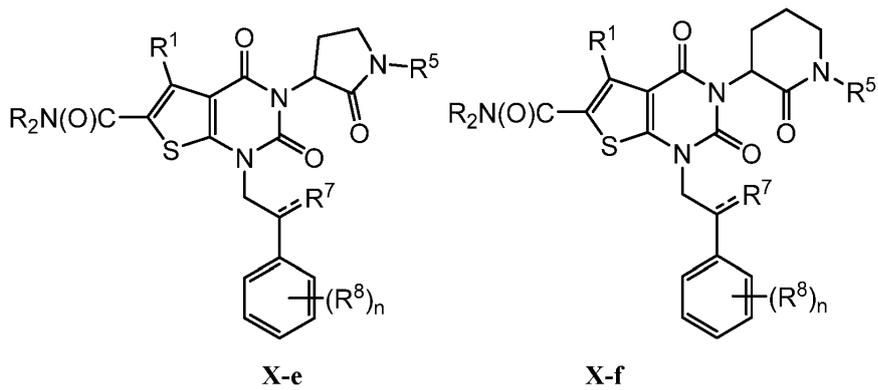
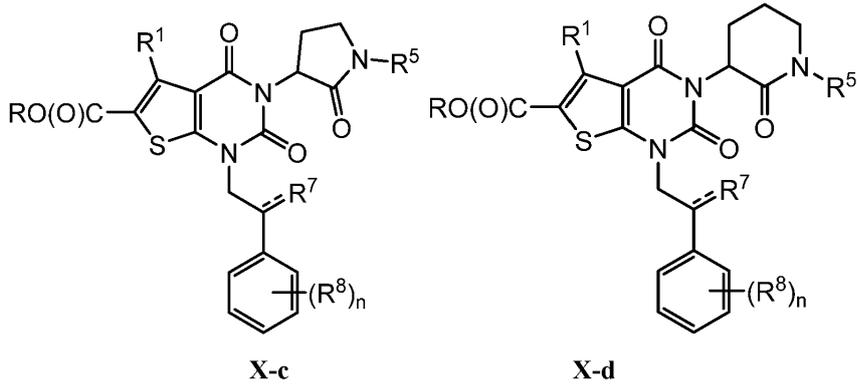
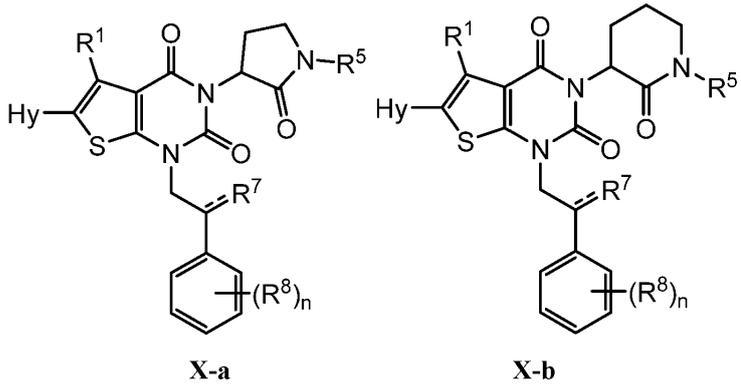
IX-h

[0214]

[0215]

[0216] 여기서 각각의 R^1 , R^5 , R^7 , Hy, 및 R은 상기에 정의되고 본원의 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같다.

[0217] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 X-a, X-b, X-c, X-d, X-e, 또는 X-f의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

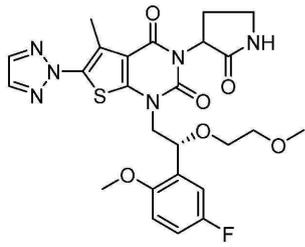


[0218]

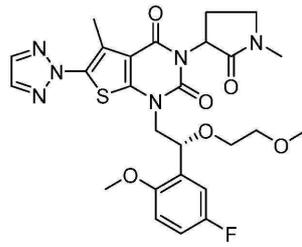
[0219] 여기서 각각의 R, R¹, R⁵, R⁷, R⁸, Hy, 및 n은 상기에 정의되고 기재된 바와 같다.

[0220] 화학식 I의 예시적인 화합물은 하기 표 1에 제시되어 있다.

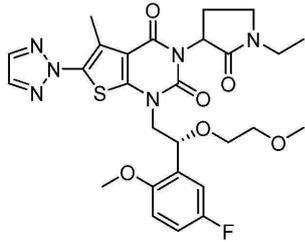
[0221] 표 1. 예시적인 화학식 I의 화합물



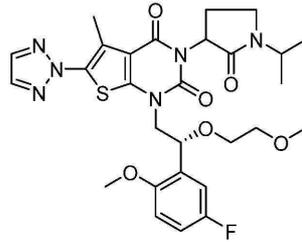
I-1



I-2

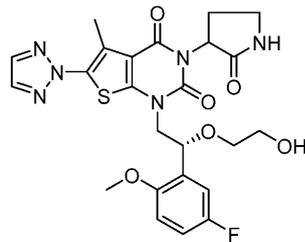


I-3

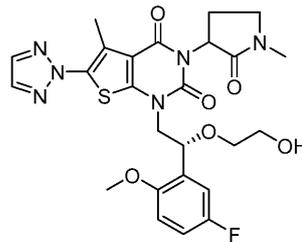


I-4

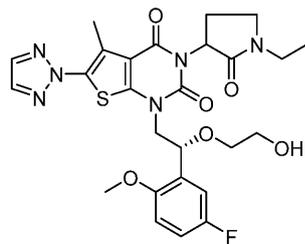
[0222]



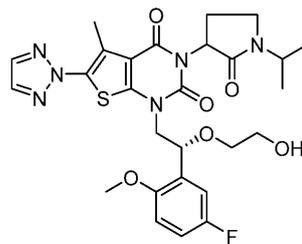
I-5



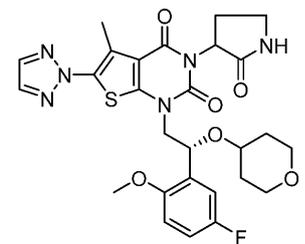
I-6



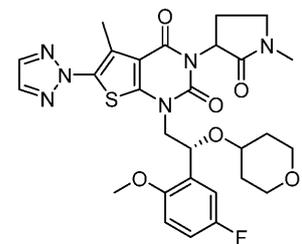
I-7



I-8

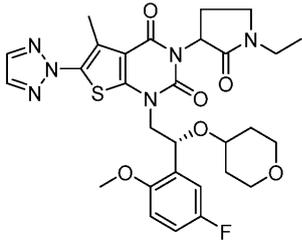


I-9

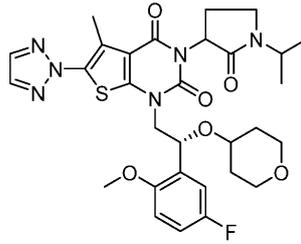


I-10

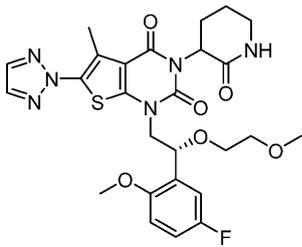
[0223]



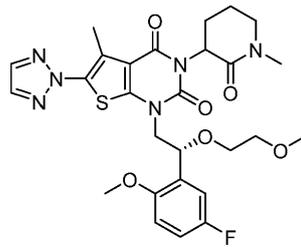
I-11



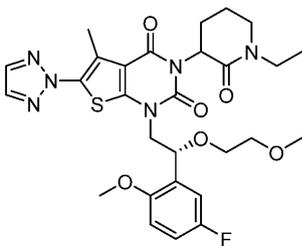
I-12



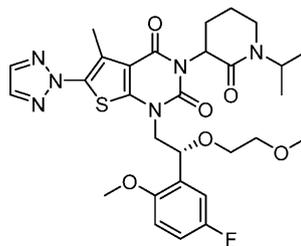
I-13



I-14

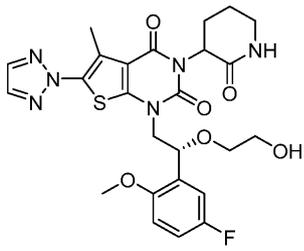


I-15

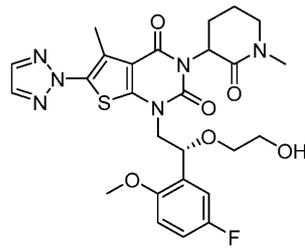


I-16

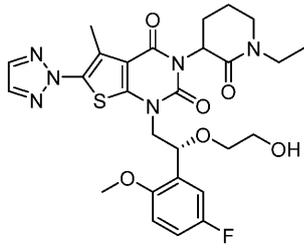
[0224]



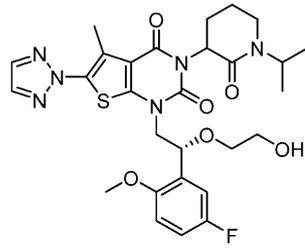
I-17



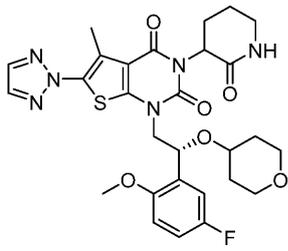
I-18



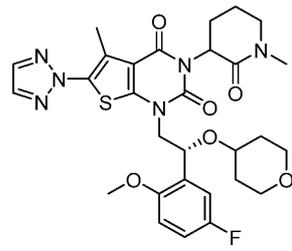
I-19



I-20

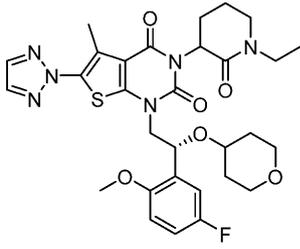


I-21

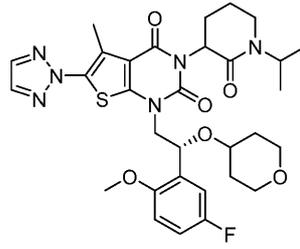


I-22

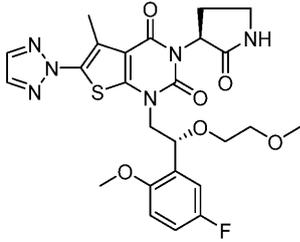
[0225]



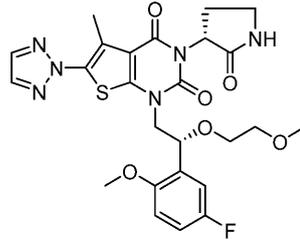
I-23



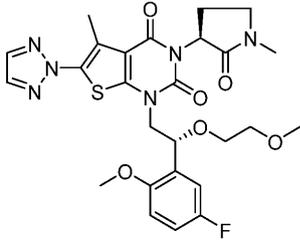
I-24



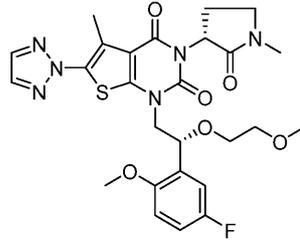
I-25



I-26

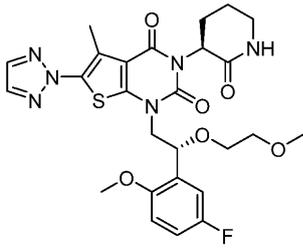


I-27

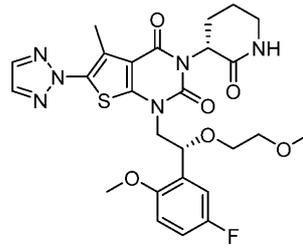


I-28

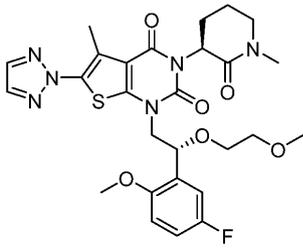
[0226]



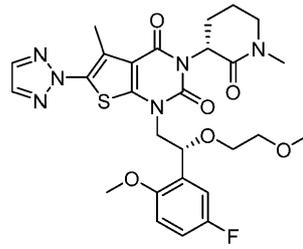
I-29



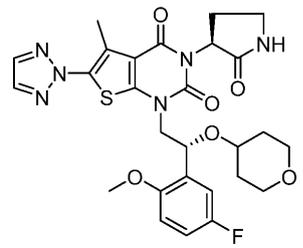
I-30



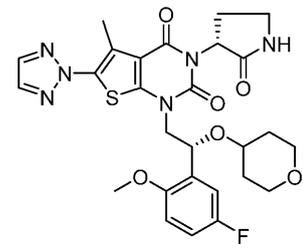
I-31



I-32

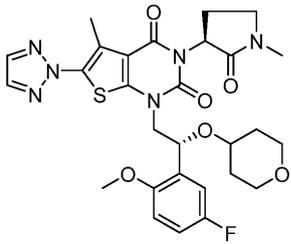


I-33

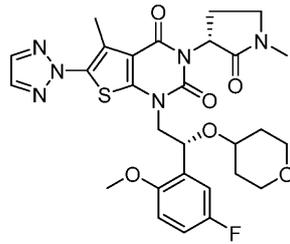


I-34

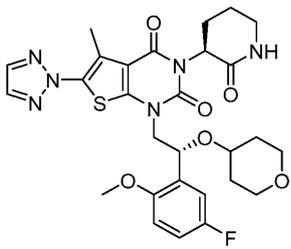
[0227]



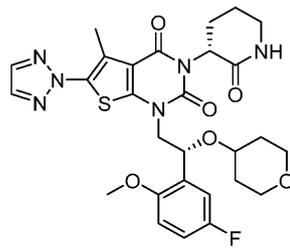
I-35



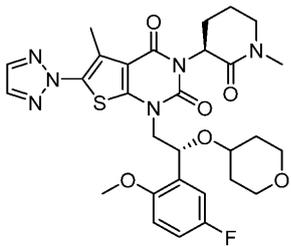
I-36



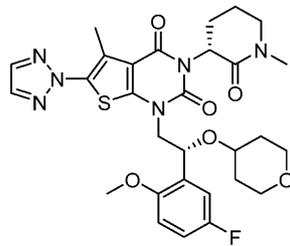
I-37



I-38

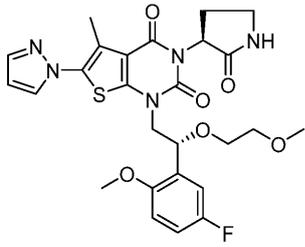


I-39

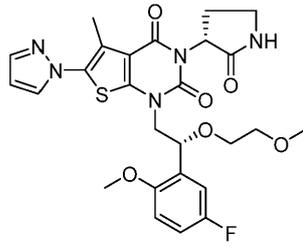


I-40

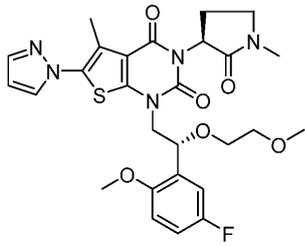
[0228]



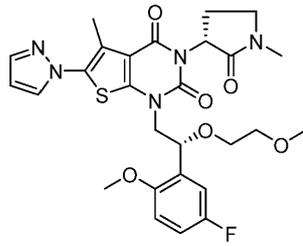
I-41



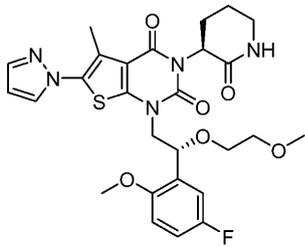
I-42



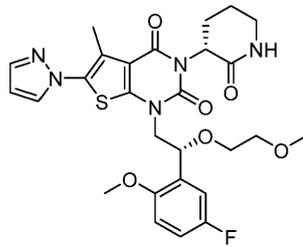
I-43



I-44

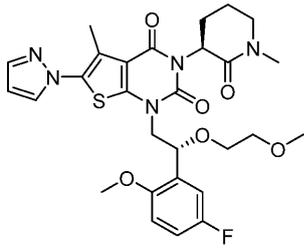


I-45

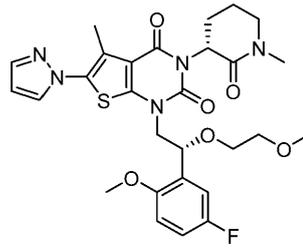


I-46

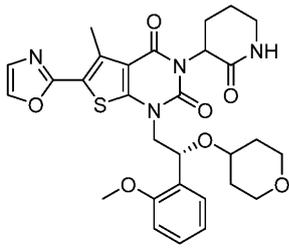
[0229]



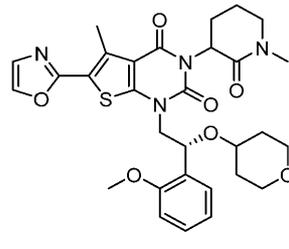
I-47



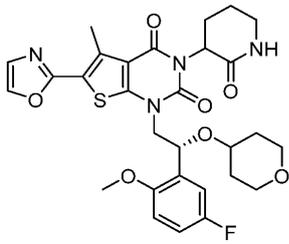
I-48



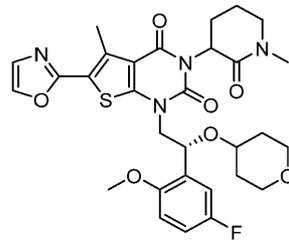
I-49



I-50

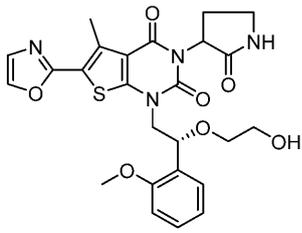


I-51

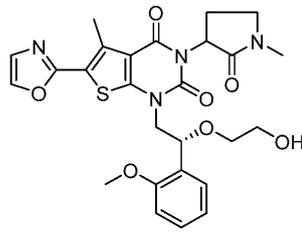


I-52

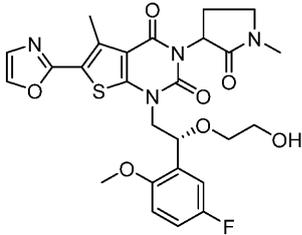
[0230]



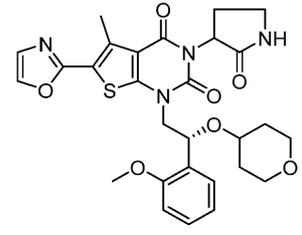
I-53



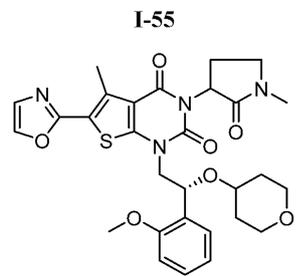
I-54



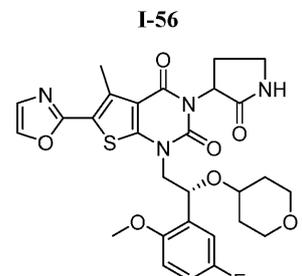
I-55



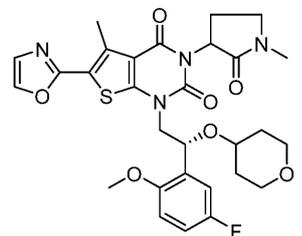
I-56



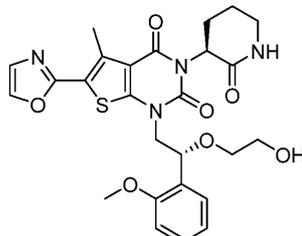
I-57



I-58

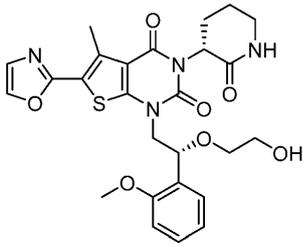


I-59

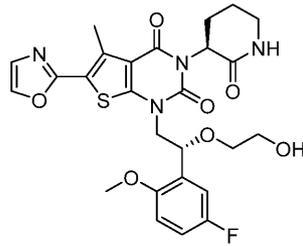


I-60

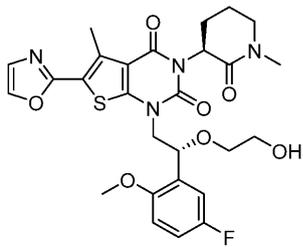
[0231]



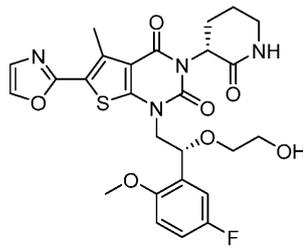
I-61



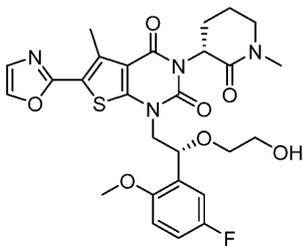
I-62



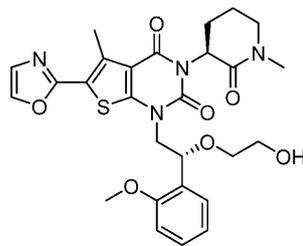
I-63



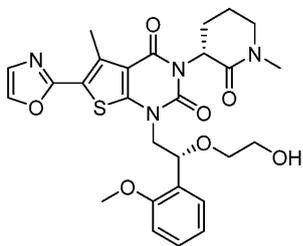
I-64



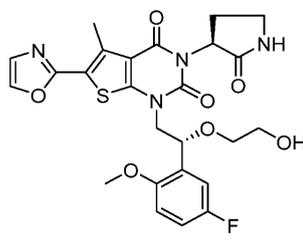
I-65



I-66

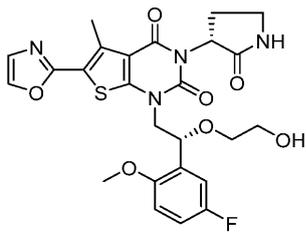


I-67

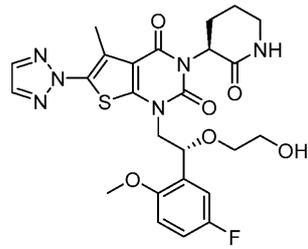


I-68

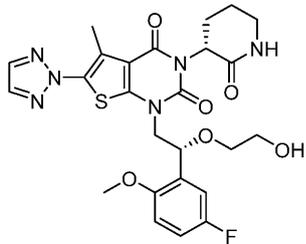
[0232]



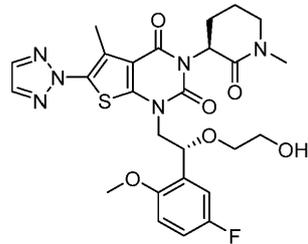
I-69



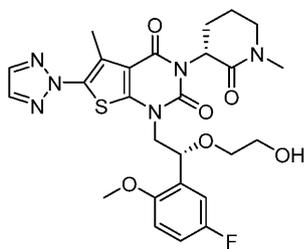
I-70



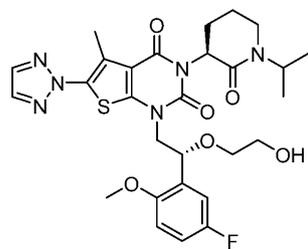
I-71



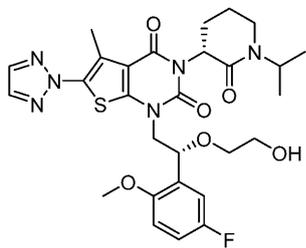
I-72



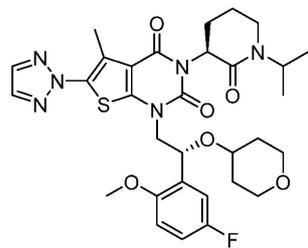
I-73



I-74

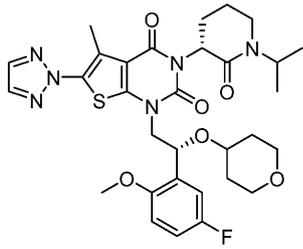


I-75

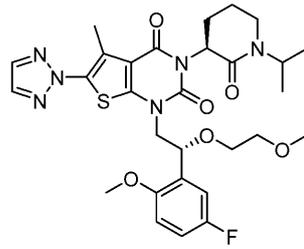


I-76

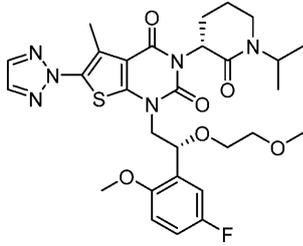
[0233]



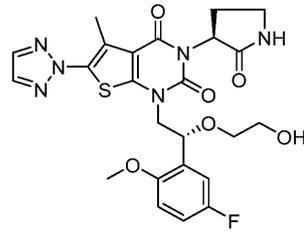
I-77



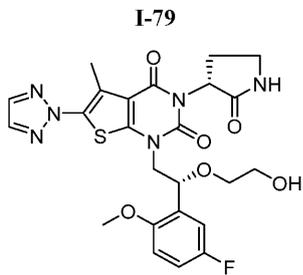
I-78



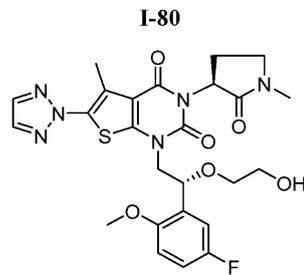
I-79



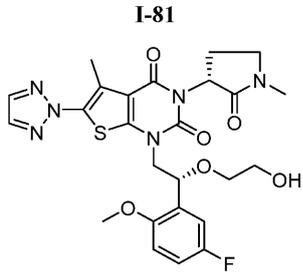
I-80



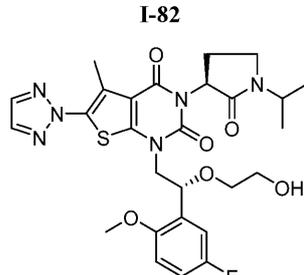
I-81



I-82

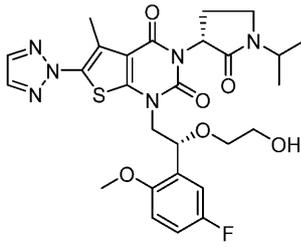


I-83

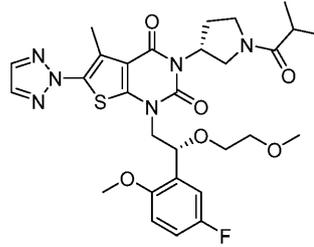


I-84

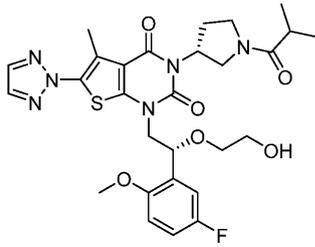
[0234]



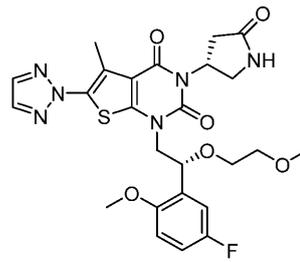
I-85



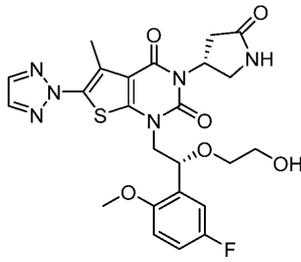
I-86



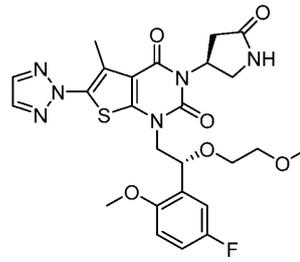
I-87



I-88

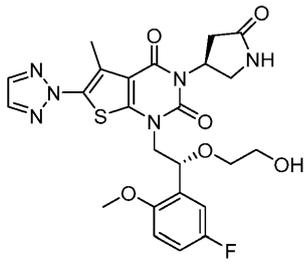


I-89

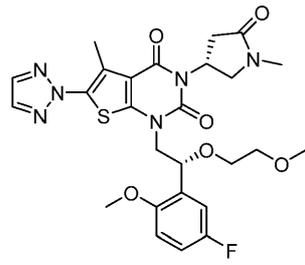


I-90

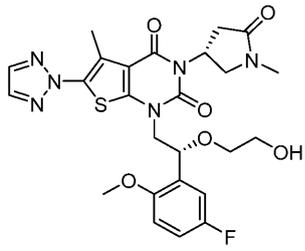
[0235]



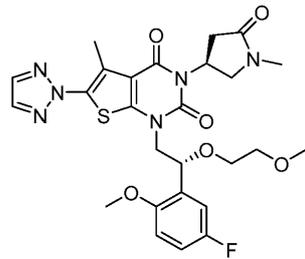
I-91



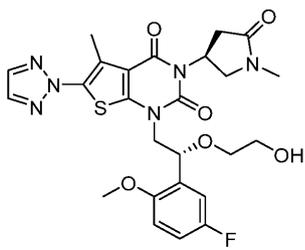
I-92



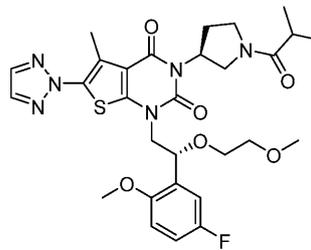
I-93



I-94

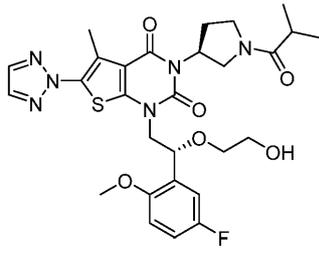


I-95

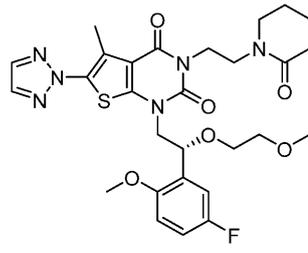


I-96

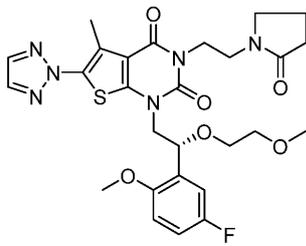
[0236]



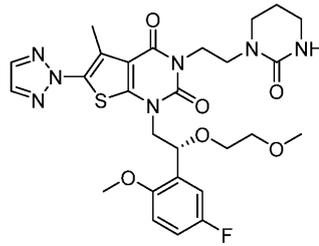
I-97



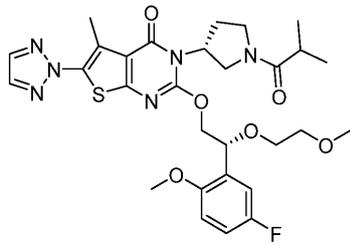
I-98



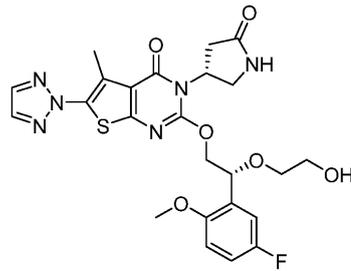
I-99



I-100

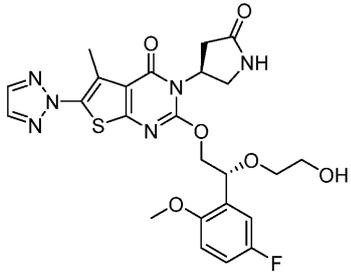


I-101

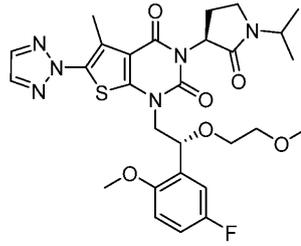


I-102

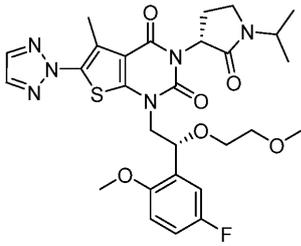
[0237]



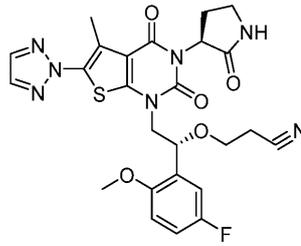
I-103



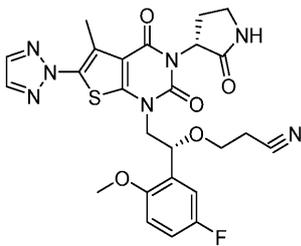
I-104



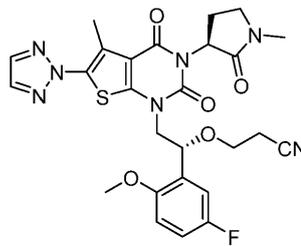
I-105



I-106

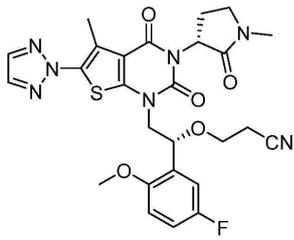


I-107

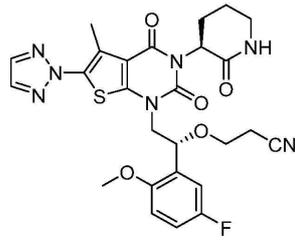


I-108

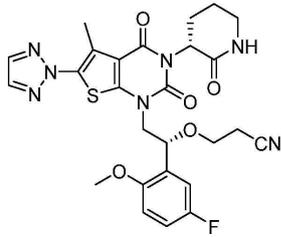
[0238]



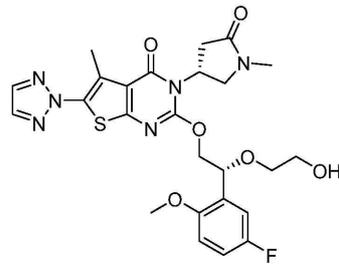
I-109



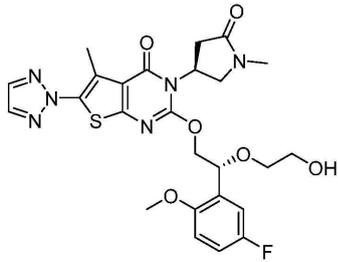
I-110



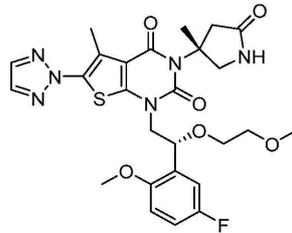
I-111



I-112

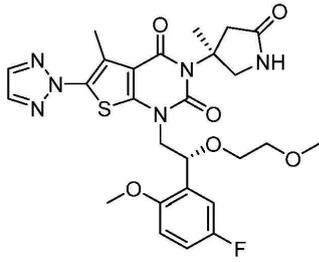


I-113

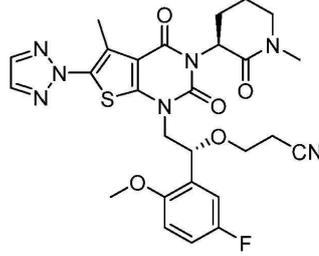


I-114

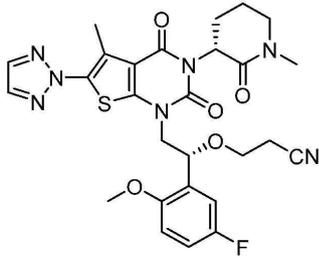
[0239]



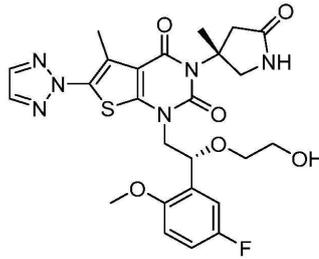
I-115



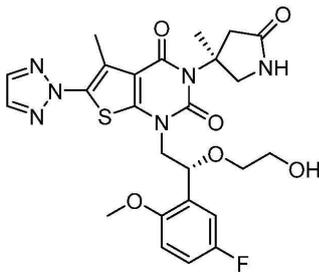
I-116



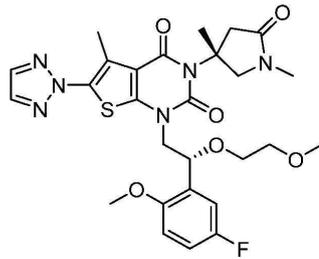
I-117



I-118

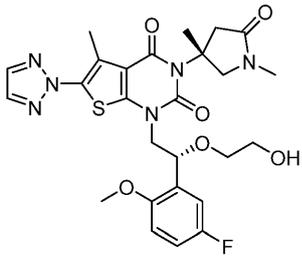


I-119

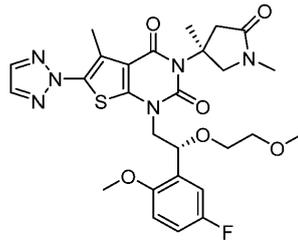


I-120

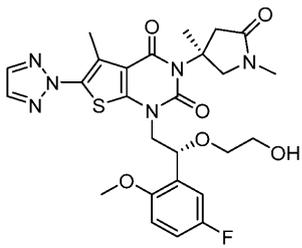
[0240]



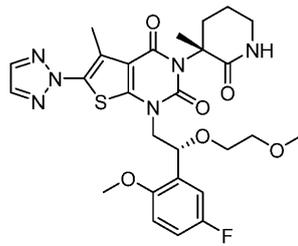
I-121



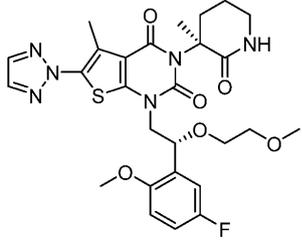
I-122



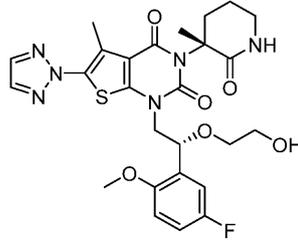
I-123



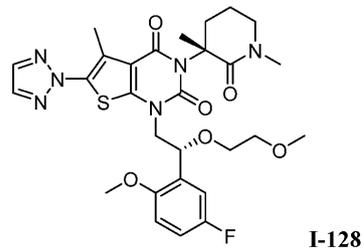
I-124



I-125

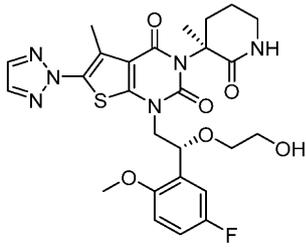


I-126

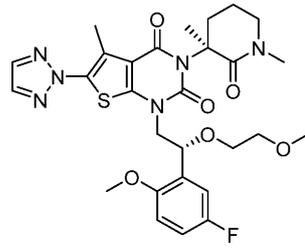


I-128

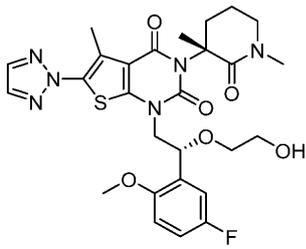
[0241]



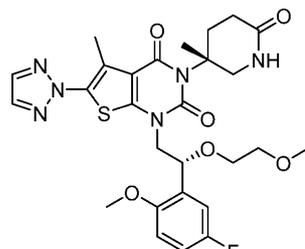
I-127



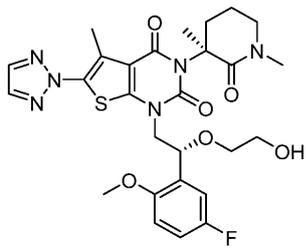
I-130



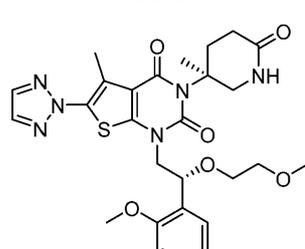
I-129



I-132

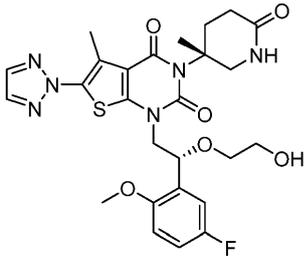


I-131

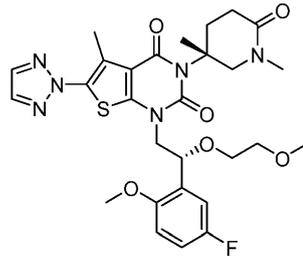


I-134

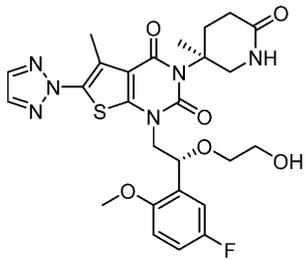
[0242]



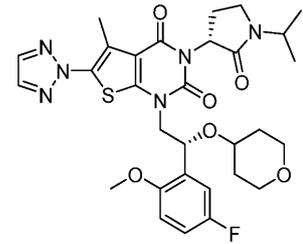
I-133



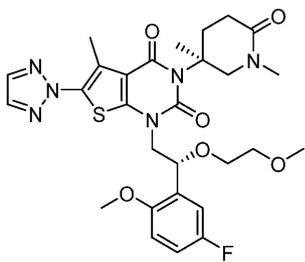
I-136



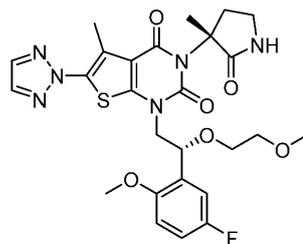
I-135



I-138

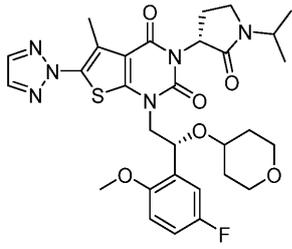


I-137

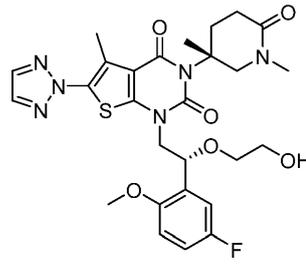


I-140

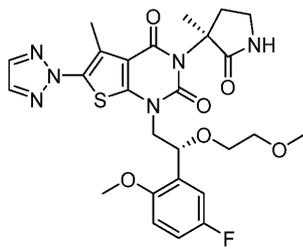
[0243]



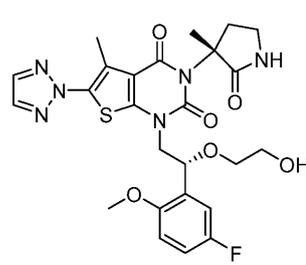
I-139



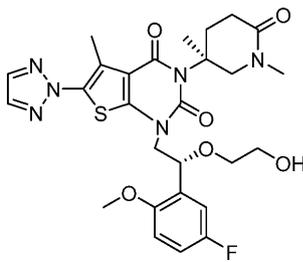
I-142



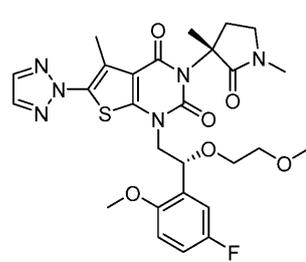
I-141



I-144

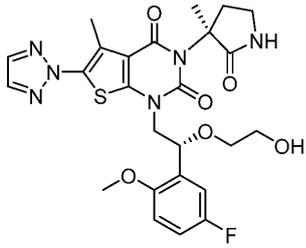


I-143

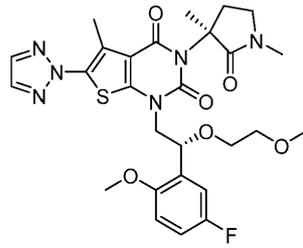


I-146

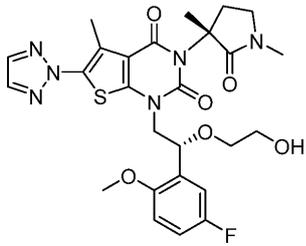
[0244]



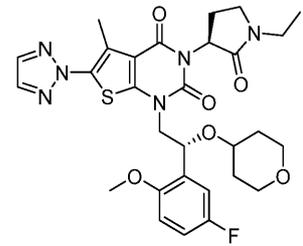
I-145



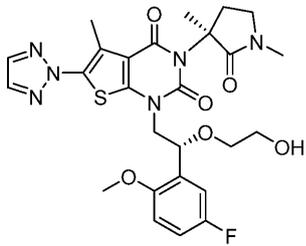
I-148



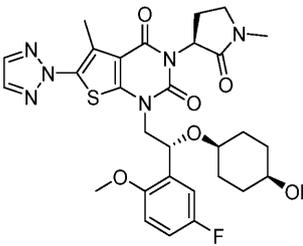
I-147



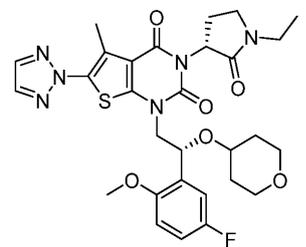
I-150



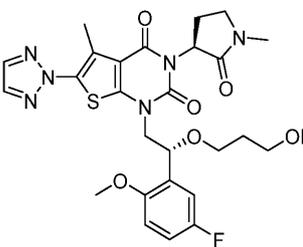
I-149



I-152

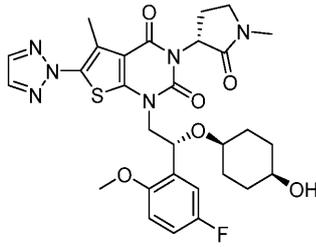


I-151

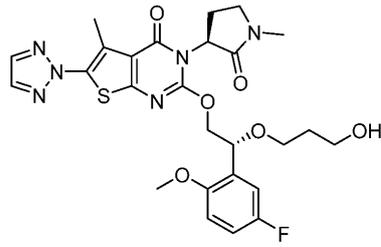


I-154

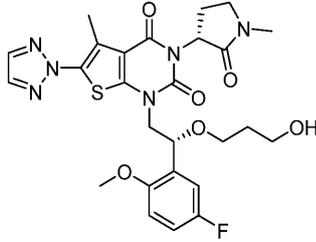
[0245]



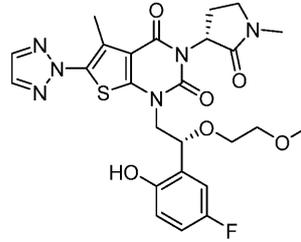
I-153



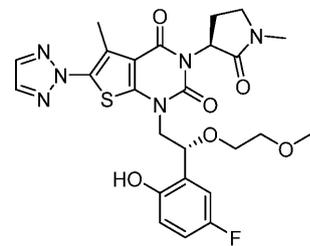
I-156



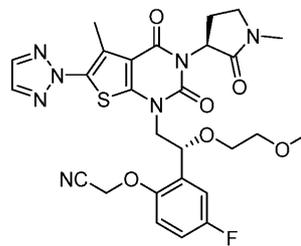
I-155



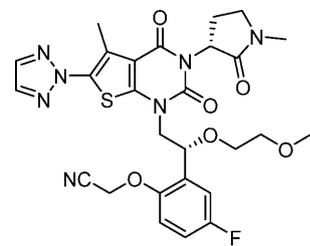
I-158



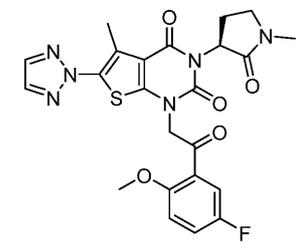
I-157



I-160

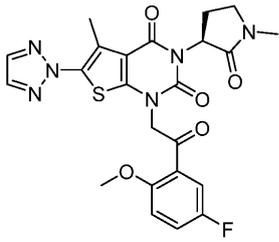


I-159

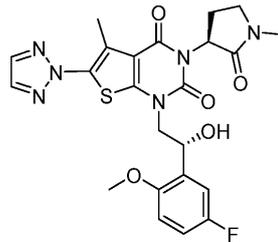


I-162

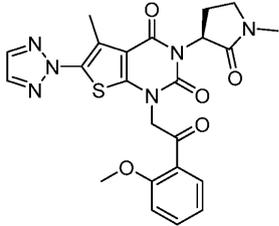
[0246]



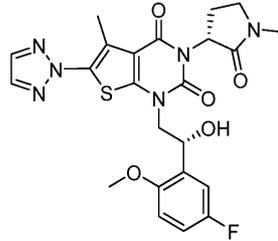
I-161



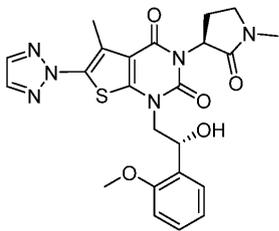
I-164



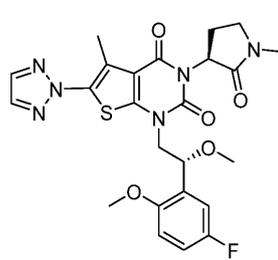
I-163



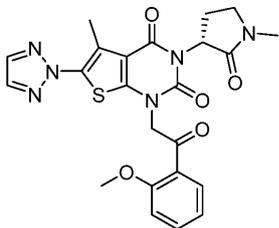
I-166



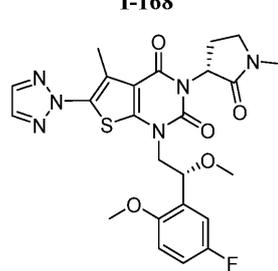
I-165



I-168

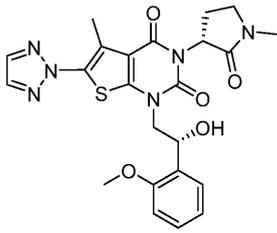


I-167

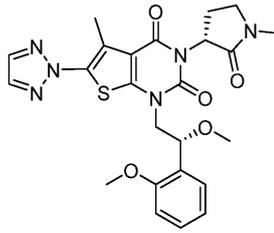


I-170

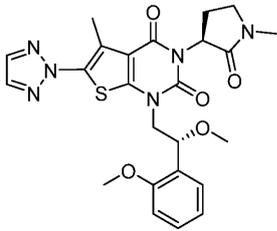
[0247]



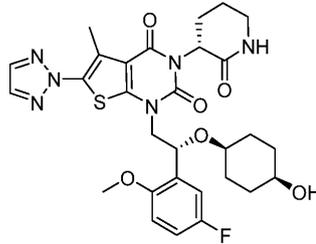
I-169



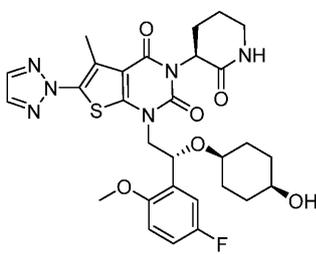
I-172



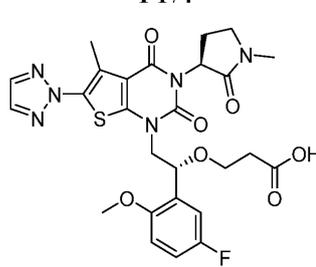
I-171



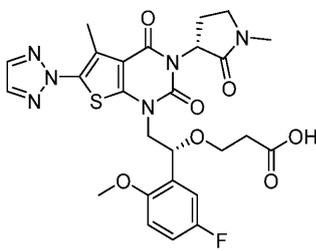
I-174



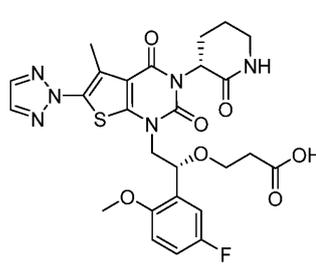
I-173



I-176

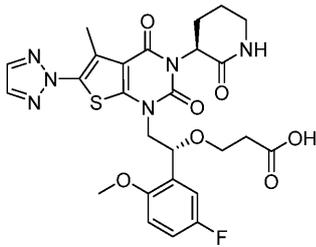


I-175

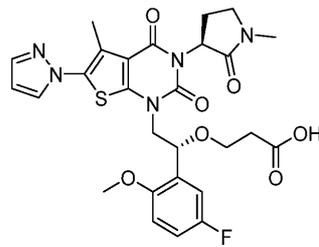


I-178

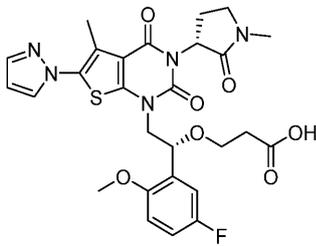
[0248]



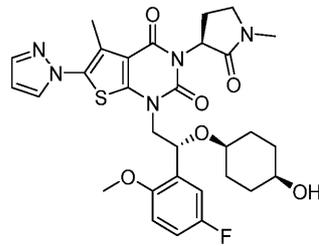
I-177



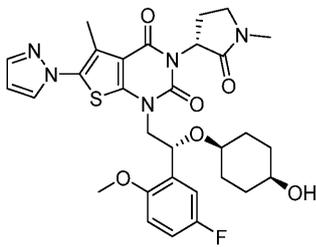
I-180



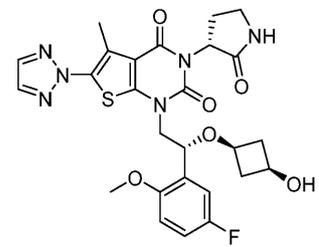
I-179



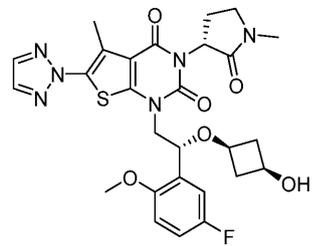
I-182



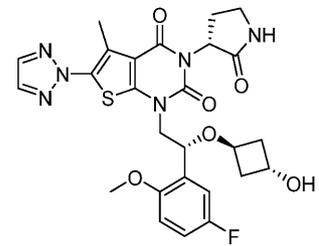
I-181



I-182

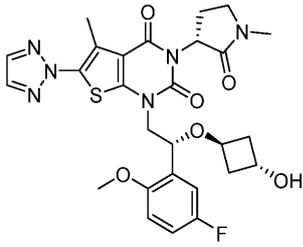


I-183

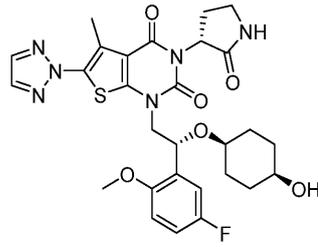


I-184

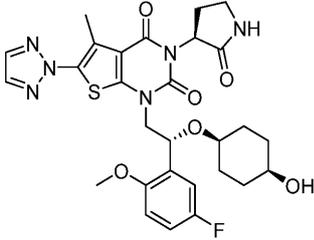
[0249]



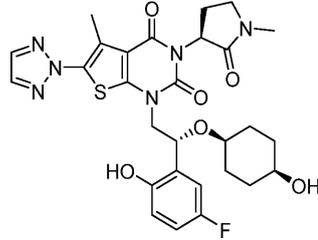
I-185



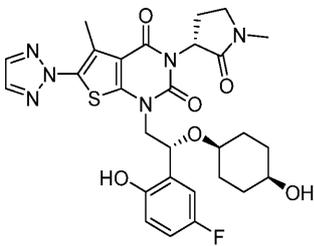
I-188



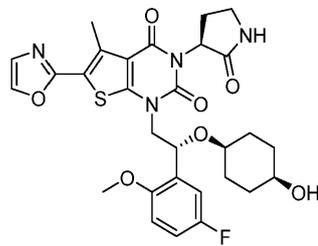
I-187



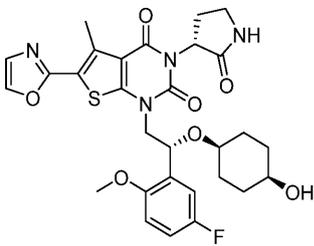
I-190



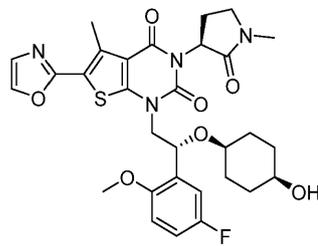
I-189



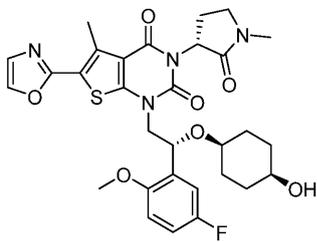
I-192



I-191



I-194



I-193

[0250]

[0251]

[0252]

특정 실시양태에서, 본 발명은 상기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된 임의의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0253]

4. 본 발명의 화합물을 제공하는 일반적 방법

[0254]

본 발명의 화합물은 일반적으로 유사한 화합물에 대해 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 합성 및/또는

반합성 방법에 의해 및 본원의 실시예에 상세하게 기재된 방법에 의해 제조 또는 단리될 수 있다.

[0255] 하기 반응식에서, 특정한 보호기 ("PG"), 이탈기 ("LG") 또는 변환 조건이 도시된 경우에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 다른 보호기, 이탈기 및 변환 조건이 또한 적합하고 고려됨을 인지할 것이다. 이러한 기 및 변환은 각각 그 전문가가 본원에 참조로 포함되는 문헌 [March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999, 및 Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재되어 있다.

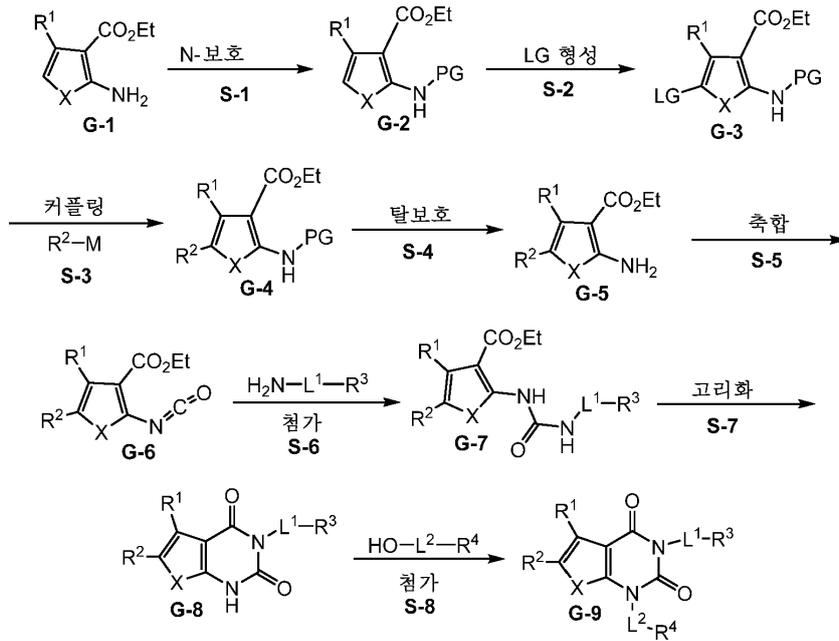
[0256] 본원에 사용된 어구 "이탈기" (LG)는 할로젠 (예를 들어 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드), 술포네이트 (예를 들어 메실레이트, 토실레이트, 벤젠술포네이트, 브로실레이트, 노실레이트, 트리플레이트), 디아조늄 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0257] 본원에 사용된 어구 "산소 보호기"는, 예를 들어 카르보닐 보호기, 히드록실 보호기 등을 포함한다. 히드록실 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 그 전문가가 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것들을 포함한다. 적합한 히드록실 보호기의 예는 에스테르, 알릴 에테르, 에테르, 실릴 에테르, 알킬 에테르, 아릴알킬 에테르, 및 알콕시알킬 에테르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 에스테르의 예는 포르메이트, 아세테이트, 카르보네이트, 및 술포네이트를 포함한다. 구체적 예는 포르메이트, 벤조일 포르메이트, 클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트, 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트, 피발로에이트 (트리메틸아세틸), 크로토네이트, 4-메톡시-크로토네이트, 벤조에이트, p-벤질벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트, 카르보네이트 예컨대 메틸, 9-플루오레닐메틸, 에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(페닐술포닐)에틸, 비닐, 알릴, 및 p-니트로벤질을 포함한다. 이러한 실릴 에테르의 예는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리이소프로필실릴, 및 다른 트리알킬실릴 에테르를 포함한다. 알킬 에테르는 메틸, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 트리틸, t-부틸, 알릴, 및 알릴옥시카르보닐 에테르 또는 유도체를 포함한다. 알콕시알킬 에테르는 아세탈 예컨대 메톡시메틸, 메틸티오메틸, (2-메톡시에톡시)메틸, 벤질옥시메틸, 베타-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 및 테트라히드로피라닐 에테르를 포함한다. 아릴알킬 에테르의 예는 벤질, p-메톡시벤질 (MPM), 3,4-디메톡시벤질, O-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, 및 2- 및 4-피콜릴을 포함한다.

[0258] 아미노 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 그 전문가가 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것들을 포함한다. 적합한 아미노 보호기는 아르알킬아민, 카르바메이트, 시클릭 이미드, 알릴아민, 아마이드 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 기의 예는 t-부틸옥시카르보닐 (BOC), 에틸옥시카르보닐, 메틸옥시카르보닐, 트리클로로에틸옥시카르보닐, 알릴옥시카르보닐 (Alloc), 벤질옥소카르보닐 (CBZ), 알릴, 프탈이미드, 벤질 (Bn), 플루오레닐메틸카르보닐 (Fmoc), 포르밀, 아세틸, 클로로아세틸, 디클로로아세틸, 트리클로로아세틸, 페닐아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤조일 등을 포함한다.

[0259] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 일반적으로 하기 반응식 I에 따라 제조된다.

[0260] 반응식 I



[0261]

[0262] 상기 반응식 I에서, 각각의 PG, LG, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L^1 , L^2 , 및 X는 상기 및 하기 및 본원에 기재된 바와 같은 부류 및 하위부류에 정의된 바와 같다.

[0263] 한 측면에서, 본 발명은 상기 반응식 I에 도시된 단계에 따라 화학식 G-9의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 단계 S-1은 화학식 G-1의 화합물의 아민을 보호하여 화학식 G-2의 화합물을 형성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, PG는 아세틸이다. 일부 실시양태에서, 아세틸 보호는 아세트산 무수물의 사용을 통해 달성된다. 일부 실시양태에서, 촉매가 반응을 촉진하기 위해 첨가된다. 일부 실시양태에서, 촉매는 $MgClO_4$ 이다.

[0264] 일부 실시양태에서, 단계 S-2는 화학식 G-2의 화합물 내에 LG를 형성하여 화학식 G-3의 화합물을 형성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, LG는 술포네이트이다. 일부 실시양태에서, LG는 할로젠이다. 일부 실시양태에서, LG는 염소이다. 일부 실시양태에서, LG는 브로민이다. 일부 실시양태에서, 브로민-함유 화합물인 G-3은 N-브로모숙신이미드의 사용을 통해 제조된다.

[0265] 일부 실시양태에서, 단계 S-3은 R^2 와 화학식 G-3의 화합물을 커플링시켜 화학식 G-4의 화합물을 형성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 커플링은 스틸(Stille) 교차 커플링이다. 일부 실시양태에서, M은 금속 착물이다. 일부 실시양태에서, M은 SnR_3 이며, 여기서 R은 상기에 정의되고 내부에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, M은 $Sn(C_4H_9)_3$ 이다. 일부 실시양태에서, 추가의 금속 촉매가 커플링을 용이하게 하기 위해 첨가된다. 일부 실시양태에서, 금속 촉매는 Pd를 포함한다. 일부 실시양태에서, 금속 촉매는 $Pd(PPh_3)_4$ 이다.

[0266] 일부 실시양태에서, 단계 S-4는 화학식 G-4의 화합물의 아민을 탈보호하여 화학식 G-5의 화합물을 형성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, PG는 아세틸이다. 일부 실시양태에서, 탈보호는 히드라진의 사용을 통해 달성된다. 일부 실시양태에서, 물이 반응 혼합물에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 에탄올이 반응 혼합물에 첨가된다.

[0267] 일부 실시양태에서, 단계 S-5는 화학식 G-5의 화합물을 시약과 접촉시켜 화학식 G-6의 화합물을 형성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 시약은 비스(트리클로로메틸)카르보네이트이다. 일부 실시양태에서, 단계 S-5는 염기를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 염기는 트리에틸아민이다. 일부 실시양태에서, 용매는 CH_2Cl_2 이다.

[0268] 일부 실시양태에서, 단계 S-6은 화학식 G-6의 화합물을 시약과 접촉시켜 화학식 G-7의 화합물을 형성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 시약은 $H_2N-L^1-R^3$ 이며, 여기서 L^1 및 R^3 은 상기에 정의되고 내부에 기재된 바와

같다.

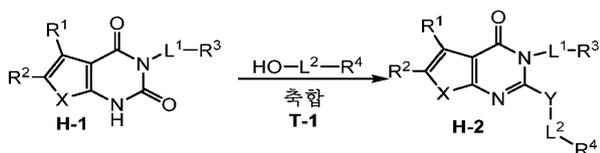
[0269] 일부 실시양태에서, 단계 S-7은 화학식 G-7의 화합물을 고리화시켜 화학식 G-8의 화합물을 형성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 염기가 고리화를 촉매하기 위해 첨가된다. 일부 실시양태에서, 염기는 Cs_2CO_3 이다. 일부 실시양태에서, 용매는 t-BuOH이다.

[0270] 일부 실시양태에서, 단계 S-8은 화학식 G-8의 화합물을 시약과 접촉시켜 화학식 G-9의 화합물을 형성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 시약은 $\text{HO-L}^2\text{-R}^4$ 이다. 일부 실시양태에서, $\text{L}^2\text{-R}^4$ 의 첨가는 추가의 시약의 사용을 통해 달성된다. 일부 실시양태에서, 추가의 시약은 디이소프로필 아조디카르복실레이트 및 트리페닐포스핀이다. 일부 실시양태에서, 용매는 THF이다.

[0271] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 화학식 G-9의 화합물이 1개 이상의 입체중심을 함유할 수 있으며 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물로서 존재할 수 있음을 인지할 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 또한, HPLC, 키랄 HPLC, 부분입체이성질체 염의 분별 결정화, 동역학적 효소적 분해 (예를 들어 진균-, 박테리아-, 또는 동물-유래 리파제 또는 에스테라제에 의함), 및 거울상이성질체풍부화 시약을 사용하는 공유 부분입체이성질체 유도체의 형성을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 이들 화합물의 입체이성질체풍부화 또는 입체이성질체순수한 이성질체를 수득하기 위해 이성질체의 분리에 대해 관련 기술분야에 공지된 많은 방법이 존재함을 인지할 것이다.

[0272] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화학식 II의 화합물은 일반적으로 하기 제시된 반응식 II에 따라 제조된다.

[0273] 반응식 II



[0274]

[0275] 상기 반응식 II에서, 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L^1 , L^2 , X, 및 Y는 상기에 정의되고 본원에 기재된 바와 같다.

[0276] 일부 실시양태에서, 화합물 H-1은 반응식 I의 화합물 G-8에 따라 제조된다. 일부 실시양태에서, 단계 T-1은 화학식 H-1의 화합물을 시약과 접촉시켜 화학식 H-2의 화합물을 형성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 시약은 $\text{HO-L}^2\text{-R}^4$ 이다. 일부 실시양태에서, $\text{L}^2\text{-R}^4$ 의 첨가는 추가의 시약의 사용을 통해 달성된다. 일부 실시양태에서, 추가의 시약은 디이소프로필 아조디카르복실레이트 및 트리페닐포스핀이다. 일부 실시양태에서, 용매는 THF이다.

[0277] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 화학식 H-2의 화합물이 1개 이상의 입체중심을 함유할 수 있으며 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물로서 존재할 수 있음을 인지할 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 또한, HPLC, 키랄 HPLC, 부분입체이성질체 염의 분별 결정화, 동역학적 효소적 분해 (예를 들어 진균-, 박테리아-, 또는 동물-유래 리파제 또는 에스테라제에 의함), 및 거울상이성질체풍부화 시약을 사용하는 공유 부분입체이성질체 유도체의 형성을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 이들 화합물의 입체이성질체풍부화 또는 입체이성질체순수한 이성질체를 수득하기 위해 이성질체의 분리에 대해 관련 기술분야에 공지된 많은 방법이 존재함을 인지할 것이다.

[0278] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 화합물에 존재하는 다양한 관능기 예컨대 지방족 기, 알콜, 카르복실산, 에스테르, 아마이드, 알데히드, 할로젠 및 니트릴이 환원, 산화, 에스테르화, 가수분해, 부분 산화, 부분 환원, 할로젠화, 탈수, 부분 수화, 및 수화를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 관련 기술분야에 널리 공지된 기술에 의해 상호전환될 수 있음을 인지할 것이다. 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 ["March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]. 이러한 상호전환은 상기 언급된 기술 중 1종 이상을 필요로 할 수 있으며, 본 발명의 화합물을 합성하는 특정 방법이 하기 예시에 기재되어 있다.

[0279] 5. 용도, 제제화 및 투여 및 제약상 허용되는 조성물

[0280] 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르 또는 에스테르의 염, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물 중 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 ACC를 측정가능하게 억제하기에 효과적인 정도이다. 특정 실시

양태에서, 본 발명의 조성물 중 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 ACC를 측정가능하게 억제하기에 효과적인 정도이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 이러한 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하기 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 환자에게 경구 투여하기 위해 제제화된다.

- [0281] 본원에 사용된 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.
- [0282] 용어 "제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클"은 그와 함께 제제화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비-독성 담체, 아주반트 또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클은 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0283] "제약상 허용되는 유도체"는 수용자에게 투여 시에 본 발명의 화합물 또는 그의 억제 활성 대사물 또는 잔류물을 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있는, 본 발명의 화합물의 임의의 비-독성 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 다른 유도체를 의미한다.
- [0284] 본원에 사용된 용어 "그의 억제 활성 대사물 또는 잔류물"은 그의 대사물 또는 잔류물이 또한 ACC의 억제제인 것을 의미한다.
- [0285] 본 발명의 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소로, 직장으로, 비강으로, 협측으로, 질로 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척추강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구로, 복강내로 또는 정맥내로 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사가 가능한 형태는 수성 또는 유질 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액과 같이 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균 고정 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다.
- [0286] 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 천연 제약상 허용되는 오일, 예컨대 올리브 오일 또는 피마자 오일, 특히 그의 폴리옥시에틸화 버전과 마찬가지로, 지방산, 예컨대 올레산 및 그의 글리세리드 유도체가 주사제의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은, 에멀전 및 현탁액을 포함한 제약상 허용되는 투여 형태의 제제화에 통상적으로 사용되는 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로스 또는 유사한 분산제를 또한 함유할 수 있다. 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈(Tween), 스펠(Span) 및 다른 유화제, 또는 제약상 허용되는 고체, 액체 또는 다른 투여 형태의 제조에 통상적으로 사용되는 생체이용률 증진제가 또한 제제화 목적을 위해 사용될 수 있다.
- [0287] 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 임의의 경구로 허용되는 투여 형태로 경구로 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우에, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 율활제, 예컨대 스테아르산마그네슘이 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태로의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구 사용을 위해 필요한 경우에, 활성 성분은 유화제 및 현탁화제와 조합된다. 원하는 경우에, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.
- [0288] 대안적으로, 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 직장 투여를 위한 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이며, 따라서 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제와, 작용제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0289] 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 또한, 특히 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환을 포함한 치료 표적이 국소 적용에 의해 용이하게 접근가능한 부위 또는 기관을 포함하는 경우에 국소로 투여될 수 있다. 각각의 이들 부위 또는 기관에 적합한 국소 제제는 용이하게 제조된다.

- [0290] 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌제 제제 (상기 참조) 또는 적합한 관장제 제제로 실시될 수 있다. 국소-경피 패치가 또한 사용될 수 있다.
- [0291] 국소 적용을 위해, 제공된 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 담체 중에 현탁 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제제화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 미네랄 오일, 액체 페트롤라툼, 백색 페트롤라툼, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 대안적으로, 제공된 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 중에 현탁 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제제화될 수 있다. 적합한 담체는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸 도데칸올, 벤질 알콜 및 물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0292] 안과용 용도를 위해, 제공된 제약상 허용되는 조성물은 보존제 예컨대 벤질알코늄 클로라이드와 함께 또는 상기 없이, 등장성인 pH 조정된 멸균 염수 중 마이크로화 현탁액으로서, 또는 바람직하게는 등장성인 pH 조정된 멸균 염수 중 용액으로서 제제화될 수 있다. 대안적으로, 안과용 용도를 위해, 제약상 허용되는 조성물은 연고로 예컨대 페트롤라툼 중에 제제화될 수 있다.
- [0293] 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 제제 기술분야에서 널리 공지된 기술에 따라 제조되며, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증진시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중 용액으로서 제조될 수 있다.
- [0294] 가장 바람직하게는, 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 경구 투여를 위해 제제화된다. 이러한 제제는 음식물과 함께 또는 음식물 없이 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 음식물 없이 투여된다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 음식물과 함께 투여된다.
- [0295] 조성물을 단일 투여 형태로 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 발명의 화합물의 양은, 치료되는 숙주, 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 제공된 조성물은, 이들 조성물을 투여받는 환자에게 0.01 - 100 mg/kg 체중/일의 억제제의 투여량이 투여될 수 있도록 제제화되어야 한다.
- [0296] 또한, 임의의 특정한 환자에 대한 구체적 투여량 및 치료 요법은 사용되는 구체적 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합물, 및 치료 의사의 판단 및 치료될 특정한 질환의 중증도를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것임이 이해되어야 한다. 조성물 중 본 발명의 화합물의 양은 또한 조성물 중 특정한 화합물에 따라 달라질 것이다.
- [0297] 화합물의 용도 및 그의 조성물
- [0298] 제약 용도
- [0299] 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC)는 말로닐-CoA를 형성하는 아세틸-CoA의 ATP-의존성 카르복실화를 촉매한다. 비오틴 카르복실라제 (BC) 반응 및 카르복실트랜스퍼라제 (CT) 반응인 2개의 반쪽 반응으로 진행되는 이러한 반응은, 지방산 (FA) 생합성에서의 제1 수행 단계며, 경로에 대한 속도-제한 반응이다. FA 생합성에서의 기질로서의 역할 이외에도, ACC-촉매된 반응의 산물인 말로닐-CoA는 또한 카르니틴 팔미토일트랜스퍼라제 I (CPT-I)의 알로스테릭 억제를 통해 미토콘드리아 FA 흡수를 제어함에 있어서 중요한 조절 역할을 하며, 상기 효소는 미토콘드리아 FA 산화에서의 제1 수행 단계를 촉매한다. 따라서, 말로닐-CoA는, 예를 들어 운동 동안, 동물에서의 식이 변화 및 변경된 영양 요건에 반응하여 FA 생산 및 이용의 제어에 대한 주요 대사 신호이며, 따라서 간 및 골격근에서 탄수화물과 지방 이용 사이의 스위치를 제어함에 있어서 주요 역할을 한다 (Harwood, 2005).
- [0300] 포유동물에서, ACC는, 지질생성 조직 (간, 지방)에 존재하는 ACC1 및 산화성 조직 (간, 심장, 골격근)에 존재하는 ACC2인 2종의 조직-특이적 동종효소로서 존재한다. ACC1 및 ACC2는 개별 유전자에 의해 코딩되고, 별개의 세포 분포를 나타내고, ACC2를 미토콘드리아 막으로 유도하는 ACC2의 N-말단에서의 연장을 제외하고는, 75%의 전체 아미노산 서열 동일성을 공유한다. 이러한 표적화 서열이 없는 ACC1은 세포질에 국한된다. 지방산을 합성하는 것에 대해 제한된 능력을 갖는 심장 및 골격근에서, ACC2에 의해 형성된 말로닐-CoA는 FA 산화를 조절하도록 기능한다. 간에서, ACC1의 작용을 통해 세포질에서 형성된 말로닐-CoA는 FA 합성 및 신장에 이용되어 트리글리세리드 형성 및 VLDL 생산으로 이어지는 반면에, ACC2에 의해 미토콘드리아 표면에서 형성된 말로닐-CoA는 FA 산화를 조절하도록 작용한다 (Tong and Harwood, *J. Cellular Biochem.* 99: 1476, 2006). 말로닐-CoA의 이러한 구획화는 합성 근접성 (Abu-Elheiga et al., *PNAS (USA)* 102: 12011, 2005) 및 말로닐-CoA 데카

르복실라제의 신속 작용 (Cheng et al., J. Med. Chem. 49:1517, 2006)의 조합을 유발한다.

- [0301] ACC1 및 ACC2의 효소적 활성의 동시 억제는 지질생성 조직 (예를 들어 간 & 지방)에서 신생 FA 생산을 억제하는 동시에 산화성 조직 (예를 들어 간 & 골격근)에서 FA 산화를 자극하는 능력을 제공하며, 따라서, 협동적 방식으로 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성 및 대사 증후군과 연관된 다수의 심혈관 위험 인자에 유리하게 영향을 미치는 매력적인 양식을 제공한다.
- [0302] 여러 계열의 증거가, 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성 및 대사 증후군을 치료하기 위한 중요한 치료 표적으로서의 ACC 활성의 직접 억제의 개념을 강하게 지지하고 있다.
- [0303] 아부-엘헤이가(Abu-Elheiga) 등 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:10207-10212, 2003)은, ACC2 녹-아웃 마우스가 감소된 골격 및 심장 근육 말로닐-CoA, 증가된 근육 FA 산화, 감소된 간 지방, 감소된 전체 체지방, 증가된 에너지 소비량의 지표인 상승된 골격근 언커플링 단백질-3 (UCP3), 감소된 체중, 감소된 혈장 유리 FA, 감소된 혈장 글루코스, 및 감소된 조직 글리코젠을 나타내며, 식이-유발 당뇨병 및 비만으로부터 보호함을 입증하였다.
- [0304] 새비지(Savage) 등 (J. Clin. Invest. 116: 817, 2006)은, ACC1 및 ACC2 안티센스 올리고뉴클레오티드를 사용하여, 단리된 래트 간세포 고지방 식이가 제공된 래트에서의 FA 산화의 자극, 간 트리글리세리드의 저하, 인슐린 감수성의 개선, 간 글루코스 생산의 감소, 및 고지방-제공 래트에서의 UCP1 mRNA의 증가를 입증하였다. 이들 효과는 ACC1 또는 ACC2 발현 단독을 억제한 경우보다 ACC1 및 ACC2 발현 둘 다를 억제한 경우에 더 컸다.
- [0305] 하우드(Harwood) 등 (J. Biol. Chem. 278: 37099, 2003)]은, 피루베이트 카르복실라제 또는 프로피오닐-CoA 카르복실라제를 억제하지 않으면서 래트, 마우스, 원숭이 및 인간으로부터 단리된 ACC1 및 ACC2를 동등하게 억제 (IC₅₀ = ~60 nM)하는 동종효소-비선택적 ACC 억제제인 CP-640186이, 콜레스테롤 합성에 영향을 미치지 않으면서 Hep-G2 세포에서 FA 합성, 트리글리세리드 합성 및 분비를 감소시켰으며, apoA1 분비에 영향을 미치지 않으면서 apoB 분비를 감소시켰음을 입증하였다. CP-640186은 또한, C2C12 세포 및 래트 근육 슬라이스에서 FA 산화를 자극하고, Hep-G2 세포에서 CPT-I 활성을 증가시켰다. 실험 동물에서, CP-640186은 섭식 및 공복 상태 둘 다에서 지질생성 및 산화성 조직 둘 다에서 말로닐-CoA 농도를 급격하게 감소시키고, 간 미 지방 조직 FA 합성을 감소시키고, 전신 FA 산화를 증가시켰다. CP-640186으로 3주 동안 치료된 수크로스-공급된 래트에서, CP-640186은 간, 근육 및 지방 트리글리세리드를 시간- 및 용량-의존적으로 감소시키고, 체지방 체질량을 감소시키지 않는 선택적 지방 감소로 인해 체중을 감소시키고, 렙틴 수준을 감소시키고, 혈장 글루코스 수준을 변화시키지 않으면서 고수크로스 식이에 의해 유발된 고인슐린혈증을 감소시키고, 인슐린 감수성을 개선시켰다.
- [0306] 사하(Saha) 등 (Diabetes 55:A288, 2006)은 화합물 투여 30분 내에 CP-640186에 의한 인슐린-저항성 래트 근육 조직에서 인슐린 감수성의 자극을 입증하였으며, 푸러러(Furler) 등에 의한 연구 (Diabetes 55:A333, 2006)는 이중 트레이서 분석을 사용하여 래트의 CP-640186로의 긴급 (46분) 치료가 글루코스 클리어런스를 감소시키지 않으면서 FA 클리어런스를 자극하였음을 제시하였다.
- [0307] ACC는 지방산 합성에서의 속도-제한 효소이며, 그의 산물인 말로닐 CoA는 지방산 산화의 중요한 조절체로서 기능한다. 따라서, ACC 억제제는 신생 지질 합성을 감소시키면서도, 기존 지방의 산화를 촉진한다. 지질 대사에 대한 이러한 이중 효과는 ACC 억제제가 다른 메카니즘보다 과도한 지방을 감소시킴에 있어서 실질적으로 더 효과적일 것이라는 가능성을 상승시킨다. 게다가, ACC 억제제는 다제약요법이 필요 없는 전신 및 조직-특이적 지방 질량 감소의 결과로서, 인슐린 감수성, 혈장 및 조직 트리글리세리드, 및 공복 혈장 글루코스에 영향을 미칠 것이다.
- [0308] ACC 억제제는 단지 말초 구획에서 간 및 근육에 접근할 필요가 있다. CNS를 회피하는 것은 CNS 수용체를 표적화하는 후기 비만 프로그램과 연관된 많은 부작용을 해결할 것이다. ACC 억제제는 또한 기존 대사 질환 작용제에 대해 우월한 안전성 프로파일을 가질 것으로 예상된다. 예를 들어, ACC 억제제는, 인슐린 모방체, 인슐린 분비촉진제, 및 인슐린 열화 억제제에 의해 종종 보여진 바와 같이 생명-위협 저혈당증을 촉발할 가능성이 없다. 또한, ACC 억제제는 전신 지방 질량을 감소시킬 것이기 때문에, 이들은 전신 지방 질량을 그의 작용 메카니즘의 일부로서 증가시키는 글리타존보다 우월할 것이다.
- [0309] 상당한 체중 감소를 유발하고 다른 대사 중점을 개선시키는 말초 작용제는, 새로운 비만 작용제에 대한 미국 FDA 승인 요건 내에서 매우 적합하다. 그러나, 비만에 대한 승인에 대해 계속 5-7년 내에 계속 도전하면, ACC 억제제는 가족성 복합 고지혈증 및 비-알콜성 지방간염 (NASH)에 대해 승인될 수 있다. 현재 시판 ACC 억제제는 존재하지 않으므로, 동종효소-비선택적 ACC 억제제는 비만 및 대사 증후군을 치료하기 위한 혁신 요법을 제

시할 것이다.

- [0310] ACC의 억제제 또는 비만 또는 대사 증후군에 대한 치료로서의 제공된 화합물의 활성은 시험관내 또는 생체내 결정될 수 있다. 본 발명의 화합물의 효능의 생체내 평가는 비만 또는 대사 증후군의 동물 모델, 예를 들어 설치류 또는 영장류 모델을 사용하여 이루어질 수 있다. 세포-기반 검정은, 예를 들어 ACC를 발현하는 조직으로부터 단리된 세포주를 사용하여 수행될 수 있다. 추가로, 생화학적 또는 메카니즘-기반 검정은, 예를 들어 정제된 단백질을 사용하는 전사 검정, 노던 블롯, RT-PCR 등이 수행될 수 있다. 시험관내 검정은 세포 형태, 단백질 발현, 및/또는 세포독성, 효소 억제 활성, 및/또는 세포의 본 발명의 화합물로의 처리의 후속 기능적 결과를 결정하는 검정을 포함한다. 대안적인 시험관내 검정은 세포 내에서 단백질 또는 핵산 분자에 결합하는 것에 대한 억제제의 능력을 정량화한다. 억제제 결합은, 결합 전에 억제제를 방사성표지하고, 억제제/표적 분자 복합체를 단리하고, 결합된 방사성표지의 양을 결정함으로써 측정될 수 있다. 대안적으로, 억제제 결합은, 새로운 억제제를 기지의 방사성리간드에 결합된 정제된 단백질 또는 핵산과 함께 인큐베이션하는 경쟁 실험을 실행함으로써 결정될 수 있다. ACC의 억제제로서 본 발명에 사용되는 화합물을 분석하기 위한 상세한 조건은 하기 실시예에 제시되어 있다. 상기 언급된 검정은 예시적이며, 본 발명의 범주를 제한하도록 의도된 것은 아니다. 숙련된 진료의는 동일한 결과를 수득하는 동등한 검정을 개발하기 위해 통상적인 검정으로 변형될 수 있음을 인지할 수 있다.
- [0311] 본원에 사용된 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애 또는 그의 1종 이상의 증상을 역전시키거나, 완화시키거나, 그의 발병을 지연시키거나, 또는 그의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 1종 이상의 증상이 발생한 후에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 증상의 발병 전에 (예를 들어, 증상의 병력에 비추어 및/또는 유전적 또는 다른 감수성 인자에 비추어) 걸리기 쉬운 개체에게 투여될 수 있다. 치료는 또한, 예를 들어 그의 재발을 방지 또는 지연시키기 위해, 증상이 해결된 후에 계속될 수 있다.
- [0312] 제공된 화합물 또는 그의 조성물은, 대사 장애 또는 상태, 암, 박테리아 감염, 진균 감염, 기생충 감염 (예를 들어 말라리아), 자가면역 장애, 신경변성 또는 신경계 장애, 정신분열증, 골-관련 장애, 간 질환 또는 심장 장애를 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다.
- [0313] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 ACC와 연관된 질환을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다 (Tong et al. "Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery" Cell and Molecular Life Sciences (2005) 62, 1784-1803).
- [0314] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 대사 장애, 질환 또는 상태를 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대사 장애는 비만, 대사 증후군, 제1형 당뇨병 (인슐린-의존성 당뇨병, IDDM) 및 제2형 당뇨병 (비-인슐린-의존성 당뇨병, NIDDM)을 포함한 당뇨병 또는 당뇨병-관련 장애, 글루코스 내성 장애, 인슐린 저항성, 고혈당증, 아테롬성동맥경화증, 관상동맥 심장 질환, 졸중, 말초 혈관 질환, 신병증, 고혈압, 신경병증 및 신병증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 당뇨병성 합병증; 대사 증후군, 이상지혈증, 고혈압, 인슐린 저항성, 당뇨병 (제1형 및 제2형 당뇨병 포함), 관상 동맥 질환, 및 심부전을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 비만 동반이환이다. 일부 실시양태에서, 대사 장애, 질환 또는 상태는 비-알콜성 지방간 질환 또는 간 인슐린 저항성이다.
- [0315] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 1종 이상의 제약 작용제와 함께 투여하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 대사 장애, 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 적합한 제약 작용제는 항비만제 (식욕 억제제 포함), 항당뇨병제, 항고혈당제, 지질 강하제, 및 항고혈압제를 포함한다.
- [0316] 제공된 화합물 또는 그의 조성물과 함께 사용될 수 있는 적합한 지질 저하제는 담즙산 격리제, HMG-CoA 리덕타제 억제제, HMG-CoA 신타제 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 아실 조효소 A-콜레스테롤 아실 트랜스퍼라제 (ACAT) 억제제, CETP 억제제, 스쿠알렌 신테타제 억제제, PPAR-알파 효능제, FXR 수용체 조절제, LXR 수용체 조절제, 지단백질 합성 억제제, 레닌-안지오텐신 시스템 억제제, PPAR-델타 부분 효능제, 담즙산 재흡수 억제제, PPAR-감마 효능제, 트리글리세리드 합성 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 수송 억제제, 전사 조절제, 스쿠알렌 에폭시다제 억제제, 저밀도 지단백질 수용체 유도제, 혈소판 응집 억제제, 5-LO 또는 FLAP 억제제, 니아신,

및 니아신-결합 크로뎀을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0317] 제공된 화합물 또는 그의 조성물과 함께 사용될 수 있는 적합한 항고혈압제는 이노제, 베타-아드레날린성 차단제, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 중성 엔도펩티다제 억제제, 엔도텔린 길항제, 혈관 확장제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 알파/베타 아드레날린성 차단제, 알파 1 차단제, 알파 2 효능제, 알도스테론 억제제, 미네랄코르티코이드 수용체 억제제, 레닌 억제제, 및 안지오프이에탄 2 결합제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0318] 제공된 화합물 또는 그의 조성물과 함께 사용될 수 있는 적합한 항당뇨병제는 다른 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC) 억제제, DGAT-1 억제제, AZD7687, LCQ908, DGAT-2 억제제, 모노아실글리세롤 0-아실트랜스퍼라제 억제제, PDE-10 억제제, AMPK 활성화제, 솔포닐우레아 (예를 들어 아세토헥사미드, 클로르프로파미드, 다이아비네스, 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리부리드, 불리미피리드, 글리클라지드, 글리켄티드, 글리퀴돈, 글리솔라미드, 톨라자미드, 톨부타미드), 메글리타니드, 알파-아밀라제 억제제 (예를 들어 텐다미스타트, 트레아스타틴, AL-3688), 알파-글루코시드 히드롤라제 억제제 (예를 들어 아카르보스), 알파-글루코시다제 억제제 (예를 들어 아디포신, 카미글리보스, 에미글리테이트, 미글리톨, 보글리보스, 프라디미신-Q, 사르보스타틴), PPAR-감마 효능제 (예를 들어 발라글리타존, 시글리타존, 다르글리타존, 엔글리타존, 이사글리타존, 피오글리타존, 로시글리타존, 트로글리타존), PPAR-알파/감마 효능제 (예를 들어 CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, SB-219994), 비구아니드 (예를 들어 메트포르민, 부포르민), GLP-1 조정제 (엑센딘-3, 엑센딘-4), 리라글루티드, 알비글루티드, 엑세나티드 (바이에타), 타스포글루티드, 락시세나티드, 둘라글루티드, 세마글루티드, N,N-9924, TTP-054, PTP-1B 억제제 (트로두스케민, 히르티오살 추출물), SIRT-1 억제제 (예를 들어 레스베라트롤, GSK2245840, GSK184072), DPP-IV 억제제 (예를 들어 시타글립틴, 빌다글립틴, 알로글립틴, 두토글립틴, 리나글립틴, 삭사글립틴), 인슐린 분비촉진제, 지방산 산화 억제제, A2 길항제, JNK 억제제, 글루코키나제 활성화제 (예를 들어 TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658, GKM-001), 인슐린, 인슐린 모방체, 글리코겐 포스포릴라제 억제제 (예를 들어 GSK1362885), VPAC2 수용체 효능제, SGLT2 억제제 (다파글리플로진, 카나글리플로진, BI-10733, 토포글리플로진, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626, LX4211), 글루카곤 수용체 조정제, GPR119 조정제 (예를 들어 MBX-2982, GSK1292263, APD597, PSN821), FGF21 유도체, TGR5 (GPBAR1) 수용체 효능제 (예를 들어 INT777), GPR40 효능제 (예를 들어 TAK-875), GPR120 효능제, 니코틴산 수용체 (HM74A) 활성화제, SGLT1 억제제 (예를 들어 GSK1614235), 카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라제 효소 억제제, 프룩토스 1,6-디포스파타제 억제제, 알도스 리덕타제 억제제, 미네랄코르티코이드 수용체 억제제, TORC2 억제제, CCR2 억제제, CCR5 억제제, PKC (예를 들어 PKC-알파, PKC-베타, PKC-감마) 억제제, 지방산 신타타제 억제제, 세린 팔미토일 트랜스퍼라제 억제제, GPR81 조정제, GPR39 조정제, GPR43 조정제, GPR41 조정제, GPR105 조정제, Kv1.3 억제제, 레티놀 결합 단백질 4 억제제, 글루코코르티코이드 수용체 조정제, 소마토스타틴 수용체 (예를 들어 SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5) 억제제, PDHK2 억제제, PDHK4 억제제, MAP4K4 억제제, IL1-베타 조정제, 및 RXR-알파 조정제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0319] 적합한 항비만제는 11-베타-히드록시스테로이드 데히드로게나제 1 억제제, 스테아로일-CoA 태세투라제 (SCD-1) 억제제, MCR-4 효능제, CCK-A 효능제, 모노아민 재흡수 억제제 (예를 들어 시부트라민), 교감신경흥분제, 베타-3-아드레날린성 수용체 효능제, 도파민 수용체 효능제 (예를 들어 브로모크립틴), 멜라닌세포-자극 호르몬 및 그의 유사체, 5-HT_{2C} 효능제 (예를 들어 로르카세린 / 벨비크), 멜라닌 농축 호르몬 길항제, 랩틴, 랩틴 유사체, 랩틴 효능제, 갈라닌 길항제, 리파제 억제제 (예를 들어 테트라히드로립스타틴 / 오를리스타트), 식욕감퇴제 (예를 들어 뱀베신 효능제), NPY 길항제 (예를 들어 벨네페리트), PYY₃₋₃₆ (및 그의 유사체), BRS3 조정제, 오피오이드 수용체 혼합 길항제, 감상선호르몬모방제, 데히드로에피안드로스테론, 글루코코르티코이드 효능제 또는 길항제, 오렉신 길항제, GLP-1 효능제, 섬모 신경영양 인자 (예를 들어 악소킨), 인간 아구티-관련 단백질 (AGRP) 억제제, H3 길항제 또는 역 효능제, 뉴로메딘 U 효능제, MTP/ApoB 억제제 (예를 들어 장-선택적 MTP 억제제 예컨대 디틀로타피드, JTT130, 우시스타피드(Usistapide), SLX4090), MetAp2 억제제 (예를 들어 ZGN-433), 글루카곤, GIP, 및 GLP1 수용체 중 2종 이상에서 혼합된 조정 활성을 갖는 작용제 (예를 들어 MAR-701, ZP2929), 노르에피네프린 재흡수 억제제, 오피오이드 길항제 (예를 들어 날트렉손), CB1 수용체 길항제 또는 역 효능제, 그렐린 효능제 또는 길항제, 옥신토모듈린 및 그의 유사체, 모노아민 흡수 억제제 (예를 들어 테소펜신), 및 조합 작용제 (예를 들어 부프로프리온 플러스 조나사미드 (엠펙틱(Empatic)), 프람린티드 플러스 메트레랩틴, 부프로프리온 플러스 날트렉손 (콘트라브(Contrave)), 펜테르민 플러스 토피라메이트 (큐시미아)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0320] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물과 조합되어 사용되는 항비만제는 장-선택적 MTP 억제제

(예를 들어 디를로타피드, 미트라타피드, 임플리타피드, R56918), CCK-A 효능제, 5-HT_{2c} 효능제 (예를 들어 로르카세린 / 벨비크), MCR4 효능제, 리파제 억제제 (예를 들어 세틸리스트아트), PYY₃₋₃₆ (그의 유사체 및 PEG화 유사체 포함), 오피오이드 길항제 (예를 들어 날트렉손), 올레오일 에스트론, 오비네피티드, 프람린티드, 테소펜신, 랩틴, 브로모크립틴, 오를리스트아트, AOD-9604, 및 시부트라민으로부터 선택된다.

[0321] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, LKB1 또는 Kras 연관 질환을 치료하거나 또는 그의 증증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, LKB1 또는 Kras 연관 질환은 간세포성 암종, LKB1 돌연변이체 암, LKB1 이형접합성 상실 (LOH) 유도 암, Kras 돌연변이체 암, 포이즈-에거스 증후군 (PJS), 코우덴병 (CD), 및 결절성 경화증 (TS)으로부터 선택된다 (Makowski et al. "Role of LKB1 in Lung Cancer Development" *British Journal of Cancer* (2008) 99, 683-688). 일부 실시양태에서, LKB1 또는 Kras 연관 질환은 Kras 양성/LKB1 결핍 폐 종양이다.

[0322] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 암을 치료하거나 또는 그의 증증도를 경감시키거나, 또는 암세포의 성장을 억제하거나 또는 암 세포에서의 아포토시스를 유도하기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다 (Wang et al. "Acetyl-CoA Carboxylase- α Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis" *Biochem Biophys Res Commun.* (2009) 385(3), 302-306; Chajes et al. "Acetyl-CoA Carboxylase α Is Essential to Breast Cancer Cell Survival" *Cancer Res.* (2006) 66, 5287-5294; Beckers et al. "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells" *Cancer Res.* (2007) 8180-8187; Brusselmans et al. "RNA Interference-Mediated Silencing of the Acetyl-CoA-Carboxylase- α Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of Prostate Cancer Cells" *Cancer Res.* (2005) 65, 6719-6725; Brunet et al. "BRCA1 and Acetyl-CoA Carboxylase: The Metabolic Syndrome of Breast Cancer" *Molecular Carcinogenesis* (2008) 47, 157-163; Cairns et al. "Regulation of Cancer Cell Metabolism" (2011) 11, 85-95; Chiaradonna et al. "From Cancer Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets" *Biotechnology Advances* (2012) 30, 30-51).

[0323] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 흑색종을 치료하거나 또는 그의 증증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 활성화된 MAPK 경로를 보유하는 흑색종이다 (Petti et al. "AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway" *Melanoma Research* (2012) 22, 341-350).

[0324] 제공된 화합물은, 종양 억제 단백질 BRCA1이 ACC의 불활성 형태에 결합하고 안정화시키며, 그에 따라 신생 지질 합성을 상향조절하여, 암 세포 증식을 유발하기 때문에, 삼중 음성 유방암에서 특별히 유용하다 (Brunet et al. "BRCA1 and acetyl-CoA carboxylase: the metabolic syndrome of breast cancer" *Mol. Carcinog.* (2008) 47(2), 157-163).

[0325] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 지방육종을 치료하거나 또는 그의 증증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 지방육종은 성장을 위해 신생 장쇄 지방산 합성에 의존하는 것으로 제시된 바 있으며, 소라펜 A에 의한 ACC의 억제는 지질생성 뿐만 아니라 종양 세포 성장을 억제하였다 (Olsen et al. "Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma" *International J. of Oncology* (2010) 36, 1309-1314).

[0326] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 간 질환을 치료하거나 또는 그의 증증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 간 질환은 C형 간염, 간세포성 암종, 가족성 복합 고지혈증 및 비-알콜성 지방간염 (NASH), 간암, 담관암종, 혈관육종, 혈관육종, 및 진행성 가족성 간내 담즙정체로부터 선택된다.

[0327] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 박테리아 감염을 치료하거나 또는 그의 증증도를 경감시키거나 또는 박테리아의 성장을 억제하기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다.

[0328] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 진균 감염을 치료하거나 또는 그의 증증도를 경감시키거나 또는 진균 세포의 성장을 억제하기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다 (Shen et al. "A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A, a Macrocyclic Polyketide Natural Product" *Molecular Cell* (2004) 16, 881-

891).

- [0329] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 2 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 MIC에서 1종 이상의 진균 종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 2 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 농도에서 *씨. 알비칸스*, *씨. 크루세이*(*C. krusei*) 및 *씨. 파라프실로시스*(*C. parapsilosis*) 중 적어도 1종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 농도에서 *씨. 알비칸스*, *씨. 크루세이* 및 *씨. 파라프실로시스* 중 적어도 1종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 2 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 농도에서 *씨. 알비칸스*, *씨. 크루세이* 및 *씨. 파라프실로시스* 중 적어도 2종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 농도에서 *씨. 알비칸스*, *씨. 크루세이* 및 *씨. 파라프실로시스* 중 적어도 2종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 2 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 농도에서 각각의 *씨. 알비칸스*, *씨. 크루세이* 및 *씨. 파라프실로시스*를 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 농도에서 각각의 *씨. 알비칸스*, *씨. 크루세이* 및 *씨. 파라프실로시스*를 억제한다.
- [0330] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 2 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 농도에서 보트리티스 시네레아(*Botrytis cinerea*), 콜레토티리쿰 그라미니콜라(*Collectotrichum graminicola*), 디플로디아 마이디스(*Diplodia maydis*), 푸사리움 모닐리포르메(*Fusarium moniliforme*), 푸사리움 비르굴리포르메(*Fusarium virguliforme*), 피토프토라 카프시시(*Phytophthora capsici*), 리족토니아 솔라니(*Rhizoctonia solani*) 및 세프토리아(*Septoria*) 중 적어도 1종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 1 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 농도에서 보트리티스 시네레아, 콜레토티리쿰 그라미니콜라, 디플로디아 마이디스, 푸사리움 모닐리포르메, 푸사리움 비르굴리포르메, 피토프토라 카프시시, 리족토니아 솔라니 및 세프토리아 중 적어도 1종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 2 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 농도에서 보트리티스 시네레아, 콜레토티리쿰 그라미니콜라, 디플로디아 마이디스, 푸사리움 모닐리포르메, 푸사리움 비르굴리포르메, 피토프토라 카프시시, 리족토니아 솔라니 및 세프토리아 중 적어도 2종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 농도에서 보트리티스 시네레아, 콜레토티리쿰 그라미니콜라, 디플로디아 마이디스, 푸사리움 모닐리포르메, 푸사리움 비르굴리포르메, 피토프토라 카프시시, 리족토니아 솔라니 및 세프토리아 중 적어도 2종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 2 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 농도에서 보트리티스 시네레아, 콜레토티리쿰 그라미니콜라, 디플로디아 마이디스, 푸사리움 모닐리포르메, 푸사리움 비르굴리포르메, 피토프토라 카프시시, 리족토니아 솔라니 및 세프토리아 중 적어도 3종을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 농도에서 보트리티스 시네레아, 콜레토티리쿰 그라미니콜라, 디플로디아 마이디스, 푸사리움 모닐리포르메, 푸사리움 비르굴리포르메, 피토프토라 카프시시, 리족토니아 솔라니 및 세프토리아 중 적어도 3종을 억제한다.
- [0331] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 박테리아 감염을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다 (Tong, L. et al. *J. Cell. Biochem.* (2006) 99, 1476-1488).
- [0332] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 바이러스 감염을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다 (Munger et al. *Nat. Biotechnol.* (2008) 26, 1179-1186). 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 C형 간염이다.
- [0333] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 신경계 질환을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다 (Henderson et al. *Neurotherapeutics* (2008) 5, 470-480; Costantini et al. *Neurosci.* (2008) 9 Suppl. 2:S16; Baranano et al. *Curr. Treat. Opin. Neurol.* (2008) 10, 410-419).
- [0334] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 기생충 감염을 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키거나 또는 기생충의 성장을 억제하기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다 (예를 들어 말라리아 및 톡소플라스마: Gornicki et al. "Apicoplast fatty acid biosynthesis as a target for medical intervention in apicomplexan parasites" *International Journal of Parasitology* (2003) 33, 885-896; Zuther et al. "Growth of *Toxoplasma gondii* is inhibited by aryloxyphenoxypropionate herbicides targeting acetyl-CoA carboxylase" *PNAS* (1999) 96 (23) 13387-13392).
- [0335] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 심장 장애를 치료하거나 또는 그의 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 심장 장애는 심장 비대이다. 일부 실시양태에서, ACC 억제를 통해 증가된 지방산 산화로부터 유발된 심장

보호 메카니즘에 의해 심장 장애가 치료되거나 또는 그의 증중도가 경감된다 (Kolwicz et al. "Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2 (ACC2) prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy" *Circ. Res.* (2012); DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268128).

- [0336] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 본 발명의 방법에 따라, 제조제로서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 식물을 본 발명의 화합물로 처리하는 것을 포함하는, 식물의 성장 또는 생존율을 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 ACC를 억제함으로써 식물의 성장 또는 생존율을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 제공된 화합물 또는 조성물을 사용하여 식물에서 지방산 생산을 억제하거나 또는 지방산 산화를 증가시키는 것을 포함한다.
- [0337] 필요한 정확한 양은 대상체의 종, 연령 및 일반적 조건, 감염의 증중도, 특정한 작용제, 그의 투여 방식 등에 따라 대상체마다 달라질 것이다. 본 발명의 제공된 화합물 또는 조성물은 바람직하게는 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화된다. 본원에 사용된 표현 "투여 단위 형태"는 치료될 환자에 적절한 작용제의 물리적 이산 단위를 지칭한다. 그러나, 본 발명의 제공된 화합물 또는 조성물의 전체 1일 용법은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 담당 의사에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다. 임의의 특정한 환자 또는 유기체에 대한 구체적 유효 용량 수준은 치료될 장애 및 장애의 증중도; 사용되는 구체적 화합물의 활성; 사용되는 구체적 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이; 사용되는 구체적 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 속도; 치료 지속기간; 사용되는 구체적 화합물과 조합 또는 병용되어 사용되는 약물, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 기타 인자를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0338] 본 발명의 제약상 허용되는 조성물은 치료될 감염의 증중도에 따라, 인간 및 다른 동물에게 경구로, 직장으로, 비경구로, 수조내로, 질내로, 복강내로, 국소로 (분말, 연고, 또는 점적체에 의한 것으로서), 협측으로, 경구 또는 비강 스프레이 등으로서 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 제공된 화합물은 목적하는 치료 효과를 획득하기 위해, 1일당 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 대상체 체중의 투여량 수준으로, 1일 1회 이상 경구로 또는 비경구로 투여될 수 있다.
- [0339] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 활성 화합물 이외에도, 액체 투여 형태는 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제 예컨대 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 아주반트 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 및 피프제를 또한 포함할 수 있다.
- [0340] 주사가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가능한 수성 또는 유질 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술분야에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액과 같이 비독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 추가로, 지방산 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용된다.
- [0341] 주사가능한 제제는, 예를 들어 박테리아-잔류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능한 매질 중에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.
- [0342] 제공된 화합물의 효과를 연장하기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터의 화합물의 흡수를 저속화시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이때, 화합물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 달라지며, 이는 또한 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여되는 화합물 형태의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다. 주사가능한 데포 형태는 생분해성 중합체 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드 중 화합물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물 대 중합체의 비 및 사용되는 특정한 중합체의 성질에 따라, 화합물 방출의 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 주사가능한 데포 제제는 또한 화합물을 신체 조직과 상용성인 리포

숨 또는 마이크로에멀전 중에 포획함으로써 제조된다.

- [0343] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 바람직하게는, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이며, 따라서 따라서 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와, 본 발명의 화합물을 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다.
- [0344] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말, 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 적어도 1종의 불활성 제약상 허용되는 부형제 또는 담체 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산, b) 결합제 예컨대 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스, 및 아카시아, c) 합습제 예컨대 글리세롤, d) 붕해제 예컨대 한천--한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제 예컨대 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제 예컨대 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제 예컨대 카울린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 완충제를 또한 포함할 수 있다.
- [0345] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한, 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연결 및 경질-충진 젤라틴 캡슐 내의 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셸 예컨대 장용 코팅 및 제약 제제화 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 갖도록 제조될 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 함유할 수 있으며, 또한 활성 성분(들)을 단독으로 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분에서 임의로 지연된 방식으로, 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한, 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연결 및 경질-충진 젤라틴 캡슐 내의 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0346] 제공된 화합물은 또한 상기 언급된 바와 같은 1종 이상의 부형제를 갖는 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셸 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅, 및 제약 제제화 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 갖도록 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 적어도 1종의 불활성 희석제 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는 통상적인 실시와 마찬가지로, 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들어 윤활제 및 다른 정제화 보조제 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미세결정질 셀룰로스를 또한 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 완충제를 또한 포함할 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 함유할 수 있으며, 또한 활성 성분(들)을 단독으로 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분에서, 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.
- [0347] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 필요할 수 있는 경우에, 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체, 및 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 안과용 제제, 점이제 및 점안제는 또한 본 발명의 범주 내인 것으로 고려된다. 추가로, 본 발명은 화합물의 신체로의 제어 전달을 제공하는 부가된 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적절한 매질 중에 용해 또는 분배함으로써 제조될 수 있다. 흡수 증진제가 또한 피부를 가로지르는 화합물의 유통을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 속도는, 속도 제어 막을 제공하거나 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔 중에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.
- [0348] 한 실시양태에 따르면, 본 발명은 생물학적 샘플을 제공된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 생물학적 샘플에서 ACC를 억제하는 방법에 관한 것이다.
- [0349] 특정 실시양태에서, 본 발명은 제공된 화합물을 갖는 접촉 상기 생물학적 샘플의 단계 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 포함하는 생물학적 샘플에서 지방산 수준을 변조하는 방법에 관한 것이다.
- [0350] 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플"은, 비제한적으로 세포 배양물 또는 그의 추출물; 포유동물로부터 수득된 생검 물질 또는 그의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 분변, 정액, 눈물 또는 다른 체액 또는 그의 추출물을 포함한다.
- [0351] 생물학적 샘플에서의 효소의 억제는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 목적에 유용하다. 이러한 목적의 예는 생물학적 검정, 유전자 발현 연구 및 생물학적 표적 확인을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0352] 본 발명의 또 다른 실시양태는 환자에게, 제공된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 ACC를 억제하는 방법에 관한 것이다.
- [0353] 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 환자에게, 제공된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 지방산 생산을 억제하거나, 지방산 산화를 자극하거나, 또는 이들 둘 다를 행하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에 따르면, 본 발명은 환자에게, 제공된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 비만의 감소 또는 대사 증후군의 증상의 완화로 이어지는, 상기 환자에서 지방산 생산을 억제하거나, 지방산 산화를 자극하거나, 또는 이들 둘 다를 행하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시양태에서, 본 발명은, ACC에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 ACC에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 장애는 본원에 상세하게 기재되어 있다.
- [0354] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 비만 또는 또 다른 대사 장애를 치료하는 방법에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 포유동물에서 비만 또는 다른 대사 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 포유동물은 인간 환자이다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 인간 환자에서 비만 또는 다른 대사 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0355] 일부 실시양태에서, 본 발명은 비만 또는 또 다른 대사 장애를 갖는 환자에게, 제공된 화합물 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 비만 또는 또 다른 대사 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 비만 또는 또 다른 대사 장애를 치료하는 방법은 포유동물에게, 제공된 화합물 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 포유동물은 인간이다. 일부 실시양태에서, 대사 장애는 이상지혈증 또는 고지혈증이다. 일부 실시양태에서, 비만은 프라더-윌리 증후군, 바르테-비들 증후군, 코헨 증후군 또는 MOMO 증후군의 증상이다. 일부 실시양태에서, 비만은 인슐린, 술폰닐우레아, 티아졸리딘디온, 항정신병제, 항우울제, 스테로이드, 항경련제 (페니토인 및 발프로에이트 포함), 피조티펜, 또는 호르몬 피임제를 포함하나, 이에 제한되는 않는 또 다른 의약의 투여 부작용이다.
- [0356] 특정 실시양태에서, 본 발명은 암 또는 또 다른 증식성 장애를 갖는 환자에게, 제공된 화합물 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 또 다른 증식성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 암 또는 또 다른 증식성 장애를 치료하는 방법은 포유동물에게, 제공된 화합물 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.
- [0357] 본원에 사용된 용어 "암의 억제" 및 "암 세포 증식의 억제"는 암 세포의 성장, 분열, 성숙 또는 생존율의 억제, 및/또는 세포독성, 영양소 고갈, 또는 아포토시스의 유도에 의해, 개별적으로 또는 다른 암 세포와 통합하여 암 세포의 사멸을 유발하는 것을 지칭한다.
- [0358] 본원에 기재된 제공된 화합물 또는 조성물에 의해 증식이 억제되며 본원에 기재된 방법이 유용한 암성 세포를 함유하는 조직의 예는, 유방, 전립선, 뇌, 혈액, 골수, 간, 췌장, 피부, 신장, 결장, 난소, 폐, 고환, 음경, 갑상선, 부갑상선, 뇌하수체, 흉선, 망막, 포도막, 결막, 비장, 머리, 목, 기관, 담낭, 직장, 타액선, 부신, 인후, 식도, 림프절, 한선, 피지선, 근육, 심장, 및 위를 포함하나, 이에 제한되는 않는다.
- [0359] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물에 의해 치료되는 암은 흑색종, 지방육종, 폐암, 유방암, 전립선암, 백혈병, 신장암, 식도암, 뇌암, 림프종 또는 결장암이다. 특정 실시양태에서, 암은 원발성 삼출 림프종 (PEL)이다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물에 의해 치료되는 암은 활성화된 MAPK 경로를 보유하는 암이다. 일부 실시양태에서, 활성화된 MAPK 경로를 보유하는 암은 흑색종이다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물에 의해 치료되는 암은 BRCA1 돌연변이와 연관된 암이다. 특히 바람직한 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물에 의해 치료되는 암은 삼중 음성 유방암이다.
- [0360] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물에 의해 치료될 수 있는 질환은 신경계 장애이다. 일부 실시양태에서, 신경계 장애는 알츠하이머병, 파킨슨병, 간질, 허혈, 연령 연관 기억 장애, 경도 인지 장애, 프리드라이히 운동실조, GLUT1-결핍 간질, 요정증, 랩스-멘덴홀 증후군, 관상 동맥 우회로 이식 치매, 마취-유발 기억 상실, 근위축성 측삭 경화증, 신경교종, 또는 헌팅톤병이다.
- [0361] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물에 의해 치료될 수 있는 질환은 감염성 질환이다. 일부 실시양태에서, 감염성 질환은 바이러스 감염이다. 일부 실시양태에서 바이러스 감염은 시토메갈로바이러스 감염 또는 인플루엔자 감염이다. 일부 실시양태에서, 감염성 질환은 진균 감염이다. 일부 실시양태에서, 감염성 질환

환은 박테리아 감염이다.

- [0362] 치료될 특정한 상태 또는 질환에 따라, 해당 상태를 치료하기 위해 통상적으로 투여되는 추가의 치료제는 제공된 화합물 또는 그의 조성물과 조합되어 투여될 수 있다. 본원에 사용된, 특정한 질환 또는 상태를 치료하기 위해 통상적으로 투여되는 추가의 치료제는 "치료될 질환 또는 상태에 적절한" 것으로 공지되어 있다.
- [0363] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 진균 감염의 치료를 위해 1종 이상의 추가의 항진균제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 항진균제는 폴리엔 항진균제 (암포테리신 B (암포테리신 B 데옥시콜레이트, 암포테리신 B 지질 착물, 또는 리포솜 암포테리신 B와 같음), 칸디시딘, 필리핀, 하마이신, 나타마이신, 니스타틴, 및 리모시딘을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 아졸 항진균제 (아바편진, 알바코나졸, 비포나졸, 부토코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 에피나코나졸, 에폭시코나졸, 펜티코나졸, 플루코나졸, 이사부코나졸, 이소코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 툴리코나졸, 미코나졸, 오모코나졸, 옥시코나졸, 포사코나졸, 프로피코나졸, 라부코나졸, 세르타코나졸, 술코나졸, 테르코나졸, 티오코나졸, 및 보리코나졸을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 알릴아민 (아몰로핀, 부테나핀, 나프티핀, 및 테르비나핀을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 에키노칸딘 (아니둘라편진, 카스포편진, 및 미카편진을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 벤조산, 시클로피록스, 플루시토신, 그리세오폴빈, 할로프로진, 톨나프테이트, 운데실렌산, 및 크리스탈 바이올렛으로부터 선택된다.
- [0364] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 ACC의 또 다른 억제제 또는 항비만제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 1종 이상의 다른 치료제와 조합되어 투여된다. 이러한 치료제는 오를리스타트 (제니칼), CNS 자극제, 큐시미아, 또는 벨빅과 같은 작용제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0365] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 그를 필요로 하는 환자에게, 또 다른 항암제, 세포독소 또는 화학요법제와 조합되어 투여된다.
- [0366] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물과 조합되어 사용되는 항암제 또는 화학요법제는 메트포르민, 펜포르민, 부포르민, 이마티닙, 닐로티닙, 게피티닙, 수니티닙, 카르필조립, 살리노스포라미드 A, 레티노산, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 메클로레타민, 시클로포스파미드, 클로람부실, 이포스파미드, 아자티오프린, 메르캅토피린, 독시플루리딘, 플루오로우라실, 겐시타빈, 메토티렉세이트, 티오구아닌, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 포도필로톡신, 에토포시드, 테니포시드, 타플루포시드, 파클리탁셀, 도세탁셀, 이리노테칸, 토포테칸, 암사크린, 악티노마이신, 독소루비신, 다우노루비신, 발루비신, 이다루비신, 에피루비신, 폴리카마이신, 미토마이신, 미톡산트론, 멜팔란, 부술판, 카페시타빈, 페메트렉세드, 에포틸론, 13-시스-레티노산, 2-CdA, 2-클로로데옥시아데노신, 5-아자시티딘, 5-플루오로우라실, 5-FU, 6-메르캅토피린, 6-MP, 6-TG, 6-티오구아닌, 아브락산, 아큐탄(Accutane)®, 악티노마이신-D, 아드리아마이신(Adriamycin)®, 아드루실(Adrucil)®, 아피니토르(Afinitor)®, 아그릴린(Agrylin)®, 알라-코르트(Ala-Cort)®, 알데스류킨, 알렘투주맵, 알립타, 알리트레티노인, 알카반-AQ(Alkaban-AQ)®, 알케란(Alkeran)®, 올-트랜스레티노산, 알파 인터페론, 알트레타민, 아메토프테린, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 아나그렐리드, 아난드론(Anandron)®, 아나스트로졸, 아라비노실시토신, Ara-C, 아라네스프(Aranesp)®, 아레디아(Aredia)®, 아리미덱스(Arimidex)®, 아로마신(Aromasin)®, 아라논(Arranon)®, 삼산화비소, 아르제라(Arzerra)™, 아스파라기나제, ATRA, 아바스틴(Avastin)®, 아자시티딘, BCG, BCNU, 벤다무스틴, 베바시주맵, 백사로텐, 백사르(BEXXAR)®, 비칼루타미드, 비크뉴, 블레녹산(Blenoxane)®, 블레오마이신, 보르테조립, 부술판, 부술펙스(Busulfex)®, C225, 칼슘류코보린, 캄파트(Campath)®, 캄프토사르(Camptosar)®, 캄프토테신-11, 카페시타빈, 카락(Carac)™, 카르보플라틴, 카르무스틴, 카르무스틴 웨이퍼, 카소덱스(Casodex)®, CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, 세뉴, 세루비딘(Cerubidine)®, 세톡시맵, 클로람부실, 시트로보롬 Factor, 클라드리빈, 코르티손, 코스메겐(Cosmegen)®, CPT-11, 시타드렌(Cytadren)®, 시토사르-U(Cytosar-U)®, 시톡산(Cytoxan)®, 다카르바진, 다코겐, 닥티노마이신, 다르베포에틴 알파, 다사티닙, 다우노마이신, 다우노루비신 히드로클로라이드, 다우노루비신 리포솜, 다우녹솜(DaunoXome)®, 데카드론, 데시타빈, 델타-코르테프(Delta-Cortef)®, 델타손(Deltasone)®, 데니류킨, 디프티톡스, 데포사이트(DepoCyt)™, 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 텍사메타손 인산나트륨, 텍사손, 텍스라죽산, DHAD, DIC, 디오덱스, 도세탁셀, 독실(Doxil)®, 독소루비신, 독소루비신 리포솜, 드록시아(Droxia)™, DTIC, DTIC-돔(DTIC-Dome)®, 듀랄론(Duralone)®, 에푸덱스(Efudex)®, 엘리가드(Eligard)™, 엘렌스(Ellence)™, 엘록사틴(Eloxatin)™, 엘스파르(Elspar)®, 엠사이트(Emcyt)®, 에피루비신, 에포에틴 알파, 에르비톡스, 에르로티닙, 에르위니아 L-아스파라기나제, 에스트라무스틴, 에티올, 에토포포스(Etopophos)®, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 유렉신(Eulexin)®, 에베롤리무스, 에비스타(Evista)®, 엑세메스탄, 파레스톤

(Fareston)®, 파슬로덱스(Faslodex)®, 페마라(Femara)®, 필그라스티뎀, 플록수리딘, 플루다라(Fludara)®, 플루다라빈, 플루오로플렉스(Fluoroplex)®, 플루오로우라실, 플루오로우라실(크립), 플루옥시메스테론, 플루타미드, 폴린산, FUDR®, 폴베스트란트, G-CSF, 게피티닙, 겐시타빈, 겐투주맙, 오조가미신, 겐자르 글리벡(Gemzar Gleevec)™, 글리아델(Gliadel)® 웨이퍼, GM-CSF, 고세렐린, 과립구 - 콜로니 자극 인자, 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자, 할로테스티닌(Halotestin)®, 헤르셉틴(Herceptin)®, 핵사드롤, 핵살렌(Hexalen)®, 핵사메틸멜라민, HMM, 하이캄틴(Hycamtin)®, 히드레아(Hydrea)®, 히드로코르트 아세테이트(Hydrocort Acetate)®, 히드로코르티손, 히드로코르티손 인산나트륨, 히드로코르티손 숙신산나트륨, 히드로코르톤 포스페이트, 히드록시우레아, 이브리투모맙, 이브리투모맙, 티옥세탄, 이다마이신(Idamycin)®, 이다루비신 이펙스(Idarubicin Ifex)®, IFN-알파, 이포스파미드, IL-11, IL-2, 이마티닙 메실레이트, 이미다졸 카르복사아미드, 인터페론 알파, 인터페론 알파-2b(PEG 접합체), 인터류킨-2, 인터류킨-11, 인트론 A(Intron A)®(인터페론 알파-2b), 이레사(Iressa)®, 이리노테칸, 이소트레티노인, 익사베필론, 익셈프라(Ixempra)™, 키드롤라제(Kidrolase)®, 라나코르트(Lanacort)®, 라파티닙, L-아스파라기나제, LCR, 레날리도미드, 레트로졸, 류코보린, 류케란, 류킨(Leukine)™, 류프롤리드, 류크리크스틴, 류스타틴(Leustatin)™, 리포솜 Ara-C, 리퀴드 프레드(Liquid Pred)®, 로무스틴, L-PAM, L-사르코리신, 루프론(Lupron)®, 루프론 데포(Lupron Depot)®, 마툴란(Matulane)®, 맥시텍스, 메클로레타민, 메클로레타민 히드록클로라이드, 메드랄론(Medralone)®, 메드롤(Medrol)®, 메게이스(Megace)®, 메게스트롤, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메르캅토피린, 메스나, 메스넥스(Mesnex)™, 메토티렉세이트, 메토티렉세이트 소듐, 메틸프레드니솔론, 메티코르텐(Meticorten)®, 미토마이신, 미토마이신-C, 미톡산트론, M-프레드니솔(M-Prednisol)®, MTC, MTX, 머스타르겐(Mustargen)®, 무스틴, 뮤타마이신(Mutamycin)®, 밀레란(Myleran)®, 밀로셀(Mylocel)™, 밀로타르그(Mylotarg)®, 나벨빈(Navelbine)®, 넬라라빈, 네오사르(Neosar)®, 뉴라스타(Neulasta)™, 뉴메가(Neumega)®, 뉴포젠(Neupogen)®, 넥사바르(Nexavar)®, 닐란드론(Nilandron)®, 닐로티닙, 닐루타미드, 니펜트(Nipent)®, 질소 머스타드, 놀바덱스(Novaldex)®, 노반트론(Novantone)®, 엔플레이트, 옥트레오티드, 옥트레오티드 아세테이트, 오파투무맙, 온코스파르(Oncospar)®, 온코빈(Oncovin)®, 온탁(Ontak)®, 온살(Onxal)™, 오프렐베킨, 오라프레드(Orapred)®, 오라손(Orasone)®, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파클리탁셀 단백질-결합, 파미드로네이트, 파니투무맙, 판레틴(Panretin)®, 파라플라틴(Paraplatin)®, 파조파닙, 페디아프레드(Pediapred)®, PEG 인터페론, 페가스파르가제, 페그필그라스티뎀, PEG-INTRON™, PEG-L-아스파라기나제, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 페닐알라닌 머스타드, 플라티놀(Platinol)®, 플라티놀-AQ(Platinol-AQ)®, 프레드니솔론, 프레드니손, 프렐론(Prelone)®, 프로카르바진, 프로크리트(PROCRIT)®, 프로류킨(Proleukin)®, 프롤리페프로스판 20과 카르무스틴 임플란트, 퓨린톨(Purinethol)®, 랄록시펜, 레블리미드(Revlimid)®, 류마트렉스(Rheumatrex)®, 리톡산(Rituxan)®, 리톡시맙, 로페론-A(Roferon-A)®(인터페론 알파-2a), 로미프롤스틴, 루벡스(Rubex)®, 루비도마이신 히드록클로라이드, 산도스타틴(Sandostat in)®, 산도스타틴 LAR(Sandostat in LAR)®, 사르그라마스틴, 솔루-코르테프(Solu-Cortef)®, 솔루-메드롤(Solu-Medrol)®, 소라페닙, 스프리셀(SPRYCEL)™, STI-571, 스트렙토조신, SU11248, 수니티닙, 수텐트(Sutent)®, 타목시펜, 타르세바(Tarceva)®, 탈그레틴(Targret in)®, 타시그나(Tasigna)®, 탁솔(Taxol)®, 탁소테레(Taxotere)®, 테모다르(Temodar)®, 테모졸로미드, 템시롤리무스, 테니포시드, 테스파, 탈리도미드, 탈로미드(Thalomid)®, 테라시스(TheraCys)®, 티오구아닌, 티오구아닌 타블로이드(Thioguanine Tabloid)®, 티오포스포아미드, 티오플렉스(Thioplex)®, 티오테파, TICE®, 토포사르(Toposar)®, 토포테칸, 토레미펜, 토리셀(Torisel)®, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레안다(Treanda)®, 트레티노인, 트렉살(Trexall)™, 트리세녹스(Trisenox)®, TSPA, 타이커브(TYKERB)®, VCR, 벡티빅스(Vectibix)™, 벨반(Velban)®, 벨케이드(Velcade)®, 베페시드(VePesid)®, 베사노이드(Vesanoid)®, 비아두르(Viadur)™, 비다자(Vidaza)®, 빈블라스틴, 빈블라스틴 술페이트, 빈카사르 pfs(Vincasar pfs)®, 빈크리스틴, 비노렐빈, 비노렐빈 타르테이트, VLB, VM-26, 보리노스타트, 보트리엔트, VP-16, 부몬(Vumon)®, 젤로다(Xeloda)®, 자노사르(Zanosar)®, 제발린(Zevalin)™, 지네카드(Zinecard)®, 졸라덱스(Zoladex)®, 졸레드론산, 졸린자, 조메타(Zomet a)®, 또는 상기 중 임의의 것의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0367] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물은 그를 필요로 하는 환자에게 메트포르민, 펜포르민 또는 부포르민으로부터 선택된 비구아니드와 함께 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 및 비구아니드의 조합이 투여되는 환자는 암, 비만, 간 질환, 당뇨병 또는 상기 중 2종 이상을 앓고 있다.

[0368] 특정 실시양태에서, 2종 이상의 치료제의 조합이 제공된 화합물과 함께 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 3종 이상의 치료제의 조합이 제공된 화합물과 함께 투여될 수 있다.

[0369] 본 발명의 억제제와 함께 또한 조합될 수 있는 작용제의 다른 예는, 비제한적으로 비타민 및 영양 보충제, 암 백신, 호중구감소증 치료제 (예를 들어 G-CSF, 필그라스티뎀, 레노그라스티뎀), 혈소판감소증 치료제 (예를 들어 수

혈, 에리트로포이에틴), PI3 키나제 (PI3K) 억제제, MEK 억제제, AMPK 활성화제, PCSK9 억제제, SREBP 부위 1 프로테아제 억제제, HMG CoA-리덕타제 억제제, 항구토제 (예를 들어 5-HT3 수용체 길항제, 도파민 길항제, NK1 수용체 길항제, 히스타민 수용체 길항제, 칸나비노이드, 벤조디아제핀, 또는 항콜린제), 알츠하이머병 치료제 예컨대 아리셉트(Aricept)® 및 엑셀론(Exelon)®; 파킨슨병 치료제 예컨대 L-도파/카르비도파, 엔타카폰, 로핀롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 페르골리드, 트립렉세펜딜, 및 아만타딘; 다발성 경화증 (MS)을 치료하기 위한 작용제 예컨대 베타 인터페론 (예를 들어, 아보넥스(Avonex)® 및 레비프(Rebif)®), 코팍손(Copaxone)®, 및 미톡산트론; 천식 치료제 예컨대 알부테롤 및 싱글레어(Singulair)®; 정신분열증을 치료하기 위한 작용제 예컨대 지프렉사, 리스페르달, 세로쿠엘, 및 할로페리돌; 항염증제 예컨대 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 시클로포스파미드, 및 술폰살라진; 면역조정 및 면역억제제 예컨대 시클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 미코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 및 술폰살라진; 신경영양 인자 예컨대 글루타메이트 길항제, MAO 억제제, 인터페론, 항경련제, 이온 채널 차단제, 릴루졸, 및 항파킨슨병제; 심혈관 질환을 치료하기 위한 작용제 예컨대 베타-차단제, ACE 억제제, 이노제, 질산염, 칼슘 채널 차단제, 및 스타틴, 피브레이트, 콜레스테롤 흡수 억제제, 담즙산 격리제, 및 니아신; 간 질환을 치료하기 위한 작용제 예컨대 코르티코스테로이드, 콜레스테라민, 인터페론, 및 항바이러스제; 혈액 장애를 치료하기 위한 작용제 예컨대 코르티코스테로이드, 항백혈병제, 및 성장 인자; 면역결핍 장애를 치료하기 위한 작용제 예컨대 감마 글로불린; 및 항당뇨병제 예컨대 비구아니드 (메트포르민, 펜포르민, 부포르민), 티아졸리디온 (로시글리타존, 피오글리타존, 트로글리타존), 술폰닐우레아 (톨부타미드, 아세토헥사미드, 툴라자미드, 클로르프로파미드, 글리피지드, 글리부리드, 글리메피리드, 글리클라지드), 메글리티니드 (레파글리니드, 나테글리니드), 알파-글루코시다제 억제제 (미글리톨, 아카르보스), 인크레틴 모방체 (엑세나티드, 리라글루티드, 타스포글루티드), 위 억제성 펩티드 유사체, DPP-4 억제제 (빌다글립틴, 시타글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 알로글립틴), 아밀린 유사체 (프람린티드), 및 인슐린 및 인슐린 유사체를 포함한다.

- [0370] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 안티센스 작용제, 모노클로날 또는 폴리클로날 항체 또는 siRNA 치료제와 조합되어 투여된다.
- [0371] 이들 추가의 작용제는 다중 투여 요법의 일부로서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물과 개별적으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 이들 작용제는 제공된 화합물과 함께 단일 조성물로 혼합된, 단일 투여 형태의 일부일 수 있다. 다중 투여 요법의 일부로서 투여되는 경우에, 2종의 활성제는 동시에, 순차적으로, 또는 서로 일정 기간 내에, 통상적으로 서로 5시간 내에 적용될 수 있다.
- [0372] 본원에 사용된 용어 "조합", "조합된" 및 관련 용어는 본 발명에 따른 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다. 예를 들어, 제공된 화합물은 또 다른 치료제와 동시에, 또는 순차적으로 개별 단위 투여 형태로, 또는 단일 단위 투여 형태로 함께 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 제공된 화합물, 추가의 치료제, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함하는 단일 단위 투여 형태를 제공한다.
- [0373] 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 제공된 화합물 및 추가의 치료제 둘 다의 (상기 기재된 바와 같은 추가의 치료제를 포함하는 조성물 중) 양은 치료될 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 0.01 - 100 mg/kg 체중/일의 제공된 화합물의 투여량이 투여될 수 있도록 제제화되어야 한다.
- [0374] 추가의 치료제를 포함하는 이들 조성물에서, 추가의 치료제 및 제공된 화합물은 상승작용적으로 작용할 수 있다. 따라서, 이러한 조성물 중 추가의 치료제의 양은 단지 그 치료제만을 사용하는 단독요법에서 필요한 양보다 더 적을 것이다. 이러한 조성물에서, 0.01 - 100 μg/kg 체중/일의 추가의 치료제의 투여량이 투여될 수 있다.
- [0375] 제공된 화합물을 포함하는 조성물에 존재하는 추가의 치료제의 양은 그 치료제를 유일한 활성제로서 포함하는 조성물에서 통상적으로 투여되는 양 이하일 것이다. 바람직하게는 제공된 조성물 중 추가의 치료제의 양은 그 작용제를 유일한 치료 활성제로서 포함하는 조성물에 통상적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100% 범위일 것이다.
- [0376] 농업 용도
- [0377] 본 발명은 상기에 정의된 바와 같은 적어도 1종의 제공된 화합물 또는 그의 농업상 허용되는 염, 및 액체 또는 고체 담체를 포함하는 농업용 조성물을 첨가로 언급하고 있다. 본 발명의 조성물에 또한 함유될 수 있는 적합한 담체 뿐만 아니라 보조제 및 추가의 활성 화합물은 하기에 정의되어 있다.

- [0378] 적합한 "농업상 허용되는 염"은, 그 양이온 및 음이온이 각각 제공된 화합물의 살진균 작용에 대해 유해 효과를 갖지 않는 것인 이들 양이온의 염 또는 이들 산의 산 부가염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 적합한 양이온은 특히 알칼리 금속, 바람직하게는 나트륨 및 칼륨, 알칼리 토금속, 바람직하게는 칼슘, 마그네슘 및 바륨, 및 전이 금속, 바람직하게는 망가니즈, 구리, 아연 및 철의 이온, 및 또한 원하는 경우에 1 내지 4개의 C₁-C₄-알킬 치환기 및/또는 1개의 페닐 또는 벤질 치환기를 보유할 수 있는 암모늄 이온, 바람직하게는 디소프로필암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라부틸암모늄, 트리메틸벤질암모늄이다. 추가의 농업상 허용되는 염은 포스포늄 이온, 술포늄 이온, 바람직하게는 트리(C₁-C₄-알킬)술포늄 및 술포소늄 이온, 바람직하게는 트리(C₁-C₄-알킬)술포소늄을 포함한다. 유용한 산 부가염의 음이온은 주로 클로라이드, 브로마이드, 플루오라이드, 수소 - 술페이트, 술페이트, 디히드로젠포스페이트, 히드로젠포스페이트, 포스페이트, 니트레이트, 비카르보네이트, 카르보네이트, 핵사플루오로실리케이트, 핵사플루오로포스페이트, 벤조에이트, 및 또한 C₁-C₄-알칸산의 음이온, 바람직하게는 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트 및 부티레이트이다. 이러한 농업상 허용되는 산 부가염은, 염기성 이온화성 기를 보유하는 제공된 화합물을 상응하는 음이온의 산, 바람직하게는 염산, 브로민화수소산, 황산, 인산 또는 질산과 반응시킴으로써 형성될 수 있다.
- [0379] 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 살진균제로서 적합하다. 이들은, 특히 플라스모디오포로미세테스(Plasmodiophoromycetes), 페로노스포로미세테스(Peronosporomycetes) (동의어 난균류), 키트리디오포로미세테스(Chytridiomycetes), 지코미세테스(Zygomycetes), 아스코미세테스(Ascomycetes), 바시디오포로미세테스(Basidiomycetes) 및 듀테로미세테스(Deuteromycetes) (동의어 불완전 균류) 강으로부터 유래한 토양-매개 진균을 포함한, 광범위한 스펙트럼의 식물병원성 진균에 대한 탁월한 유효성에 의해 구별된다. 일부는 전신 효과적이며, 이들은 엽면 살진균제, 종자 드레싱을 위한 살진균제, 및 토양 살진균제로서 작물 보호에 사용될 수 있다. 더욱이, 이들은, 특히 목재 또는 식물의 뿌리에서 발생하는 유해 진균을 방제하기에 적합하다.
- [0380] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은, 다양한 재배 식물, 예컨대 곡류, 예를 들어 밀, 호밀, 보리, 트리티칼, 귀리 또는 벼; 비트, 예를 들어 사탕무 또는 사료용 비트; 과일류, 예컨대 인과류, 핵과류 또는 장과류, 예를 들어 사과, 배, 자두, 복숭아, 아몬드, 체리, 딸기, 라즈베리, 블랙베리 또는 구스베리; 콩과 식물, 예컨대 렌틸, 완두, 알팔파 또는 대두; 오일 식물, 예컨대 평지, 겨자, 올리브, 해바라기, 코코넛, 코코아 콩, 피마자 오일 식물, 기름 야자, 땅콩 또는 대두; 호로과, 예컨대 스쿼시, 오이 또는 멜론; 섬유 식물, 예컨대 목화, 아마, 대마 또는 황마; 감귤류, 예컨대 오렌지색, 레몬, 그레이프프루트 또는 만다린; 채소류, 예컨대 시금치, 상추, 아스파라거스, 양배추, 당근, 양파, 토마토, 감자, 호로과 또는 파프리카; 녹나무과 식물, 예컨대 아보카도, 시나몬 또는 캄포르; 에너지 및 원료 식물, 예컨대 옥수수, 대두, 평지, 사탕수수 또는 기름야자; 옥수수; 담배; 땅콩; 커피; 차나무; 바나나; 덩굴류 (생식용 포도 및 포도 주스 포도 덩굴); 흙; 잔디; 천연 고무 식물 또는 관상식물 및 산림 식물, 예컨대 꽃, 관목, 활엽수 또는 상록수, 예를 들어 침엽수; 및 식물 번식 재료, 예컨대 종자, 및 이들 식물의 작물 물질에 대한 식물병원성 진균의 방제에 특히 중요하다.
- [0381] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 재배지 작물, 예컨대 감자, 사탕무, 담배, 밀, 호밀, 보리, 귀리, 벼, 옥수수, 목화, 대두, 평지, 콩과 식물, 해바라기, 커피 또는 사탕수수; 과일류; 덩굴류; 관상식물 또는 채소류, 예컨대 오이, 토마토, 콩 또는 스쿼시에 대한 다수의 진균을 방제하기 위해 사용된다.
- [0382] 용어 "식물 번식 재료"는 식물의 번식에 사용될 수 있는 식물의 모든 생식부 예컨대 종자 및 영양 식물 재료 예컨대 삽목 및 괴경 (예를 들어 감자)을 나타내는 것으로 이해되어야 한다. 이는 종자, 뿌리, 과실, 괴경, 구근, 근경, 싹, 순, 및 발아 후에 또는 토양으로부터의 출아 후에 이식될 묘목 및 어린 식물을 포함한 식물의 다른 부분을 포함한다. 이들 어린 식물은 또한 침지 또는 주입에 의한 전체 또는 부분 처리에 의해 이식 전에 보호될 수 있다.
- [0383] 일부 실시양태에서, 식물 번식 재료의 제공된 화합물 또는 그의 조성물로의 처리는 곡류, 예컨대 밀, 호밀, 보리 및 귀리; 벼, 옥수수, 목화 및 대두에 대한 다수의 진균을 방제하기 위해 사용된다.
- [0384] 용어 "재배 식물"은 시판 또는 개발 중인 농업 생명공학 산물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 육종, 돌연변이 유발 또는 유전자 조작에 의해 변형된 식물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 유전자 변형 식물은, 천연 환경 하에는 교배 육종, 돌연변이 또는 천연 재조합에 의해 용이하게 획득될 수 없는 유전 물질이, 재조합 DNA 기술의 사용에 의해 변형된 식물이다. 전형적으로, 1종 이상의 유전자가 식물의 특정 특성을 개선시키기 위해 유전자 변형 식물의 유전 물질에 통합되었다. 이러한 유전자 변형은 또한, 예를 들어 글리코실화 또는 중합체 부가 예컨대 프레닐화, 아세틸화 또는 파네실화 모이어티 또는 PEG 모이어티에 의한 단백질(들), 올리고- 또는

폴리펩티드의 표적화된 번역후 변형을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0385]

육종, 돌연변이유발 또는 유전자 조작에 의해 변형된 식물은, 예를 들어 통상적인 육종 또는 유전 공학의 통상적인 결과로서, 특정한 부류의 제초제, 예컨대 히드록시페닐피루베이트 디옥시게나제 (HPPD) 억제제; 아세트락테이트 신타제 (ALS) 억제제, 예컨대 솔포닐 우레아 (예를 들어 US 6,222,100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073 참조) 또는 이미다졸리논 (예를 들어 US 6,222,100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/002526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/014357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073 참조); 엔올피루빌쉬키메이트-3-포스페이트 신타제 (EPSPS) 억제제, 예컨대 글리포세이트 (예를 들어 WO 92/00377 참조); 글루타민 신테타제 (GS) 억제제, 예컨대 글루포시네이트 (예를 들어 EP-A 242 236, EP-A 242 246 참조) 또는 옥시닐 제초제 (예를 들어 US 5,559,024 참조)의 적용에 대해 내성이 되었다. 여러 재배 식물이 육종 (돌연변이유발)의 통상적인 방법에 의해 제초제에 대해 내성이 되었으며, 예를 들어 클리어필드 (Clearfield)® 여름 평지 (카놀라, 독일 소재의 바스프 에스이(BASF SE))는 이미다졸리논, 예를 들어 이마자목스에 대해 내성이 되었다. 유전자 조작 방법, 재배 식물, 예컨대 대두, 목화, 옥수수, 비트 및 평지가 제초제 예컨대 글리포세이트 및 글루포시네이트에 대해 내성이 되도록 하기 위해 사용되어 왔으며, 이들 중 일부는 상표명 라운드업레디(RoundupReady)® (글리포세이트-내성, 미국 소재의 몬산토(Monsanto)) 및 리버티링크 (LibertyLink)® (글루포시네이트-내성, 독일 소재의 바이엘 크롭사이언스(Bayer CropScience)) 하에 상업적으로 입수가 가능하다.

[0386]

게다가, 재조합 DNA 기술의 사용에 의해, 1종 이상의 살곤충 단백질 박테리아 바실루스(Bacillus) 속, 특히 바실루스 투링기엔시스(Bacillus thuringiensis)로부터의 공지된 것들, 예컨대 δ -내독소, 예를 들어 CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIA(b), CryIIIA, CryIIIB(bi) 또는 Cry Θ c; 영양 살곤충 단백질 (VIP), 예를 들어 VIP1, VIP2, VIP3 또는 VIP3A; 박테리아 콜로니화 선충류, 예를 들어 포토랍두스(Photorhabdus) 종 또는 크세노랍두스(Xenorhabdus) 종의 살곤충 단백질; 동물에 의해 생산된 독소, 예컨대 전갈 독소, 거미 독소, 말벌 독소, 또는 다른 곤충-특이적 신경독소; 진균에 의해 생산된 독소, 예컨대 스트렙토미세스(Streptomyces) 독소, 식물 렉틴, 예컨대 완두 또는 보리 렉틴; 응집소; 프로테이나제 억제제, 예컨대 트립신 억제제, 세린 프로테아제 억제제, 파타틴, 시스타틴 또는 파파인 억제제; 리보솜-불활성화 단백질 (RIP), 예컨대 리신, 옥수수/메이즈-RIP, 아브린, 루핀, 사포린 또는 브리오딘; 스테로이드 대사 효소, 예컨대 3-히드록시스테로이드 옥시다제, 엑디스테로이드-IDP-글리코실-트랜스퍼라제, 콜레스테롤 옥시다제, 엑디손 억제제 또는 HMG-CoA-리덕타제; 이온 채널 차단제, 예컨대 나트륨 또는 칼슘 채널 차단제; 유충 호르몬 에스테라제; 이노제 호르몬 수용체 (헬리코키닌 수용체); 스틸벤 신타제, 비벤질 신타제, 키티나제 또는 글루카나제를 합성할 수 있는 식물이 또한 포함된다. 본 발명의 문맥에서, 이들 살곤충 단백질 또는 독소는 또한 프리톡신, 하이브리드 단백질, 말단절단되거나 또는 달리 변형된 단백질로서 명백하게 이해되어야 한다. 하이브리드 단백질은 단백질 도메인의 신규 조합을 특징으로 한다 (예를 들어 WO 02/015701 참조). 이러한 독소 또는 이러한 독소를 합성할 수 있는 유전자 변형 식물의 추가의 예는, 예를 들어 EP-A 374 753, WO 93/007278, WO 95/34656, EP-A 427 529, EP-A 451 878, WO 03/18810 및 WO 03/52073에 개시되어 있다. 이러한 유전자 변형 식물을 생산하는 방법은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 상기 언급된 간행물에 기재되어 있다. 유전자 변형 식물에 함유된 이들 살곤충 단백질은 이들 단백질을 생산하는 식물에게, 절지동물류의 모든 분류학상 군의 유해 해충, 특히 딱정벌레류 (딱정벌레목(Coleoptera)), 쌍시류 곤충 (파리목(Diptera)) 및 나방류 (인시목(Lepidoptera)), 및 선충류 (선충강(Nematoda))에 대한 내성을 부여한다. 1종 이상의 살곤충 단백질을 합성할 수 있는 유전자 변형 식물은, 예를 들어 상기 언급된 간행물에 기재되어 있으며, 이들 중 일부, 일드가드 (YieldGard)® (CryIAb 독소를 생산하는 옥수수 재배품종), 일드가드® 플러스 (CryI Ab 및 Cry3Bb1 독소를 생산하는 옥수수 재배품종), 스타링크(Starlink)® (Cry9c 독소를 생산하는 옥수수 재배품종), 허큘렉스 (Herculex)® RW (Cry34Ab1, Cry35Ab1 및 효소 포스포노트리신-N-아세틸트랜스퍼라제 (PAT)를 생산하는 옥수수 재배품종); 누코튼(NuCOTN)® 33B (CryI Ac 독소를 생산하는 목화 재배품종), 볼가드(Bollgard)® I (CryIAc 독소를 생산하는 목화 재배품종), 볼가드® II (CryIAc 및 Cry2Ab2 독소를 생산하는 목화 재배품종); 비프코트 (VIPCOT)® (VIP-독소를 생산하는 목화 재배품종); 뉴리프(NewLeaf)® (Cry3A 독소를 생산하는 감자 재배품종); Bt-엑스트라(Bt-Xtra)®, 네이처가드(NatureGard)®, 녹아웃(KnockOut)®, 바이트가드(BiteGard)®, 프로텍타 (Protecta)®, Bt 1 1 (예를 들어 아그리슈어(Agrisure)® CB) 및 프랑스 소재의 신젠타 시즈 에스에이에스 (Syngenta Seeds SAS)로부터의 Bt176 (CryIAb 독소 및 PAT 효소를 생산하는 옥수수 재배품종), 프랑스 소재의 신젠타 시즈 에스에이에스로부터의 MIR604 (Cry3A 독소의 변형된 버전을 생산하는 옥수수 재배품종, WO 03/018810 참조), 벨기에 소재의 몬산토 유럽 에스.에이.(Monsanto Europe S.A.)로부터의 MON 863 (Cry3Bb1 독

소를 생산하는 옥수수 재배품종), 벨기에 소재의 몬산토 유럽 에스.에이.로부터의 IPC 531 (CryI Ac 독소의 변형된 버전을 생산하는 목화 재배품종) 및 벨기에 소재의 파이니어 오버시즈 코퍼레이션(Pioneer Overseas Corporation)으로부터의 1507 (CryI F 독소 및 PAT 효소를 생산하는 옥수수 재배품종)이 상업적으로 입수가 가능하다.

[0387] 게다가, 재조합 DNA 기술의 사용에 의해, 박테리아, 바이러스 또는 진균 병원체에 대한 이들 식물의 저항성 또는 내성을 증가시키기 위한 1종 이상의 단백질을 합성할 수 있는 식물이 또한 포괄된다. 이러한 단백질의 예는 소위 "발병기전-관련 단백질" (PR 단백질, 예를 들어 EP-A 392225 참조), 식물 질병 저항성 유전자 (예를 들어 멕시코 야생 감자 솔라눔 볼보카스타눔(*Solanum bulbocastanum*)으로부터 유래된 피토프토라 인페스탄스 (*Phytophthora infestans*)에 대해 작용하는 저항성 유전자를 발현하는 감자 재배품종) 또는 T4-리소자임 (예를 들어 에르위니아 아밀보라(*Erwinia amylovora*)와 같은 박테리아에 대해 증가된 저항성을 갖는 이들 단백질을 합성할 수 있는 감자 재배품종)이다. 이러한 유전자 변형 식물을 생산하는 방법은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 상기 언급된 간행물에 기재되어 있다.

[0388] 게다가, 재조합 DNA 기술의 사용에 의해, 생산성 (예를 들어 바이오매스 생산, 곡실 수확량, 진분 함량, 오일 함량 또는 단백질 함량), 가뭄, 염분 또는 다른 성장-제한 환경 인자에 대한 내성, 또는 해충 및 진균, 박테리아 또는 바이러스 병원체에 대한 이들 식물의 내성을 증가시키기 위한 1종 이상의 단백질을 합성할 수 있는 식물이 또한 포괄된다.

[0389] 게다가, 재조합 DNA 기술의 사용에 의해, 구체적으로 인간 또는 동물 영양을 개선시키기 위한 변형된 양의 내용물 또는 새로운 내용물을 함유하는 식물, 예를 들어 건강-촉진 장쇄 오메가-3 지방산 또는 불포화 오메가-9 지방산을 생산하는 오일 작물 (예를 들어 넥세라(Nexera)® 평지, 캐나다 소재사의 다우 아그로 사이언시스(DOW Agro Sciences))이 또한 포괄된다.

[0390] 게다가, 재조합 DNA 기술의 사용에 의해, 구체적으로 원료 생산을 개선시키기 위한 변형된 양의 내용물 또는 새로운 내용물을 함유하는 식물, 예를 들어 증가된 양의 아밀로펙틴을 생산하는 감자 (예를 들어 암플로라 (Amflora)® 감자, 독일 소재의 바스프 에스이)가 또한 포괄된다.

[0391] 제공된 화합물 및 그의 조성물은 하기 식물 질병을 방제하기에 특히 적합하다:

[0392] 관상식물, 채소류 (예를 들어 에이. 칸디다(*A. Candida*)) 및 해바라기 (예를 들어 에이. 트라고포고니스(*A. tragopogonis*)) 상의 알부고(*Albugo*) 종 (흰녹병); 채소류, 평지 (예이. 브라시시콜라(*A. brassicicola*) 또는 브라시카에(*brassicae*)), 사탕무 (예이. 테누이스(*A. tenuis*)), 과일류, 벼, 대두, 감자 (예를 들어 에이. 솔라니(*A. solani*) 또는 에이. 알테르나타(*A. alternata*)), 토마토 (예를 들어 에이. 솔라니 또는 에이. 알테르나타) 및 밀 상의 알테르나리아(*Alternaria*) 종 (알테르나리아 잎점무늬병); 사탕무 및 채소류 상의 아파노미세스(*Aphanomyces*) 종; 곡류 및 채소류 상의 아스코키타(*Ascochyta*) 종, 예를 들어 밀 상의 에이. 트리티시(*A. tritici*) (탄저병) 및 보리 상의 에이. 호르데이(*A. hordei*); 비폴라리스(*Bipolaris*) 및 드레크슬레라(*Drechslera*) 종 (완전세대: 코클리오볼루스(*Cochliobolus*) 종), 예를 들어 옥수수 상의 서던 잎마름병 (디. 마이디스(*D. maydis*)) 또는 노던 잎마름병 (비. 제이콜라(*B. zeicola*)), 예를 들어 곡류 상의 점무늬병 (비. 소로키니아나(*B. sorokiniana*)) 및 예를 들어 벼 및 잔디 상의 비. 오리자에(*B. oryzae*); 곡류 (예를 들어 밀 또는 보리) 상의 블루메리아(*Blumeria*) (이전 에리시페(*Erysiphe*)) 그라미니스(*graminis*) (흰가루병); 과일류 및 장과류 (예를 들어 딸기), 채소류 (예를 들어 상추, 당근, 셀러리 및 양배추), 평지, 꽃, 덩굴류, 산림 식물 및 밀 상의 보트리티스 시네레아(*Botrytis cinerea*) (완전세대: 보트리오티니아 푸켈리아나(*Botryotinia fuckeliana*): 잿빛곰팡이병); 상추 상의 브레미아 락투카에(*Bremia lactucae*) (노균병); 활엽수 및 상록수 상의 세라토시스티스(*Ceratocystis*) (동어의 오피오스토마(*Ophiostoma*)) 종 (썩음병 또는 시들음병), 예를 들어 느릅나무 상의 씨. 울미(*C. ulmi*) (네덜란드 느릅나무병); 옥수수 (예를 들어 회색잎점무늬병: 씨. 제아에마이디스(*C. zeamaydis*)), 벼, 사탕무 (예를 들어 씨. 베티콜라(*C. beticola*)), 사탕수수, 채소류, 커피, 대두 (예를 들어 씨. 소지나(*C. sojina*) 또는 씨. 키쿠키이(*C. kikuchii*)) 및 벼 상의 세르코스포라(*Cercospora*) 종 (세르코스포라 잎점무늬병); 토마토 (예를 들어 씨. 풀붐(*C. fulvum*): 잎곰팡이병) 및 곡류 상의 클라도스포리움(*Cladosporium*) 종, 예를 들어 밀 상의 씨. 헤르바룸(*C. herbarum*) (검은이삭병); 곡류 상의 클라비셉스 푸르푸레아(*Claviceps purpurea*) (맥각병); 옥수수 (씨. 카르보눔(*C. carbonum*)), 곡류 (예를 들어 씨. 사티부스(*C. sativus*), 불완전세대: 비. 소로키니아나(*B. sorokiniana*)) 및 벼 (예를 들어 씨. 미야베아누스(*C. miyabeanus*), 불완전세대: 에이치. 오리자에(*H. oryzae*)) 상의 코클리오볼루스 (불완전세대: 비폴라리스의 헬민토스포리움(*Helminthosporium*)) 종 (잎점무늬병); 목화 (예를 들어 씨. 고시피이(*C. gossypii*)), 옥수수 (예를

들어 씨. 그라미니콜라(*C. graminicola*): 탄저병 자루떡음병), 장과류, 감자 (예를 들어 씨. 코코데스(*C. coccodes*): 흑점병), 콩 (예를 들어 씨. 린데무티아눔(*C. lindemuthianum*)) 및 대두 (예를 들어 씨. 트룬카툼(*C. truncatum*) 또는 씨. 글로에오스포리오이데스(*C. gloeosporioides*)) 상의 콜레토티리쿰(*Colletotrichum*) (완전세대: 글로메렐라(*Glomerella*)) 종 (탄저병); 코르티시움(*Corticium*) 종, 예를 들어 벼 상의 씨. 사사키이(*C. sasakii*) (잎집무늬마름병); 대두 및 관상식물 상의 코리네스포라 카시이콜라(*Corynespora cassicola*) (잎집무늬병); 시클로코니움(*Cycloconium*) 종, 예를 들어 올리브 나무 상의 씨. 올레아기눔(*C. oleaginum*); 과수, 덩굴류 (예를 들어 씨. 리리오덴드리(*C. liriodendri*), 완전세대: 네오넥트리아 리리오덴드리(*Neonectria liriodendri*), 검은뿌리병) 및 관상식물 상의 실린드로카르폰(*Cylindrocarpon*) 종 (예를 들어 과수 동고병 또는 어린 덩굴 쇠약, 완전세대: 넥트리아(*Nectria*) 또는 네오넥트리아(*Neonectria*) 종); 대두 상의 데마토포라(*Dematophora*) (완전세대: 로셀리니아(*Rosellinia*)) 네카트릭스(*neatrix*) (뿌리 및 줄기떡음병); 디아포르테(*Diaporthe*) 종, 예를 들어 대두 상의 디. 파세올로룸(*D. phaseolorum*) (모잘록병); 옥수수, 곡류, 예컨대 보리 (예를 들어 디. 테레스(*D. teres*), 그물무늬병) 및 밀 (예를 들어 디. 트리티시-레펜티스(*D. tritici-repentis*): 황갈색점무늬병), 벼 및 잔디 상의 드레크슬레라 (동의어 헬민토스포리움, 완전세대: 피레노포라(*Pyrenophora*)) 종; 포르미티포리아(*Formitiporia*) (동의어 펠리누스(*Phellinus*)) 푼크타타(*punctata*), 예프. 메디테라네아(*F. mediterranea*), 파에오모니엘라 클라미도스포라(*Phaeomoniella chlamydospora*) (이전 파에오아크레모니움 클라미도스포룸(*Phaeoacremonium chlamydosporum*)), 파에오아크레모니움 알레오피룸(*Phaeoacremonium aleophilum*) 및/또는 보트리오스파에리아 오브투사(*Botryosphaeria obtusa*)로 인한 덩굴류 상의 에스카(*Esca*) (가지마름병, 줄중); 인과류 (이. 피리(*E. pyri*)), 장과류 (이. 베네타(*E. veneta*): 탄저병) 및 덩굴류 (이. 암펠리나(*E. ampelina*): 탄저병) 상의 엘시노에(*Elsinoe*) 종; 벼 상의 엔틸로마 오리자에(*Entyloma oryzae*) (잎감부기병); 밀 상의 에피코쿰(*Epicoccum*) 종 (검은곰팡이병); 사탕무 (이. 베타에(*E. betae*)), 채소류 (예를 들어 이. 피시(*E. pisi*)), 예컨대 호로과 (예를 들어 이. 시코라세아룸(*E. cichoracearum*)), 양배추, 평지 (예를 들어 이. 크루시페라룸(*E. cruciferarum*)) 상의 에리시페 종 (흰가루병); 과수, 덩굴류 및 관상수 상의 유티파 라타(*Eutypa lata*) (유티파 동고병 또는 가지마름병, 불완전세대: 시토스포리나 라타(*Cytosporina lata*), 동의어 리베르텔라 블레파리스(*Libertella blepharis*)); 옥수수 (예를 들어 이. 투르시쿰(*E. turcicum*)) 상의 엑세로hilum(*Exserohilum*) (동의어 헬민토스포리움) 종; 다양한 식물 상의 푸사리움(*Fusarium*) (완전세대: 지베렐라(*Gibberella*)) 종 (시들음병, 뿌리 또는 줄기떡음병), 예컨대 곡류 (예를 들어 밀 또는 보리) 상의 예프. 그라미네아룸(*F. graminearum*) 또는 예프. 쿨모룸(*F. culmorum*) (뿌리떡음병, 흑성병 또는 이삭마름병), 토마토 상의 예프. 옥시스포룸(*F. oxysporum*), 대두 상의 예프. 솔라니(*F. solani*) 및 옥수수 상의 예프. 베르티실리오이데스(*F. verticillioides*); 곡류 (예를 들어 밀 또는 보리) 및 옥수수 상의 가에우만노미세스 그라미니스(*Gaeumannomyces graminis*) (입고병); 곡류 (예를 들어 지. 제아에(*G. zeae*)) 및 벼 (예를 들어 지. 푸지쿠로이(*G. fujikuroi*): 키다리병) 상의 지베렐라 종; 덩굴류, 인과류 및 다른 식물 상의 글로메렐라 신굴라타(*Glomerella cingulata*) 및 목화 상의 지. 고시피이(*G. gossypii*); 벼 상의 그레인-스테이닝 콤플렉스; 덩굴류 상의 구이그나르디아 비드웰리이(*Guignardia bidwellii*) (검은색떡음병); 장미과 식물 및 주니퍼 상의 김노스포랑기움(*Gymnosporangium*) 종, 예를 들어 배 상의 지. 사비나에(*G. sabinae*) (녹병); 옥수수, 곡류 및 벼 상의 헬민토스포리움 종 (동의어 드레크슬레라, 완전세대: 코클리오볼루스); 헤밀레이아(*Hemileia*) 종, 예를 들어 커피 상의 에이치. 바스타트릭스(*H. vastatrix*) (커피잎녹병); 덩굴류 상의 이사리옵시스 클라비스포라(*Isariopsis clavispora*) (동의어 클라도스포리움 비티스(*Cladosporium vitis*)); 대두 및 목화 상의 마크로포미니 파세올리나(*Macrophomina phaseolina*) (동의어 파세올리(*phaseoli*)) (뿌리 및 줄기떡음병); 곡류 (예를 들어 밀 또는 보리) 상의 미크로도키움(*Microdochium*) (동의어 푸사리움) 니발레(*nivale*) (분홍설부병); 대두 상의 미크로스파에라 디푸사(*Microsphaera diffusa*) (흰가루병); 모닐리니아(*Monilinia*) 종, 예를 들어 핵과류 및 다른 장미과 식물 상의 엠. 락사(*M. laxa*), 엠. 프룩티콜라(*M. fructicola*) 및 엠. 프룩티게나(*M. fructigena*) (꽃 및 가지마름병, 갈색떡음병); 곡류, 바나나, 장과류 및 땅콩 상의 미코스파에렐라(*Mycosphaerella*) 종, 예컨대 예를 들어 밀 상의 엠. 그라미니콜라(*M. graminicola*) (불완전세대: 세프토리아 트리티시(*Septoria tritici*), 세프토리아 무늬병) 또는 바나나 상의 엠. 피지엔시스(*M. fijiensis*) (검은시가토키병); 양배추 (예를 들어 피. 브라시카에(*P. brassicae*)), 평지 (예를 들어 피. 파라시티카(*P. parasitica*)), 양과 (예를 들어 피. 데스트룩토르(*P. destructor*)), 담배 (피. 타바시나(*P. tabacina*)) 및 대두 (예를 들어 피. 만슈리카(*P. manshurica*)) 상의 페로노스포라(*Peronospora*) 종 (노균병); 대두 상의 파코프소라 파키리지(*Phakopsora pachyrhizi*) 및 피. 메이보미아에(*P. meibomiae*) (대두 녹병); 예를 들어 덩굴류 (예를 들어 피. 트라케이필라(*P. tracheiphila*) 및 피. 테트라스포라(*P. tetraspora*)) 및 대두 (예를 들어 피. 그레가타(*P. gregata*): 줄기떡음병) 상의 피알로포라(*Phialophora*) 종; 평지 및 양배추 상의 포마 린감(*Phoma lingam*) (뿌리 및 줄기떡음병) 및 사탕무 상의 피. 베타에(*P. betae*) (뿌리떡음병, 잎집무늬병

및 모잘록병); 해바라기, 덩굴류 (예를 들어 피. 비티콜라(*P. viticola*): 줄기 및 잎점무늬병) 및 대두 (예를 들어 줄기썩음병: 피. 파세올리(*P. phaseoli*), 완전세대: 디아포르테 파세올로룸(*Diaporthe phaseolorum*)) 상의 포뮬시스(*Phomopsis*) 종; 옥수수 상의 피소더마 마이디스(*Physotherma maydis*) (갈색점무늬병); 다양한 식물, 예컨대 파프리카 및 호로과 (예를 들어 피. 캡시시(*P. capsici*)), 대두 (예를 들어 피. 메가스페르마(*P. megasperma*), 동의어 피. 소자에(*P. sojae*)), 감자 및 토마토 (예를 들어 피. 인페스탄스(*P. infestans*): 역병) 및 활엽수 (예를 들어 피. 라모룸(*P. ramorum*): 오크 급사병) 상의 피토프토포라(*Phytophthora*) 종 (시들음병, 뿌리, 잎, 과실 및 줄기썩음병); 양배추, 평지, 무 및 다른 식물 상의 플라스모디오포라 브라시카에(*Plasmodiophora brassicae*) (뿌리혹병); 플라스모파라(*Plasmopara*) 종, 예를 들어 덩굴류 상의 피. 비티콜라(*P. viticola*) (포도덩굴 노균병) 및 해바라기 상의 피. 할스테디(*P. halstedii*); 장미과 식물, 홉, 인과류 및 장과류 상의 포도스파에라(*Podosphaera*) 종 (흰가루병), 예를 들어 사과 상의 피. 류코트리카(*P. leucotricha*); 예를 들어 곡류, 예컨대 보리 및 밀 (피. 그라미니스(*P. graminis*)) 및 사탕무 (피. 베타에(*P. betae*)) 상의 폴리믹사(*Polymyxa*) 종 및 그에 의해 전달된 바이러스성 질병; 곡류, 예를 들어 밀 또는 보리 상의 슈도세르코스포렐라 헤르포트리코이데스(*Pseudocercospora herpotrichoides*) (눈무늬병, 완전세대: 타페시아 알룬다에(*Tapesia yellundae*)); 다양한 식물 상의 슈도페로노스포라(*Pseudoperonospora*) (노균병), 예를 들어 호로과 상의 피. 쿠벤시스(*P. cubensis*) 또는 홉 상의 피. 휴밀리(*P. humili*); 덩굴류 상의 슈도페지쿨라 트라케이필라(*Pseudopezizicola tracheiphila*) (레드 파이어 질병 또는 로트브레너, 불완전세대: 피알로포라(*Phialophora*)); 다양한 식물 상의 푸시니아(*Puccinia*) 종 (녹병), 예를 들어 곡류, 예컨대 예를 들어 밀, 보리 또는 호밀 상의 피. 트리티시나(*P. triticea*) (갈색녹병 또는 잎녹병), 피. 스트리이포르미스(*P. striiformis*) (줄녹병 또는 황색녹병), 피. 호르데이(*P. hordei*) (좁녹병), 피. 그라미니스 (줄기녹병 또는 검은녹병) 또는 피. 레콘디타(*P. recondita*) (갈색녹병 또는 잎녹병), 및 아스파라거스 (예를 들어 피. 아스파라기(*P. asparagi*)); 밀 상의 피레노포라(*Pyrenophora*) (불완전세대: 드레크슬레라) 트리티시레펜티스(*triticea-repentis*) (황갈색점무늬병) 또는 보리 상의 피. 페레스(*P. feres*) (그물무늬병); 피리쿨라리아(*Pyricularia*) 종, 예를 들어 벼 상의 피. 오리자에(*P. oryzae*) (완전세대: 마그나포르테 그리세아(*Magnaporthe grisea*), 도열병) 및 잔디 및 곡류 상의 피. 그리세아(*P. grisea*); 잔디, 벼, 옥수수, 밀, 목화, 평지, 해바라기, 대두, 사탕무, 채소류 및 다양한 다른 식물 상의 피티움(*Pythium*) 종 (모잘록병) (예를 들어 피. 울티무(*P. ultimum*) 또는 피. 아파니더마툼(*P. aphanidermatum*)); 라물라리아(*Ramularia*) 종, 예를 들어 보리 상의 알. 콜로-시그니(*R. collo-cygni*) (라물라리아 잎점무늬병, 생리학적 잎점무늬병) 및 사탕무 상의 알. 베티콜라(*R. beticola*); 목화, 벼, 감자, 잔디, 옥수수, 평지, 감자, 사탕무, 채소류 및 다양한 다른 식물 상의 리족토니아(*Rhizoctonia*) 종, 예를 들어 대두 상의 알. 솔라니(*R. solani*) (뿌리 및 줄기썩음병), 벼 상의 알. 솔라니 (잎집무늬마름병) 또는 밀 또는 보리 상의 알. 세레알리스(*R. cerealis*) (리족토니아 봄마름병); 딸기, 당근, 양배추, 덩굴류 및 토마토 상의 리조푸스 스톨로니페르(*Rhizopus stolonifer*) (검은곰팡이병, 무름병); 보리, 호밀 및 트리티케일 상의 린코스포리움 세칼리스(*Rhynchosporium secalis*) (갈색잎마름병); 벼 상의 사로클라디움 오리자에(*Sarocladium oryzae*) 및 에스. 아테누아툼(*S. attenuatum*) (잎집썩음병); 채소류 및 재배지 작물, 예컨대 평지, 해바라기 (예를 들어 에스. 스크레로티오룸(*S. sclerotiorum*)) 및 대두 (예를 들어 에스. 롤프시(*S. rolfii*) 또는 에스. 스크레로티오룸(*S. sclerotiorum*)) 상의 스크레로티니아(*Sclerotinia*) 종 (줄기썩음병 또는 흰곰팡이병); 다양한 식물 상의 세프트로리아 종, 예를 들어 대두 상의 에스. 글리시네스(*S. glycinis*) (갈색점무늬병), 밀 상의 에스. 트리티시(*S. tritici*) (세프트로리아 무늬병) 및 곡류 상의 에스. (동의어 스타고노스포라(*Stagonospora*)) 노도룸(*nodorum*) (스타고노스포라 무늬병); 덩굴류 상의 운시눌라(*Uncinula*) (동의어 에리시페) 네카토르(*necator*) (흰가루병, 불완전세대: 오이디움 툽케리(*Oidium tuckeri*)); 옥수수 (예를 들어 에스. 투르시쿰(*S. turcicum*), 동의어 헬민토스포리움 투르시쿰(*Helminthosporium turcicum*)) 및 잔디 상의 세토스파에리아(*Setosphaeria*) 종 (잎마름병); 옥수수 (예를 들어 에스. 레일리아나(*S. reiliana*): 이삭감부기병), 소르굼 및 사탕수수 상의 스파셀로테카(*Sphaerolotheca*) 종 (감부기병); 호로과 상의 스파에로테카 폴리기네아(*Sphaerotheca fuliginea*) (흰가루병); 감자 상의 스폰고스포라 서브테라네아(*Spongospora subterranea*) (가루더듬이병) 및 그에 의해 전달된 바이러스성 질병; 곡류 상의 스타고노스포라(*Stagonospora*) 종, 예를 들어 밀 상의 에스. 노도룸(*S. nodorum*) (스타고노스포라 무늬병, 완전세대: 렙토스파에리아(*Leptosphaeria*) (동의어 파에오스파에리아(*Phaeosphaeria*)) 노도룸(*nodorum*)); 감자 상의 신키트리움 엔도비오티쿰(*Synchytrium endobioticum*) (감자 사마귀병); 타프리나(*Taphrina*) 종, 예를 들어 복숭아 상의 티. 데포르만스(*T. deformans*) (잎말림병) 및 자두 상의 티. 프루니(*T. pruni*) (자두 주머니병); 담배, 인과류, 채소류, 대두 및 목화 상의 티엘라비옵시스(*Thielaviopsis*) 종 (검은뿌리썩음병), 예를 들어 티. 바시콜라(*T. basicola*) (동의어 칼라라 엘레간스(*Chalara elegans*)); 곡류 상의 틸레티아(*Tilletia*) 종 (감부기병 또는 비린감부기병), 예컨대 예를 들어 밀 상의 티. 트리티시(*T. tritici*) (동의어 티. 카리에스(*T.*

caries), 밀깜부기병) 및 티. 콘트로베르사(*T. controversa*) (난쟁이깜부기병); 보리 또는 밀 상의 티플라 인카르나타(*Typhula incarnata*) (회색실부병); 우로시스티스(*Urocystis*) 종, 예를 들어 호밀 상의 유. 오컬타(*U. occulta*) (줄기깜부기병); 채소류 상의 우로미세스(*Uromyces*) 종 (녹병), 예컨대 콩 (예를 들어 유. 아펜디쿨라투스(*U. appendiculatus*), 동의어 유. 파세올리(*U. phaseoli*)) 및 사탕무 (예를 들어 유. 베타에(*U. betae*)); 곡류 (예를 들어 유. 누다(*U. nuda*) 및 유. 아바에나에(*U. avenae*)), 옥수수 (예를 들어 유. 마이디스(*U. maydis*); 옥수수깜부기병) 및 사탕수수 상의 우스틸라고(*Ustilago*) 종 (겉깜부기병); 사과 (예를 들어 브이. 이나에쿠알리스(*V. inaequalis*)) 및 배 상의 벤투리아(*Venturia*) 종 (흑성병); 및 다양한 식물, 예컨대 과일류 및 관상식물, 덩굴류, 장과류, 채소류 및 재배지 작물 상의 베르티실리움(*Verticillium*) 종 (시들음병), 예를 들어 딸기, 평지, 감자 및 토마토 상의 브이. 달리아에(*V. dahliae*).

[0393] 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 또한 저장된 산물 또는 수확물의 보호 및 물질의 보호 시에 유해 진균을 방제하기에 적합하다. 용어 "물질의 보호"는 유해 미생물, 예컨대 진균 및 박테리아에 의한 침입 및 파괴에 대한, 기술적 물질 및 무생물, 예컨대 접착제, 접착제, 목재, 종이 및 페이퍼보드, 텍스타일, 가죽, 페인트 분산물, 냉각 윤활제, 플라스틱, 섬유 또는 직물의 보호를 나타내는 것으로 이해되어야 한다. 목재 및 다른 물질의 보호와 관련하여, 하기 유해 진균: 아스코미세테스 예컨대 오피오스토마 종, 세라토시스티스 종, 아우레오바시디움 풀루란스(*Aureobasidium pullulans*), 스크레로포마(*Sclerophoma*) 종, 카에토미움(*Chaetomium*) 종, 휴미콜라(*Humicola*) 종, 페트리엘라(*Petriella*) 종, 트리쿠루스(*Trichurus*) 종; 마시디오미세테스 예컨대 코니오포라(*Coniophora*) 종, 코리올루스(*Coriolus*) 종, 글로에오피룸(*Gloeophyllum*) 종, 렌티누스(*Lentinus*) 종, 플레우로투스(*Pleurotus*) 종, 포리아(*Poria*) 종, 세르풀라(*Serpula*) 종 및 티로미세스(*Tyromyces*) 종, 듀테로미세테스 예컨대 아스페르길루스 종, 클라도스포리움 종, 페니실리움(*Penicillium*) 종, 트리코르마(*Trichorma*) 종, 알테르나리아 종, 파에실로미세스(*Paecilomyces*) 종, 및 지고미세테스 예컨대 뮤코르(*Mucor*) 종이 특별히 주목되며, 추가로 저장된 산물 및 수확물의 보호에서 하기 효모 진균: 칸디다 종 및 사카로미세스 세레비자에(*Saccharomyces cerevisiae*)에 유의한다.

[0394] 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 식물의 건강을 개선시키기 위해 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 식물, 그의 번식 재료 및/또는 식물이 성장 중이거나 성장시킬 생육지를, 유효량의 제공된 화합물 또는 그의 조성물로 처리함으로써 식물 건강을 개선시키는 방법에 관한 것이다.

[0395] 용어 "식물 건강"은 수확량 (예를 들어 증가된 바이오매스 및/또는 가치있는 성분의 증가된 함량), 식물 활력 (예를 들어 개선된 식물 성장 및/또는 더 녹색인 잎 ("녹색화 효과")), 품질 (예를 들어 특정 성분의 개선된 함량 또는 조성) 및 비생물적 및/또는 생물적 스트레스에 대한 내성과 같은 여러 지표에 의해 단독으로 또는 서로 조합되어 결정되는 식물 및/또는 그의 산물의 상태를 나타내는 것으로 이해되어야 한다. 상기 확인된 식물의 건강 상태에 대한 지표는 상호의존성일 수 있거나, 또는 서로로부터 유발될 수 있다.

[0396] 제공된 화합물은 생물학적 활성이 상이할 수 있는 상이한 결정 변형물로 존재할 수 있다. 이들은 마찬가지로 본 발명의 대상이다.

[0397] 제공된 화합물은 진균, 또는 진균 공격으로부터 보호하고자 하는 식물, 식물 번식 재료, 예컨대 종자, 토양, 표면, 물질 또는 장소를 살진균 유효량의 활성 물질로 처리함으로써, 그 자체로 또는 조성물 형태로 사용된다. 적용은 진균에 의해 식물, 식물 번식 재료, 예컨대 종자, 토양, 표면, 물질 또는 장소의 감염 전 및 후 둘 다에 수행될 수 있다.

[0398] 식물 번식 재료는 식재 또는 이식 시에 또는 그 전에 예방적으로, 제공된 화합물 또는 적어도 1종의 제공된 화합물을 포함하는 그의 조성물로 처리될 수 있다.

[0399] 본 발명은 또한 용매 또는 고체 담체 및 적어도 1종의 제공된 화합물을 포함하는 농약 조성물, 및 유해 진균을 방제하기 위한 용도에 관한 것이다.

[0400] 농약 조성물은 살진균 유효량의 제공된 화합물을 포함한다. 용어 "유효량"은, 재배 식물 상에서 유해 진균의 방제 또는 물질의 보호에 충분하며 처리된 식물에 대한 실질적인 손상을 유발하지 않는 제공된 화합물 또는 그의 조성물의 양을 나타낸다. 이러한 양은 광범위하게 달라질 수 있으며, 방제될 진균 종, 처리되는 재배 식물 또는 물질, 기후 조건 및 사용되는 구체적 화합물과 같은 다양한 인자에 의존성이다.

[0401] 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 농약 조성물의 통상적인 유형, 예를 들어 용액, 에멀전, 현탁액, 분진, 분말, 페이스트 및 과립으로 전환될 수 있다. 조성물 유형은 특정한 의도된 목적에 따라 달라지며; 각 경우에, 이는 제공된 화합물의 미세하고 균일한 분포를 보장해야 한다.

- [0402] 조성물 유형에 대한 예는 현탁액 (SC, OD, FS), 유화성 농축물 (EC), 에멀전 (EW, EO, ES), 페이스트, 과스틸, 습윤성 분말 또는 분진 (WP, SP, SS, WS, DP, DS), 또는 수용성 또는 습윤성일 수 있는 과립 (GR, FG, GG, MG), 뿐만 아니라 식물 번식 재료 예컨대 종자의 처리를 위한 겔 제제 (GF)이다.
- [0403] 통상적으로, 조성물 유형 (예를 들어 SC, OD, FS, EC, WG, SG, WP, SP, SS, WS, GF)은 희석되어 사용된다. DP, DS, GR, FG, GG 및 MG와 같은 조성물 유형은 통상적으로 희석되지 않고 사용된다.
- [0404] 조성물은 공지된 방식으로 제조된다 (US 3,060,084, EP-A 707 445 (액체 농축물의 경우), 문헌 [Browning: "Agglomeration", Chemical Engineering, Dec. 4, 1967, 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, pp. 8-57 et seq.], WO 91/13546, US 4,172,714, US 4,144,050, US 3,920,442, US 5,180,587, US 5,232,701, US 5,208,030, GB 2,095,558, US 3,299,566, 문헌 [Klingman: Weed Control as a Science (J. Wiley & Sons, New York, 1961), Hance et al.: Weed Control Handbook (8th Ed., Blackwell Scientific, Oxford, 1989) and Mollet, H. and Grubemann, A.: Formulation technology (Wiley VCH Verlag, Weinheim, 2001)] 참조).
- [0405] 농약 조성물은 농약 조성물에 통상적인 보조제를 또한 포함할 수 있다. 사용되는 보조제는 각각 특정한 적용 형태 및 활성 물질에 따라 달라진다.
- [0406] 적합한 보조제에 대한 예는 용매, 고체 담체, 분산제 또는 유화제 (예컨대 추가의 가용화제, 보호 콜로이드, 계면활성제 및 접착제), 유기 및 무기 증점제, 살박테리아제, 동결방지제, 소포제, 적절한 경우에 착색제 및 점착제 또는 결합제 (예를 들어 종자 처리 제제의 경우)이다. 적합한 용매는 물, 유기 용매 예컨대 중간 내지 높은 비점의 미네랄 오일 분획, 예컨대 케로센 또는 디젤 오일, 게다가 석탄 타르 오일 및 식물 또는 동물 기원의 오일, 지방족, 시클릭 및 방향족 탄화수소, 예를 들어 톨루엔, 크실렌, 파라핀, 테트라히드로나프탈렌, 알킬화 나프탈렌 또는 그의 유도체, 알콜 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 및 시클로헥산올, 글리콜, 케톤 예컨대 시클로헥산올 및 감마-부티로락톤, 지방산 디메틸아미드, 지방산 및 지방산 에스테르 및 강한 극성 용매, 예를 들어 아민 예컨대 N-메틸피롤리돈이다.
- [0407] 고체 담체는 미네랄 토류 예컨대 규산염, 실리카 겔, 활석, 카올린, 석회석, 석회, 백악, 교회점토, 황토, 점토, 돌로마이트, 규조토, 황산칼슘, 황산마그네슘, 산화마그네슘, 분쇄된 합성 물질, 비료, 예컨대 예를 들어 황산암모늄, 인산암모늄, 질산암모늄, 우레아, 및 식물 기원의 산물, 예컨대 곡분, 목피분, 목분 및 견과피분, 셀룰로스 분말 및 다른 고체 담체이다.
- [0408] 적합한 계면활성제 (아주반트, 습윤제, 점착제, 분산제 또는 유화제)는, 방향족 술폰산의 알칼리 금속, 알칼리 토금속 및 암모늄 염, 예컨대 리그닌술폰산 (보레스퍼스(Borresperse)® 유형, 노르웨이 소재의 보레가드 (Borregard)) 페놀술폰산, 나프탈렌술폰산 (모르웨트(Morwet)® 유형, 미국 소재의 악조 노벨(Akzo Nobel)), 디부틸나프탈렌-술폰산 (네칼(Nekal)® 유형, 독일 소재의 바스프), 및 지방산, 알킬술폰네이트, 알킬-아릴술폰네이트, 알킬 술폰네이트, 라우릴에테르 술폰네이트, 지방 알콜 술폰네이트, 및 황산화 헥사-, 헵타- 및 옥타데칸올레이트, 황산화 지방 알콜 글리콜 에테르, 게다가 나프탈렌 또는 나프탈렌술폰산과 페놀 및 포르말데히드의 축합물, 폴리옥시-에틸렌 옥틸페닐 에테르, 에톡실화 이소옥틸페놀, 옥틸페놀, 노닐페놀, 알킬페닐 폴리글리콜 에테르, 트리부틸페닐 폴리글리콜 에테르, 트리스테아릴-페닐 폴리글리콜 에테르, 알킬아릴 폴리에테르 알콜, 알콜 및 지방 알콜/에틸렌 옥시드 축합물, 에톡실화 피마자 오일, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 에톡실화 폴리옥시프로필렌, 라우릴 알콜 폴리글리콜 에테르 아세탈, 소르비톨 에스테르, 리그닌-술폰이트 페액 및 단백질, 변성 단백질, 폴리사카라이드 (예를 들어 메틸셀룰로스), 소수성으로 개질된 전분, 폴리비닐 알콜 (모위올(Mowiol)® 유형, 스위스 소재의 클라리언트(Clariant)), 폴리카르복실레이트 (소콜란(Sokolan)® 유형, 독일 소재의 바스프), 폴리알콕실레이트, 폴리비닐-아민 (루파솔(Lupasol)® 유형, 독일 소재의 바스프), 폴리비닐피롤리돈 및 그의 공중합체이다.
- [0409] 증점제 (즉, 조성물에 개질된 유동성, 즉 정적 상태 하에서는 높은 점도 및 교반 동안에는 낮은 점도를 부여하는 화합물)에 대한 예는 폴리사카라이드 및 유기 및 무기 점토 예컨대 크산탄 검 (켈잔(Kelzan)®, 미국 소재의 쉘코(Shell)이고, 로도폴(Rhodopol)® 23 (프랑스 소재의 로디아(Rhodia)), 비검(Veegum)® (미국 소재의 알티. 밴더빌트(RT. Vanderbilt)) 또는 아타클레이(Attaclay)® (미국 뉴저지 소재의 엔겔하드 코포레이션 (Engelhard Corp.))이다.
- [0410] 살박테리아제는 조성물의 보존 및 안정화를 위해 첨가될 수 있다. 적합한 살박테리아제에 대한 예는 디클로로펜 및 벤질알콜 헤미 포르말 (ICI로부터의 프록셀(Proxel)® 또는 토르 케미(Thor Chemie)로부터의 액티시드

(Acticide)® RS 및 롬 앤 하스(Rohm & Haas)로부터의 카톤(Kathon)® MK) 및 이소티아졸리논 유도체 예컨대 알킬이소티아졸리논 및 벤즈이소티아졸리논 (토르 케미로부터의 액티시드® MBS)을 기재로 하는 것들이다.

- [0411] 적합한 동결방지제에 대한 예는 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 우레아 및 글리세린이다.
- [0412] 소포제에 대한 예는 실리콘 에멀전 (예컨대 예를 들어 독일 소재의 바커(Wacker) 제조의 실리콘(Silikon)® SRE, 또는 프랑스 소재의 로디아 제조의 로도실(Rhodorsil)®), 장쇄 알콜, 지방산, 지방산의 염, 플루오로유기 화합물 및 그의 혼합물이다.
- [0413] 적합한 착색제는 낮은 수용해도의 안료 및 수용성 염료이다. 언급되는 예는 명칭 로다민 B, C. I. 피그먼트 레드 112, C. I. 솔벤트 레드 1, 피그먼트 블루 15:4, 피그먼트 블루 15:3, 피그먼트 블루 15:2, 피그먼트 블루 15:1, 피그먼트 블루 80, 피그먼트 옐로우 1, 피그먼트 옐로우 13, 피그먼트 레드 112, 피그먼트 레드 48:2, 피그먼트 레드 48:1, 피그먼트 레드 57:1, 피그먼트 레드 53:1, 피그먼트 오렌지 43, 피그먼트 오렌지 34, 피그먼트 오렌지 5, 피그먼트 그린 36, 피그먼트 그린 7, 피그먼트 화이트 6, 피그먼트 브라운 25, 베이직 바이올렛 10, 베이직 바이올렛 49, 애시드 레드 51, 애시드 레드 52, 애시드 레드 14, 애시드 블루 9, 애시드 옐로우 23, 베이직 레드 10, 베이직 레드 108이다.
- [0414] 점착제 또는 결합제에 대한 예는 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐 알콜 및 셀룰로스 에테르 (일본 소재의 신에쓰(Shin-Etsu) 제조의 틸로스(Tylose)®)이다.
- [0415] 분말, 확산을 위한 물질 및 분진은, 제공된 화합물, 및 적절한 경우에 추가의 활성 물질을 적어도 1종의 고체 담체와 함께 혼합하거나 또는 동반 분쇄함으로써 제조될 수 있다.
- [0416] 과립, 예를 들어 코팅된 과립, 함침된 과립 및 균질한 과립은, 활성 물질을 고체 담체에 결합시킴으로써 제조될 수 있다. 고체 담체의 예는 미네랄 토류 예컨대 실리카 겔, 규산업, 활석, 카올린, 아타클레이, 석회석, 석회, 백악, 교회점토, 황토, 점토, 돌로마이트, 규조토, 황산칼슘, 황산마그네슘, 산화마그네슘, 분쇄된 합성 물질, 비료, 예컨대, 예를 들어 황산암모늄, 인산암모늄, 질산암모늄, 우레아, 및 식물 기원의 산물, 예컨대 곡분, 목 피분, 목분 및 건과피분, 셀룰로스 분말 및 다른 고체 담체이다.
- [0417] 조성물 유형에 대한 예는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:
- [0418] 1. 물로 희석하기 위한 조성물 유형, i) 수용성 농축액 (SL, LS): 제공된 화합물 10 중량부를 물 또는 수용성 용매 90 중량부 중에 용해시킨다. 대안적으로, 습윤제 또는 다른 보조제를 첨가한다. 활성 물질은 물로 희석 시에 용해된다. 이러한 방식으로, 10 중량%의 활성 물질의 함량을 갖는 조성물을 수득한다. ii) 분산성 농축물 (DC): 제공된 화합물 20 중량부를 분산제, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈 10 중량부가 첨가된 시클로헥산 70 중량부 중에 용해시킨다. 물로 희석하여 분산액을 제공한다. 활성 물질 함량은 20 중량%이다. iii) 유화성 농축물 (EC): 제공된 화합물 15 중량부를 칼슘 도데실벤젠술포네이트 및 피마자 오일 에톡실레이트 (각 경우에 5 중량부)가 첨가된 크실렌 75 중량부 중에 용해시킨다. 물로 희석하여 에멀전을 제공한다. 조성물은 15 중량%의 활성 물질 함량을 갖는다. iv) 에멀전 (EW, EO, ES): 제공된 화합물 25 중량부를 칼슘 도데실벤젠술포네이트 및 피마자 오일 에톡실레이트 (각 경우에 5 중량부)가 첨가된 크실렌 35 중량부 중에 용해시킨다. 상기 혼합물을 유화기 (울트라투락스(Ultraturrax))에 의해 물 30 중량부 중에 도입하고, 균질한 에멀전으로 제조한다. 물로 희석하여 에멀전을 제공한다. 조성물은 25 중량%의 활성 물질 함량을 갖는다. v) 현탁액 (SC, OD, FS): 교반 볼 밀에서, 제공된 화합물 20 중량부를, 분산제 및 습윤제 10 중량부 및 물 또는 유기 용매 70 중량부를 첨가하면서 분쇄하여 미세한 활성 물질 현탁액을 제공한다. 물로 희석하여 활성 물질의 안정한 현탁액을 제공한다. 조성물의 활성 물질 함량은 20 중량%이다. vi) 수분산성 과립 및 수용성 과립 (WG, SG): 제공된 화합물 50 중량부를, 분산제 및 습윤제 50 중량부를 첨가하면서 미분하고, 기술적 기구 (예를 들어 압출, 분무탑, 유동층)에 의해 수분산성 또는 수용성 과립으로서 제조한다. 물로 희석하여 활성 물질의 안정한 분산액 또는 용액을 제공한다. 조성물은 50 중량%의 활성 물질 함량을 갖는다. vii) 수분산성 분말 및 수용성 분말 (WP, SP, SS, WS): 제공된 화합물 75 중량부를, 분산제, 습윤제 및 실리카 겔 25 중량부를 첨가하면서 로터-스테이터에서 분쇄한다. 물을 갖는 희석은 활성 물질의 안정한 분산액 또는 용액을 제공한다. 조성물의 활성 물질 함량은 75 중량%이다. viii) 겔 (GF): 교반 볼 밀에서, 제공된 화합물 20 중량부를 분산제 10 중량부, 겔화제 습윤제 1 중량부 및 물 또는 유기 용매 70 중량부를 첨가하면서 분쇄하여 활성 물질의 미세한 현탁액을 제공한다. 물로 희석하여 활성 물질의 안정한 현탁액을 제공하며, 그에 의해 20% (w/w)의 활성 물질을 갖는 조성물을 수득한다.
- [0419] 2. 희석되지 않고 적용되는 조성물 유형: ix) 살분성 분말 (DP, DS): 제공된 화합물 5 중량부를 미분하고, 미분

된 카올린 95 중량부와 친밀하게 혼합한다. 이와 같이 하여 5 중량%의 활성 물질 함량을 갖는 살분성 조성물을 제공한다. x) 과립 (GR, FG, GG, MG): 제공된 화합물 0.5 중량부를 미분하고, 담체 99.5 중량부와 회합시킨다. 현행 방법은 압출, 분무-건조 또는 유동층이다. 이와 같이 하여 0.5 중량%의 활성 물질 함량을 갖는, 희석되지 않고 적용되는 과립을 제공한다. xi) ULV 용액 (UL): 제공된 화합물 10 중량부를 유기 용매, 예를 들어 크실렌 90 중량부 중에 용해시킨다. 이와 같이 하여 10 중량%의 활성 물질 함량을 갖는, 희석되지 않고 적용되는 조성물을 제공한다.

[0420] 농약 조성물은 일반적으로 0.01 및 95 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 90 중량%, 가장 바람직하게는 0.5 내지 90 중량%의 활성 물질을 포함한다. 활성 물질은 90% 내지 100%, 바람직하게는 95% 내지 100%의 순도 (NMR 스펙트럼에 따름)로 사용된다.

[0421] 수용성 농축물 (LS), 유동성 농축물 (FS), 건식 처리를 위한 분말 (DS), 슬러리 처리를 위한 수분산성 분말 (WS), 수용성 분말 (SS), 에멀전 (ES), 유화성 농축물 (EC) 및 겔 (GF)이 식물 번식 재료, 특히 종자의 처리 목적을 위해 통상적으로 사용된다. 이들 조성물은 희석되거나 희석되지 않고 식물 번식 재료, 특히 종자에 적용될 수 있다. 해당 조성물은, 2 내지 10배 희석 후에, 즉시 사용가능한 제제 중 0.01 내지 60 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 40 중량%의 활성 물질 농도를 제공한다. 적용은 파종 전에 또는 그 동안에 수행될 수 있다. 제공된 농약 화합물 또는 그의 조성물을 식물 번식 재료, 특히 종자 상에 적용 또는 처리하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 번식 재료의 드레싱, 코팅, 펠릿화, 살분, 침지 및 고량내 적용 방법을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 발아가 유도되지 않도록 하는 방법에 의해, 예를 들어 종자 드레싱, 펠릿화, 코팅 및 살분에 의해 식물 번식 재료 상에 적용된다.

[0422] 바람직한 실시양태에서, 현탁액-유형 (FS) 조성물이 종자 처리에 사용된다. 전형적으로, FS 조성물은 1-800 g/l의 활성 물질, 1-200 g/l의 계면활성제, 0 내지 200 g/l의 동결방지제, 0 내지 400 g/l의 결합제, 0 내지 200 g/l의 안료 및 최대 1 리터의 용매, 바람직하게는 물을 포함할 수 있다.

[0423] 활성 물질은 분무, 분무화, 살분, 확산, 브러싱, 침지 또는 주입에 의해, 그 자체로 또는 그의 조성물 형태로, 예를 들어 직접 분무가능한 용액, 분말, 현탁액, 분산액, 에멀전, 분산액, 페이스트, 살분성 제품, 확산을 위한 물질, 또는 과립 형태로 사용될 수 있다. 적용 형태는 전적으로 의도된 목적에 따라 달라지며; 각 경우에 본 발명에 따른 활성 물질의 가장 미세한 가능한 분포를 보장하도록 의도된다. 수성 적용 형태는 물을 첨가함으로써 에멀전 농축물, 페이스트 또는 습윤성 분말 (분무가능한 분말, 오일 분산액)으로부터 제조될 수 있다. 에멀전, 페이스트 또는 오일 분산액을 제조하기 위해, 그 자체로서의 또는 오일 또는 용매 중에 용해된 물질은, 습윤제, 점착제, 분산제 또는 유화제에 의해 물 중에 균질화될 수 있다. 대안적으로, 활성 물질, 습윤제, 점착제, 분산제 또는 유화제, 및 적절한 경우에 용매 또는 오일로 구성된 농축물을 제조하는 것은 가능하며, 이러한 농축물은 물로 희석하기에 적합하다.

[0424] 즉시 사용가능한 제제 중 활성 물질 농도는 비교적 광범위하게 달라질 수 있다. 일반적으로, 이들은 0.0001 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.001 내지 1 중량%의 활성 물질이다.

[0425] 활성 물질은 또한 초저부피 방법 (ULV)으로 성공적으로 사용될 수 있으며, 95 중량% 초과 활성 물질을 포함하는 조성물을 적용하는 것, 또는 심지어 첨가제 없이 활성 물질을 적용하는 것이 가능하다.

[0426] 식물 보호에 사용되는 경우에, 적용되는 활성 물질의 양은 원하는 효과의 종류에 따라, ha당 0.001 내지 2 kg, 바람직하게는 ha당 0.005 내지 2 kg, 보다 바람직하게는 ha당 0.05 내지 0.9 kg, 특히 ha당 0.1 내지 0.75 kg이다.

[0427] 예를 들어 종자의 살분, 코팅 또는 종자에 의한, 식물 번식 재료 예컨대 종자의 처리 시에, 식물 번식 재료 (바람직하게는 종자) 100 킬로그램당 0.1 내지 1000 g, 바람직하게는 1 내지 1000 g, 보다 바람직하게는 1 내지 100 g, 가장 바람직하게는 5 내지 100 g 양의 활성 물질이 일반적으로 필요하다.

[0428] 물질 또는 저장된 산물의 보호에 사용되는 경우에, 적용되는 활성 물질의 양은 적용 분야 및 원하는 효과의 종류에 따라 달라진다. 물질의 보호 시에 통상적으로 적용되는 양은, 예를 들어 처리될 물질 세제곱 미터당 0.001 g 내지 2 kg, 바람직하게는 0.005 g 내지 1 kg의 활성 물질이다.

[0429] 다양한 유형의 오일, 습윤제, 아주반트, 제초제, 살박테리아제, 다른 살진균제 및/또는 농약이 활성 물질 또는 그를 포함하는 조성물에 첨가될 수 있으며, 적절한 경우에는 사용 직전까지 첨가되지 않을 수 있다 (탱크 믹스). 이들 작용제는 1: 100 내지 100:1, 바람직하게는 1: 10 내지 10:1의 중량비로 본 발명에 따른 조성물과

혼합될 수 있다.

- [0430] 사용될 수 있는 아주반트는, 특히 유기 개질된 폴리실록산 예컨대 브레이크 스루(Break Thru) S 240®; 알콜 알콕실레이트 예컨대 아트플러스(Atplus) 245®, 아트플러스 MBA 1303®, 플루라팍(Plurafac) LF 300® 및 루텐솔(Lutensol) ON 30®; EO/PO 블록 중합체, 예를 들어 플루로닉(Pluronic) RPE 2035® 및 게나폴(Genapol) B®; 알콜 에톡실레이트 예컨대 루텐솔 XP 80®; 및 디옥틸 술포숙시네이트 소듐 예컨대 레오펜(Leophen) RA® 이다.
- [0431] 본 발명에 따른 조성물은 살진균제로서의 사용 형태로, 다른 활성 물질, 예를 들어 농약, 성장 조절제, 살진균제 또는 다른게는 비료와 함께, 프리-믹스로서 제시될 수 있거나, 또는 적절한 경우에는 사용 직전까지 제시되지 않을 수 있다 (탱크 믹스). 농약은, 예를 들어 살곤충제, 살진균제, 제초제, 또는 추가의 살선충제일 수 있다. 조성물은, 생물학적 방제제, 미생물 추출물, 천연 생성물, 식물 성장 활성화제 및/또는 식물 방어제를 포함한 1종 이상의 추가의 활성 물질을 또한 포함할 수 있다.
- [0432] 제공된 화합물 또는 그의 조성물을 살진균제로서의 사용 형태로 다른 살진균제와 혼합하는 것은, 다수의 경우에 살진균 활성 스펙트럼의 확장의 수득 또는 살진균제 저항성 발생의 방지를 유발한다. 게다가, 다수의 경우에, 상승작용적 효과가 수득된다.
- [0433] 본 발명에 따른 화합물과 함께 사용될 수 있는 활성 물질의 하기 목록은, 가능한 조합을 예시하도록 의도된 것이며, 이를 제한하도록 의도된 것은 아니다:
- [0434] A) 스트로빌루린 아족시스트로빈, 쿠목시스트로빈, 디목시스트로빈, 에네스트로부린, 에녹사스트로빈, 페나민스트로빈, 플루옥사스트로빈, 플루페녹시스트로빈, 크레속심-메틸, 만데스트로빈, 메토미노스트로빈, 오리사스트로빈, 피록시스트로빈, 피라클로스트로빈, 피라메토스트로빈, 피라옥시스트로빈, 피리벤카르브, 트리플록시스트로빈, 2-(2-(6-(3-클로로-2-메틸-페녹시)-5-플루오로-피리미딘-4-일옥시)-페닐)-2-메톡시이미노-N-메틸-아세트아미드, 3-메톡시-2-(2-(N-(4-메톡시-페닐)-시클로프로판-카르복스이미도일술폰과닐메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르, 메틸 (2-클로로-5-[1-(3-메틸벤질옥시이미노)에틸]벤질)카르바메이트 및 2-(2-(3-(2,6-디클로로페닐)-1-메틸-알릴리덴아미노옥시메틸)-페닐)-2-메톡시이미노-N-메틸-아세트아미드;
- [0435] B) 카르복사미드 및 카르복사닐리드: 베날락실, 베날락실-M, 베노다닐, 벤조빈디플루피르, 빅사펜, 보스칼리드, 카르복신, 펜푸람, 펜헥사미드, 플루인다피르, 플루톨라닐, 플록사피록사드, 푸라메트피르, 이소피라잠, 이소티아닐, 키탈락실, 메프로닐, 메탈락실, 메탈락실-M (메페녹삼), 오프레이스, 옥사디실, 옥시카르복신, 옥사티아피프롤린, 펜플루펜, 펜티오피라드, 피디플루메토펜, 세탁산, 테클로프탈람, 티플루자미드, 티아디닐, 2-아미노-4-메틸-티아졸-5-카르복사닐리드, 2-클로로-N-(1,1,3-트리메틸-인단-4-일)-니코틴아미드, N-(3',4',5'-트리플루오로비페닐-2-일)-3-디플루오로메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드, N-(4'-트리플루오로메틸티오비페닐-2-일)-3-디플루오로메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드, N-(2-(1,3-디메틸-부틸)-페닐)-1,3-디메틸-5-플루오로-1H-피라졸-4-카르복사미드 및 N-(2-(1,3,3-트리메틸-부틸)-페닐)-1,3-디메틸-5-플루오로-1H-피라졸-4-카르복사미드; 카르복실산 모르폴리드: 디메토모르프, 플루모르프, 피리모르프; 벤조산 아미드: 플루메토베르, 플루오피콜리드, 플루오피람, 족사미드, N-(3-에틸-3,5,5-트리메틸-시클로헥실)-3-포르밀아미노-2-히드록시-벤즈아미드; 다른 카르복사미드: 카르프로파미드, 디시클로메트, 만디프로아미드, 옥시테트라시클린, 실티오팜 및 N-(6-메톡시-피리딘-3-일) 시클로프로판카르복실산 아미드;
- [0436] C) 아졸 및 트리아졸: 아메톡트라딘, 아자코나졸, 비테르타놀, 브로무코나졸, 시프로코나졸, 디페노코나졸, 디니코나졸, 디니코나졸-M, 에폭시코나졸, 펜부코나졸, 플루퀸코나졸, 플루실라졸, 플루트리아폴, 플루트리아졸, 헥사코나졸, 이미벤코나졸, 이프코나졸, 메트코나졸, 미클로부타닐, 옥스포코나졸, 파클로부트라졸, 펜코나졸, 프로피코나졸, 프로티오코나졸, 시메코나졸, 테부코나졸, 테트라코나졸, 트리아디메폰, 트리아디메놀, 트리티코나졸, 유니코나졸, 1-(4-클로로-페닐)-2-([1,2,4]트리아졸-1-일)-시클로헥탄올; 이미다졸: 시아조파미드, 이마잘릴, 페푸라조에이트, 프로클로라즈, 트리플루미졸; 벤즈이미다졸: 베노밀, 카르벤다짐, 푸베리다졸, 티아벤다졸; 기타: 에타복삼, 에트리디아졸, 히멕사졸 및 2-(4-클로로-페닐)-N-[4-(3,4-디메톡시-페닐)-이속사졸-5-일]-2-프로프-2-이닐옥시-아세트아미드;
- [0437] D) 헤테로시클릭 화합물 피리딘: 플루아지남, 피리페녹스, 트리클로피리카르브, 3-[5-(4-클로로-페닐)-2,3-디메틸-이속사졸리딘-3-일]-피리딘, 3-[5-(4-메틸-페닐)-2,3-디메틸-이속사졸리딘-3-일]-피리딘, 2,3,5,6-테트라클로로-4-메탄술폰닐-피리딘, 3,4,5-트리클로로피리딘-2,6-디카르보니트릴, N-(1-(5-브로모-3-클로로-피리딘-2-일)-에틸)-2,4-디클로로니코틴아미드, N-[(5-브로모-3-클로로-피리딘-2-일)-

메틸]-2,4-디클로로-니코틴아미드; 피리미딘: 부피리메이트, 시프로디닐, 디플루메토림, 페나리몰, 페림존, 메파니피림, 니트라피린, 누아리몰, 피리메타닐; 피페라진: 트리포린; 피롤: 펜피클로닐, 플루디옥소닐; 모르폴린: 알디모르프, 도데모르프, 도데모르프-아세테이트, 펜프로피모르프, 트리데모르프; 피페리딘: 펜프로피딘; - 디카르복시이미드: 플루오로이미드, 이프로디온, 프로시미돈, 빈클로졸린; 비-방향족 5-원 헤테로사이클: 파목사돈, 페나미돈, 플루티아닐, 옥틸리논, 프로베나졸, 5-아미노-2-이소프로필-3-옥소-4-오르토-톨릴-2,3-디히드로-피라졸-1-카르보티오산 S-알릴 에스테르; 기타: 아시벤졸라르-S-메틸, 아미솔브롬, 아닐라진, 블라스티시딘-S, 캡타폴, 캡탄, 키노메티오나트, 다조메트, 데바카르브, 디클로메진, 디펜조퀴트, 디펜조퀴트-메틸술폰에이트, 폐녹사닐, 폴페트, 옥솔린산, 피페탈린, 프로퀴나지드, 피로퀼론, 퀴녹시펜, 트리아졸시드, 트리스클라졸, 2-부톡시-6-아이오도-3-프로필크로벤-4-온, 5-클로로-1-(4,6-디메톡시-피리미딘-2-일)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸, 5-클로로-7-(4-메틸피페리딘-1-일)-6-(2,4,6-트리플루오로페닐)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘 및 5-에틸-6-옥틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-7-일아민;

[0438] E) 카르바메이트 티오- 및 디티오카르바메이트: 페르밤, 만코제브, 마네브, 메탐, 메타솔포카르브, 메타솔포카르브, 메티람, 프로피네브, 프로티오카르브, 티람, 지네브, 지람; 카르바메이트: 벤티아발리카르브, 디에토펴카르브, 이프로발리카르브, 프로파모카르브, 프로파모카르브 히드로클로라이드, 발리페날 및 N-(1-(1-(4-시아노-페닐)에탄술폰일)-부트-2-일) 카르바미산-(4-플루오로페닐) 에스테르;

[0439] F) 다른 활성 물질 - 구아니딘: 구아니딘, 도딘, 도딘 유리 염기, 구아자틴, 구아자틴-아세테이트, 이미녹타딘, 이미녹타딘-트리아세테이트, 이미녹타딘-트리스(알베실레이트); 항생제: 카수가마이신, 카수가마이신 히드로클로라이드-수화물, 스트렙토마이신, 폴리옥신, 발리다마이신 A; 니트로페닐 유도체: 비나파크릴, 디노부톤, 디노캡, 니트르탈-이소프로필, 테크나젠, 유기금속 화합물: 펜틴 염, 예컨대 펜틴-아세테이트, 펜틴 클로라이드 또는 펜틴 히드록시드; 황-함유 헤테로시클릭 화합물: 디티아논, 이소프로티올란; 유기인 화합물: 에디펜포스, 포세틸, 포세틸-알루미늄, 이프로벤포스, 아인산 및 그의 염, 피라조포스, 톨클로포스-메틸; 유기염소 화합물: 클로로탈로닐, 디클로플루아니드, 디클로로펜, 플루솔라미드, 헥사클로로벤젠, 펜시쿠론, 펜타클로로페놀 및 그의 염, 프탈리드, 퀴토젠, 티오파네이트, 티오파네이트-메틸, 톨릴플루아니드, N-(4-클로로-2-니트로-페닐)-N-에틸-4-메틸-벤젠술폰아미드; 무기 활성 물질: 보르도 혼합물, 아세트산구리, 수산화구리, 옥시염화구리, 염기성 황산구리, 황; 비페닐, 브로노폴, 시플루페나미드, 시목사닐, 디페닐아민, 메트라페논, 밀디오마이신, 옥신-구리, 프로헥사디온-갈슘, 스피록사민, 톨릴플루아니드, N-(시클로프로필메톡시이미노-(6-디플루오로-메톡시-2,3-디플루오로-페닐)-메틸)-2-페닐아세트아미드, N'-(4-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페녹시)-2,5-디메틸-페닐)-N-에틸-N-메틸포름아미딘, N'-(4-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페녹시)-2,5-디메틸-페닐)-N-에틸-N-메틸 포름아미딘, N'-(2-메틸-5-트리플루오로메틸-4-(3-트리메틸실라닐-프로폭시)-페닐)-N-에틸-N-메틸포름아미딘, N'-(5-디플루오로메틸-2-메틸-4-(3-트리메틸실라닐-프로폭시)-페닐)-N-에틸-N-메틸포름아미딘, 2-{1-[2-(5-메틸-3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일)-아세틸]-피페리딘-4-일}-티아졸-4-카르복실산 메틸-(1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-1-일)-아미드, 2-{1-[2-(5-메틸-3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일)-아세틸]-피페리딘-4-일}-티아졸-4-카르복실산 메틸-(R)-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-1-일)-아미드, 아세트산 6-tert-부틸-8-플루오로-2,3-디메틸-퀴놀린-4-일 에스테르 및 메톡시-아세트산 6-tert-부틸-8-플루오로-2,3-디메틸-퀴놀린-4-일 에스테르;

[0440] G) 성장 조절제 아브시스산, 아미도클로르, 안시미돌, 6-벤질아미노퓨린, 브라시놀리드, 부트랄린, 클로르메퀴트 (클로르메퀴트 클로라이드), 염화콜린, 시클라닐리드, 다미노지드, 디케굴락, 디메티판, 2,6-디메틸퓨리딘, 에테폰, 플루메탈린, 플루르프리미돌, 플루티아세트, 포르클로르페누론, 지베렐산, 이나벤피드, 인돌-3-아세트산, 말레산 히드라지드, 메플루이디드, 메피퀴트 (메피퀴트 클로라이드), 나프탈렌아세트산, N-6-벤질아데닌, 파클로부트라졸, 프로헥사디온 (프로헥사디온-갈슘), 프로히드로자스몬, 티디아주론, 트리아펜테놀, 트리부틸포스포트리티오에이트, 2,3,5-트리아이오도벤조산, 트리백사팍 에틸 및 유니코나졸;

[0441] H) 제초제 - 아세트아미드: 아세토클로르, 알라클로르, 부타클로르, 디메타클로르, 디메테나미드, 플루페나세트, 메페나세트, 메톨라클로르, 메타자클로르, 나프로파미드, 나프로아닐리드, 페톡사미드, 프레틸라클로르, 프로파클로르, 테닐클로르; 아미노 산 유도체: 빌라나포스, 글리포세이트, 글루포시네이트, 술폰세이트; 아릴옥시페녹시프로피오네이트: 클로라지포프, 클로디나포프, 클로포프, 시할로포프, 디클로포프, 시할로포프-부틸, 폐녹사프로프, 폐녹사프로프-P, 펜티아프로프, 플루아지포프, 플루아지포프-P, 할록시포프, 할록시포프-P, 이속사피리포프, 쿠리카옥시, 메타미포프, 프로파퀴자포프, 퀴잘로포프, 퀴잘로포프-P, 퀴잘로포프-P-테푸릴, 트리포프; 비피리딘: 디퀴트, 파라퀴트; (티오)카르바메이트: 아솔람, 부틸레이트, 카르베타미드, 데스메디팜, 디메피페레이트, 엡탐 (EPTC), 에스프로카르브, 물리네이트, 오르벤카르브, 펜메디팜, 프로솔포카르브, 피리부티카르브, 티오벤카르브, 트리알레이트; - 시클로헥산디온: 알록시딤, 부트록시딤, 클레토딤, 클로

프록시딤, 시클록시딤, 피녹사텐; 프로프록시딤, 세톡시딤, 테프랄록시딤, 트랄록시딤; - 디니트로아닐린: 벤플루랄린, 에탈플루랄린, 오리잘린, 펜디메탈린, 프로디아민, 트리플루랄린; 디페닐 에테르: 아시플루오르펜, 아클로니펜, 비페녹스, 디클로포프, 에톡시펜, 포메사펜, 락토펴, 옥시플루오르펜; 히드록시벤조니트릴: 보목시닐, 디클로베닐, 이옥시닐; - 이미다졸리논: 이마자메타벤즈, 이마자목스, 이마자픽, 이마자피르, 이마자퀸, 이마제타피르; 페녹시 아세트산: 클로메프로프, 2,4-디클로로페녹시아세트산 (2,4-D), 2,4-DB, 디클로르프로프, MCPA, MCPA-티오에틸, MCPB, 메코프로프; 피라진: 클로리다존, 플루펜피르-에틸, 플루티아세트, 노르플루라존, 피리데이트; 피리딘: 아미노피랄리드, 클로피랄리드, 디플루페니칸, 디티오피르, 플루리돈, 플루록시피르, 피클로람, 피콜리나펜, 티아조피르, 트리클로피르; 술포닐 우레아: 아미도술포론, 아짐술포론, 벤술포론, 클로리무론-에틸, 클로르술포론, 시노술포론, 시클로술포무론, 에톡시술포론, 플라자술포론, 플루세토술포론, 플루피르술포론, 포람술포론, 할로술포론, 이마조술포론, 아이오도술포론, 메소술포론, 메트술포론-메틸, 니코술포론, 옥사술포론, 프리미술포론, 프로술포론, 피라조술포론, 림술포론, 술포메투론, 술포술포론, 티펜술포론, 트리아술포론, 트리베누론, 트리플록시술포론, 트리플루술포론, 트리토술포론, 1-((2-클로로-6-프로필-이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)술포닐)-3-(4,6-디메톡시-피리미딘-2-일)우레아; 트리아진: 아메트린, 아트라진, 시아나진, 디메타메트린, 에티오진, 핵사지논, 메타미트론, 메트리부진, 프로메트린, 시마진, 테르부틸라진, 테르부트린, 트리아지플람; 우레아: 클로로톨루론, 다이무론, 디우론, 플루오메투론, 이소프로투론, 리누론, 메타벤즈티아주론, 테부티우론; 다른 아세토라테이트 신타제 억제제: 비스피리박-소듐, 클로란술람-메틸, 디클로술람, 플로라술람, 플루카르바존, 플루메트술람, 메토술람, 오르토-술포무론, 페녹스술람, 프로프록시카르바존, 피리밤벤즈-프로필, 피리벤족심, 피리프탈리드, 피리미노박-메틸, 피리미술판, 피리티오박, 피록사술포, 피록스술람; 기타: 아미카르바존, 아미노트리아졸, 아닐로포스, 베플루부타미드, 베나졸린, 벤카르바존, 벤플루레세이트, 벤조페남, 벤타존, 벤조비시클론, 브로마실, 브로모부티드, 부타페나실, 부타미포스, 카펜스트롤, 카르펜트라존, 시니돈-에틸, 클로르탈, 신메틸린, 클로마존, 쿠밀루론, 시프로술파미드, 디캄바, 디펜조퀴드, 디플루펜조피르, 드레크슬레라 모노세라스, 엔도탈, 에토포메세이트, 에토벤자니드, 펜트라자미드, 플루미클로라-펜틸, 플루미옥사진, 플루폭삼, 플루로클로리돈, 플루르타몬, 할라옥시펜, 인다노판, 이속사벤, 이속사플루톨, 레나실, 프로파닐, 프로피자미드, 퀴클로라, 퀴네락, 메스트리온, 메틸 아르손산, 나프탈람, 옥사디아르길, 옥사디아존, 옥사지클로메폰, 펜톡사존, 피녹사텐, 피라클로닐, 피라플루펜-에틸, 피라술포톨, 피라족시펜, 피라졸리네이트, 퀴노클라민, 사플루페나실, 술포트리온, 슬펜트라존, 테르바실, 테푸릴트리온, 템보트리온, 티엔카르바존, 토프라메존, 4-히드록시-3-[2-(2-메톡시-에톡시메틸)-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-카르보닐]-비스클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-온, (3-[2-클로로-4-플루오로-5-(3-메틸-2,6-디옥소-4-트리플루오로메틸-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일)-페녹시]-피리딘-2-일옥시)-아세트산 에틸 에스테르, 1,5-디메틸-6-티옥소-3-(2,2,7-트리플루오로-3,4-디히드로-3-옥소-4-프로프-2-이닐-2H-1,4-벤족사진-6-일)-1,3,5-트리아지난-2,4-디온 (트리플루디복사진), 6-아미노-5-클로로-2-시클로프로필-피리미딘-4-카르복실산 메틸 에스테르, 6-클로로-3-(2-시클로프로필-6-메틸-페녹시)-피리다진-4-올, 4-아미노-3-클로로-6-(4-클로로-페닐)-5-플루오로-피리딘-2-카르복실산, 4-아미노-3-클로로-6-(4-클로로-2-플루오로-3-메톡시-페닐)-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르, 및 4-아미노-3-클로로-6-(4-클로로-3-디메틸아미노-2-플루오로-페닐)-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르;

[0442]

I) 살곤충제 및 살선충제 - 유기(티오)포스페이트: 아세페이트, 아자메티포스, 아진포스-메틸, 클로르피리포스, 클로르피리포스-메틸, 클로르펜빈포스, 디아지논, 디클로르보스, 디크로토포스, 디메토에이트, 디술포톤, 에티온, 페나미포스, 페니트로티온, 펜티온, 이속사티온, 말라티온, 메타미도포스, 메티다티온, 메틸-파라티온, 메빈포스, 모노크로토포스, 오시데메톤-메틸, 파라옥손, 파라티온, 펜토에이트, 포살론, 포스메트, 포스파미돈, 포레이트, 폭심, 피리미포스-메틸, 프로페노포스, 프로티오포스, 술포프로포스, 테트라클로르빈포스, 테르부포스, 트리아조포스, 트리클로르폰; - 카르바메이트: 알라니카르브, 알디카르브, 벤디오카르브, 벤푸라카르브, 카르바릴, 카르보푸란, 카르보술판, 페녹시카르브, 푸라티오키카르브, 메티오키카르브, 메토밀, 옥사밀, 피리미카르브, 프로프록수르, 티오키카르브, 트리아자메이트; 피레트로이드: 알레트린, 비펜트린, 시플루트린, 시할로트린, 시페노트린, 시페르메트린, 알파-시페르메트린, 베타-시페르메트린, 제타-시페르메트린, 델타메트린, 에스펜발레레이트, 에토펴프로크스, 펜프로파트린, 펜발레레이트, 이미프로트린, 람다-시할로트린, 페르메트린, 프랄레트린, 피레트린 I 및 II, 레스메트린, 실라플루오펜, 타우-플루발리네이트, 테플루트린, 테트라메트린, 트랄로메트린, 트랜스플루트린, 프로플루트린, 디메플루트린; 곤충 성장 조절제: a) 키틴 합성 억제제: 벤조일우레아: 클로르플루아주론, 시라마진, 디플루벤주론, 플루시클록수론, 플루페녹수론, 핵사플루무론, 루페누론, 노발루론, 테플루벤주론, 트리플루무론; 부프로페진, 디오페놀란, 핵스티아족스, 에톡사졸, 클로펜타진; b) 엑디손 길항제: 할로페노지드, 메톡시페노지드, 테부페노지드, 아자디라크틴; c) 쥬베노이드: 피리프록시펜, 메토펴, 페녹시카르브; d) 지질 생합성 억제제: 스피로디클로펜, 스피로메시펜, 스피로테트라마트; 니코틴성 수용체 효능제/길항

제 화합물: 클로티아니딘, 디노테푸란, 이미다클로프리드, 티아메톡삼, 니텐피람, 아세타미프리드, 티아클로프리드, 1-(2-클로로-티아졸-5-일메틸)-2-니트리미노-3,5-디메틸-[1,3,5]트리아지난; GABA 길항제 화합물: 엔도수판, 에티프롤, 피프로닐, 바닐리프롤, 피라플루프롤, 피리프롤, 5-아미노-1-(2,6-디클로로-4-메틸-페닐)-4-술폰나모일-1H-피라졸-3-카르보티오산 아마이드; 마크로시클릭 락톤 살균제: 아바멕틴, 에마멕틴, 밀베멕틴, 레피멕틴, 스피노사드, 스피네토람; 미토콘드리아 전자 수송 억제제 (METI) I 살진드기제: 페나자퀸, 피리다벤, 테부펜피라드, 톨펜피라드, 플루페네딤; METI II 및 III 화합물: 아세퀴노실, 플루아시프림, 히드라메틸논; 탈커플링제: 클로르페나피르; - 산화성 인산화 억제제: 시헥사틴, 디아퀸티우론, 펜부타틴 옥시드, 프로파르기트; 탈피교란제 화합물: 크리오마진; 혼합 기능 옥시다제 억제제: 피페로닐 부톡시드; 나트륨 채널 차단제: 인독사카르브, 메타플루미존; - 기타: 벤클로티아즈, 비페나제이트, 카르타, 플로니카미드, 피리달릴, 피메트로진, 황, 티오시클람, 플루벤디아미드, 클로란트라닐리프롤, 시아지피르 (HGW86), 시에노피라펜, 플루피라조포스, 시플루메토펜, 아미도플루메트, 이미시아포스, 비스트리플루론, 및 피리플루퀴나존; - 다른 살균제 및 살진드기제: 브로플라닐리드, 시클라닐리프롤, 슬폭사플로르, 플루피라디푸론, 아미트라즈, 피리미디펜, 시안트라닐리프롤, 플루아자인돌리진, 테트라닐리프롤, 및 티옥사자펜;

[0443] J) 생물학적 방제제: - 박테리아 속: 악티노미세테스(Actinomycetes), 아그로박테리움(Agrobacterium), 아르thro박터(Arthrobacter), 알칼리게네스(Alcaligenes), 아우레오박테리움(Aureobacterium), 아조토박터(Azotobacter), 바실루스(Bacillus), 베이제린크키아(Beijerinckia), 브라디리조비움(Bradyrhizobium), 브레비바실루스(Brevibacillus), 부르크홀데리아(Burkholderia), 크로모박테리움(Chromobacterium), 클로스트리디움(Clostridium), 클라비박터(Clavibacter), 코마모나스(Comamonas), 코리네박테리움(Corynebacterium), 쿠르토박테리움(Curtobacterium), 엔테로박터(Enterobacter), 플라보박테리움(Flavobacterium), 글루코노박터(Gluconobacter), 히드로게노파가(Hydrogenophaga), 클레브시엘라(Klebsiella), 메타리지움(Metarhizium), 메틸로박테리움(Methylobacterium), 파에니바실루스(Paenibacillus), 파스테우리아(Pasteuria), 포토랍두스(Photobacterium), 필로박테리움(Phyllobacterium), 슈도모나스(Pseudomonas), 리조비움(Rhizobium), 세라티아(Serratia), 스펅고박테리움(Sphingobacterium), 스테노트로포모나스(Stenotrophomonas), 스트렙토미세스(Streptomyces), 바리오보락스(Variovorax), 및 크세노랍두스(Xenorhabdus); - 진균 속: 알테르나리아(Alternaria), 암펠로미세스(Ampelomyces), 아스페르길루스(Aspergillus), 아우레오바시디움(Aureobasidium), 뷰베리아(Beauveria), 콜레토티리쿰(Colletotrichum), 코니오티리움(Coniothyrium), 글리오클라디움(Gliocladium), 메타리지움(Metarhizium), 무스코도르(Muscodora), 파에실로미세스(Paecilomyces), 페니실리움(Penicillium), 트리코더마(Trichoderma), 티풀라(Typhula), 울로클라디움(Ulocladium), 및 베르티실리움(Verticillium); - 식물 생장 활성화제 또는 식물 방어제: 하르핀, 레이노우트리아 사칼리넨시스(Reynoutria sachalinensis), 자스모네이트, 리포키토올리고사카라이드, 살리실산, 및 이소플라본.

[0444] 게다가, 본 발명은, 적어도 1종의 제공된 화합물 (성분 1) 및 예를 들어 군 A) 내지 J)로부터 선택된 식물 보호에 유용한 적어도 1종의 추가의 활성 물질 (성분 2), 특히 적어도 1종의 추가의 살진균제, 예를 들어 상기 기재된 바와 같은 군 A) 내지 F)로부터의 1종 이상의 살진균제, 및 원하는 경우에 적어도 1종의 적합한 용매 또는 고체 담체의 혼합물을 포함하는 농약 조성물에 관한 것이다. 이들 혼합물은 이들 중 다수가 동일한 적용물에서 유해 진균에 대해 더 높은 효율을 나타내기 때문에 특히 관심대상이다. 게다가, 제공된 화합물 및 상기 기재된 바와 같은 군 A) 내지 F)로부터의 적어도 1종의 살진균제의 혼합물로 유해 진균을 퇴치하는 것은, 제공된 화합물 단독 또는 군 A) 내지 F)로부터의 살진균제 단독으로 상기 진균을 퇴치하는 것보다 더 효율적이다. 즉, 제공된 화합물을 군 A) 내지 J)로부터의 적어도 1종의 활성 물질과 함께 적용함으로써, 상승작용적 효과가 획득될 수 있으며, 즉 개별 효과의 단순 상가 초과 효과의 효과가 획득된다 (상승작용적 혼합물).

[0445] 본 발명에 따르면, 제공된 화합물을 적어도 1종의 추가의 활성 물질과 함께 적용하는 것은, 적어도 1종의 제공된 화합물 및 적어도 1종의 추가의 활성 물질이 살진균 유효량에서 작용 부위 (즉, 방제될 유해 진균 또는 그의 서식지 예컨대 감염된 식물, 식물 번식 재료, 특히 종자, 표면, 물질 또는 토양 뿐만 아니라 진균 공격으로부터 보호하고자 하는 식물, 식물 번식 재료, 특히 종자, 토양, 표면, 물질 또는 장소)에서 발생하는 것을 나타내는 것으로 이해되어야 한다. 이는 제공된 화합물 및 적어도 1종의 추가의 활성 물질을 동시에, 공동으로 (예를 들어 탱크-믹스로서) 또는 개별적으로, 또는 연속적으로 적용함으로써 획득될 수 있으며, 여기서 개별 적용들 사이의 시간 간격은 먼저 적용된 활성 물질이 추가의 활성 물질(들)의 적용 시점에도 충분한 양으로 여전히 발생하는 것을 보장하도록 선택된다. 적용 순서는 본 발명의 작업에 본질적인 것은 아니다.

[0446] 2원 혼합물, 즉 1종의 제공된 화합물 (성분 1) 및 1종의 추가의 활성 물질 (성분 2), 예를 들어 군 A) 내지 J)로부터의 1종의 활성 물질을 포함하는 본 발명에 따른 조성물에서, 성분 1 및 성분 2의 중량비는 일반적으로,

사용되는 활성 물질의 특성에 따라 달라지며, 통상적으로 이는 1:100 내지 100:1 범위, 보통 1:50 내지 50:1 범위, 바람직하게는 1:20 내지 20:1 범위, 보다 바람직하게는 1:10 내지 10:1 범위, 특히 1:3 내지 3:1 범위이다.

- [0447] 3원 혼합물, 즉 제공된 화합물 (성분 1), 및 제1 추가의 활성 물질 (성분 2) 및 제2 추가의 활성 물질 (성분 3), 예를 들어 군 A) 내지 J)로부터의 2종의 활성 물질을 포함하는 본 발명에 따른 조성물에서, 성분 1 및 성분 2의 중량비는 사용되는 활성 물질의 특성에 따라 달라지며, 바람직하게는 1:50 내지 50:1 범위, 특히 1:10 내지 10:1 범위이고, 성분 1 및 성분 3의 중량비는 바람직하게는 1:50 내지 50:1 범위, 특히 1:10 내지 10:1 범위이다.
- [0448] 성분들은 개별적으로 사용될 수 있거나, 또는 서로 미리 부분 또는 완전 혼합되어 본 발명에 따른 조성물을 제조할 수 있다. 이들을 조합 조성물 예컨대 부분들의 키트로서 추가로 포장 및 사용하는 것이 또한 가능하다.
- [0449] 본 발명의 한 실시양태에서, 키트는 대상 농약 조성물을 제조하기 위해 사용될 수 있는 모든 성분을 포함한 1종 이상의 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트는 1종 이상의 살진균제 성분(들) 및/또는 아주반트 성분 및/또는 살곤충제 성분 및/또는 성장 조절제 성분 및/또는 제초제를 포함할 수 있다. 성분 중 1종 이상은 미리 함께 조합되거나 예비제제화될 수 있다. 키트에서 2종 초과 성분은 제공되는 이들 실시양태에서, 성분들은 미리 함께 조합될 수 있고, 그 자체로 단일 용기 예컨대 바이알, 캔, 병, 파우치, 백 또는 캐니스터 내에 포장된다. 다른 실시양태에서, 키트의 2종 이상의 성분은 개별적으로 포장될 수 있으며, 즉 예비제제화되지 않을 수 있다. 이와 같이, 키트는 1개 이상의 개별 용기 예컨대 바이알, 캔, 병, 파우치, 백 또는 캐니스터를 포함할 수 있으며, 각각의 용기는 농약 조성물을 위한 개별 성분을 함유한다. 둘 다의 형태에서, 키트의 성분은 추가의 성분과 개별적으로 또는 그와 함께 적용되거나, 또는 본 발명에 따른 조성물을 제조하기 위한 본 발명에 따른 조합 조성물의 성분으로서 적용될 수 있다.
- [0450] 사용자는 통상적으로 예비투여 디바이스, 배낭 분무기, 분무 탱크 또는 분무 비행기로부터 본 발명에 따른 조성물을 적용한다. 여기서, 농약 조성물은 물 및/또는 완충제를 사용하여 원하는 적용 농도로 구성되고, 적절한 경우에 추가의 보조제를 첨가하는 것이 가능하며, 이에 따라 즉시 사용가능한 분무액 또는 본 발명에 따른 농약 조성물이 수득된다. 일부 실시양태에서, 농업상 유용한 영역의 헥타르당 50 내지 500 리터의 즉시 사용가능한 분무액이 적용된다. 일부 실시양태에서, 헥타르당 100 내지 400 리터의 즉시 사용가능한 분무액이 적용된다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 즉시 사용가능한 조성물의 온실 적용을 위한 키트를 제공한다.
- [0451] 한 실시양태에 따르면, 본 발명에 따른 조성물의 개별 성분 예컨대 키트의 부분 또는 2원 또는 3원 혼합물의 부분은 분무 탱크에서 사용자 그 자신에 의해 혼합될 수 있고, 적절한 경우에 추가의 보조제가 첨가될 수 있다 (탱크 믹스). 추가 실시양태에서, 본 발명에 따른 조성물의 개별 성분들 또는 부분적으로 예비혼합된 성분들, 예를 들어 제공된 화합물 및/또는 군 A) 내지 J)로부터의 활성 물질을 포함하는 성분들은 분무 탱크에서 사용자에 의해 혼합될 수 있고, 적절한 경우에 추가의 보조제 및 첨가제가 첨가될 수 있다 (탱크 믹스).
- [0452] 추가 실시양태에서, 본 발명에 따른 조성물의 개별 성분들 또는 부분적으로 예비혼합된 성분들, 예를 들어 제공된 화합물 및/또는 군 A) 내지 J)로부터의 활성 물질을 포함하는 성분들은 공동으로 (예를 들어, 탱크믹스 후) 또는 연속적으로 적용될 수 있다.
- [0453] 일부 실시양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 (성분 1) 및 군 A)의 스트로빌루린, 특히 아족시스트로빈, 디목시스트로빈, 플루옥사스트로빈, 크레속심-메틸, 오리사스트로빈, 피록시스트로빈, 피라클로스트로빈 및 트리플록시스트로빈으로부터 선택된 적어도 1종의 활성 물질 (성분 2)을 포함하는 혼합물을 제공한다.
- [0454] 일부 실시양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 (성분 1) 및 군 B)의 카르복스아미드로부터 선택된 적어도 1종의 활성 물질 (성분 2)을 포함하는 혼합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 카르복스아미드는 빅사펜, 보스칼리드, 세달산, 펜헥사미드, 메탈락실, 이소피라잠, 메페녹삼, 오프레이스, 디메토모르프, 플루모르프, 플루오피콜리드 (피코벤즈아미드), 족사미드, 카르프로파미드, 만디프로파미드 및 N-(3',4',5'-트리플루오로비페닐-2-일)-3-디플루오로메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복스아미드로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0455] 일부 실시양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 (성분 1) 및 군 C)의 아졸로부터 선택된 적어도 1종의 활성 물질 (성분 2)을 포함하는 혼합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 아졸은 시프로코나졸, 디페노코나졸, 예폭시코나졸, 플루코코나졸, 플루실라졸, 플루트리아폴, 메트코나졸, 미클로부타닐, 펜코나졸, 프로피코나졸, 프로티오코나졸, 트리아디메폰, 트리아디메놀, 테부코나졸, 테트라코나졸, 트리티코나졸, 프로클로라즈, 시아조파미드, 베노밀, 카르벤다짐 및 에타복삼으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0456] 일부 실시양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 (성분 1) 및 군 D)의 헤테로시클릭 화합물로부터 선택된 적어도 1

중의 활성 물질 (성분 2)을 포함하는 혼합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 군 D)의 헤테로시클릭 화합물은 플루아지남, 시프로디닐, 페나리몰, 메파니피람, 피리메타닐, 트리포린, 플루디옥소닐, 도데모르프, 펜프로피모르프, 트리데모르프, 펜프로피딘, 이프로디온, 빈클로졸린, 파복사돈, 페나미돈, 프로베나졸, 프로퀴나지드, 아시벤졸라르-S-메틸, 캅타폴, 폴페트, 페녹사닐, 퀴녹시펜 및 5-에틸-6-옥틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-7-일아민으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0457] 일부 실시양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 (성분 1) 및 군 E)의 카르바메이트로부터 선택된 적어도 1종의 활성 물질 (성분 2)을 포함하는 혼합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 카르바메이트는 만코제브, 메티람, 프로피네브, 티람, 이프로발리카르브, 벤티아발리카르브 및 프로파모카르브로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0458] 일부 실시양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 (성분 1) 및 군 F)에 주어진 살진균제로부터 선택된 적어도 1종의 활성 물질 (성분 2)을 포함하는 혼합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 군 F)의 살진균제는 디티아논, 펜틴염, 예컨대 펜틴 아세테이트, 포세틸, 포세틸-알루미늄, H₃PO₃ 및 그의 염, 클로르탈로닐, 디클로플루아니드, 티오파네이트-메틸, 아세트산구리, 수산화구리, 옥시염화구리, 황산구리, 황, 시목사닐, 메트라페논 및 스피록사민으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0459] 일부 실시양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 (성분 1) 및 군 H)에 주어진 제초제로부터 선택된 적어도 1종의 활성 물질 (성분 2)을 포함하는 혼합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 군 H)의 제초제는 아세트클로르, 클레토딤, 디캄바, 1,5-디메틸-6-티옥소-3-(2,2,7-트리플루오로-3,4-디히드로-3-옥소-4-프로프-2-이닐-2H-1,4-벤조사진-6-일)-1,3,5-트리아지난-2,4-디온 (트리플루디목사진), 에틸 2-((3-(2-클로로-4-플루오로-5-(3-메틸-2,6-디옥소-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리미딘-1(6H)-일)페녹시)피리딘-2-일)옥시)아세테이트, 플루미옥사진, 포메사펜, 글리포세이트, 글루포시네이트, 할라옥시펜, 이속사플루톨, 메스트리온, 메톨라클로르, 퀴잘로포프, 사플루페나실, 숄코트리온, 탬보트리온, 토프라메존, 및 2,4-D로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 군 H)의 제초제는 클로라지포프, 클로디나포프, 클로포프, 시할로포프, 디클로포프, 페녹사프로프, 페녹사프로프-P, 펜티아프로프, 플루아지포프, 플루아지포프-P, 할록시포프, 할록시포프-P, 이속사피리포프, 쿠이카옥시, 메타미포프, 프로파퀴자포프, 퀴잘로포프, 퀴잘로포프-P, 트리포프, 알록시딤, 부트록시딤, 클레토딤, 클로프록시딤, 시클록시딤, 프로록시딤, 세록시딤, 테프랄록시딤, 트랄록시딤, 및 피녹사텐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0460] 일부 실시양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 (성분 1) 및 군 I)에 주어진 살곤충제 및 살선충제로부터 선택된 적어도 1종의 활성 물질 (성분 2)을 포함하는 혼합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 군 I)의 살곤충제 및 살선충제는 아바멕틴, 알디카르브, 알독시카르브, 비펜트린, 브로플라닐리드, 카르보푸란, 클로란트라닐리프롤, 클로티아니딘, 시안트라닐리프롤, 시클라닐리프롤, 시플루트린, 시할로트린, 시페르메트린, 델타메트린, 디노테푸란, 에마멕틴, 에티프롤, 페나미포스, 피프로닐, 플루벤디아미드, 포스티아제이트, 이미다클로프리드, 이베르멕틴, 람다-시할로트린, 밀베멕틴, 3-페닐-5-(2-티에닐)-1,2,4-옥사디아졸, 니텐피람, 옥사밀, 페르메트린, 스피네토람, 스피노사드, 스피로디클로펜, 스피로테트라마트, 테플루트린, 테트라닐리프롤, 티아클로프리드, 티아메톡삼, 티오디카르브, 및 티옥사자펜으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0461] 일부 실시양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 (성분 1) 및 군 J)에 주어진 생물학적 방제제로부터 선택된 적어도 1종의 활성 물질 (성분 2)을 포함하는 혼합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 군 J)의 생물학적 방제제의 박테리아는 바실루스 아밀로리퀘파시엔스(*Bacillus amyloliquefaciens*), 바실루스 세레우스(*Bacillus cereus*), 바실루스 피르무스(*Bacillus firmus*), 바실루스 리케니포르미스(*Bacillus licheniformis*), 바실루스 푸밀루스(*Bacillus pumilus*), 바실루스 스파에리쿠스(*Bacillus sphaericus*), 바실루스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*), 바실루스 투링기엔시스(*Bacillus thuringiensis*), 브라디리조비움 자포니쿰(*Bradyrhizobium japonicum*), 크로모박테리움 서브츠가에(*Chromobacterium subtugae*), 메타리지움 아니소플리아에(*Metarhizium anisopliae*), 파스테우리아 니쉬자와에(*Pasteuria nishizawae*), 파스테우리아 페네트란스(*Pasteuria penetrans*), 파스테우리아 우사게(*Pasteuria usage*), 슈도모나스 플루오레센스(*Pseudomonas fluorescens*), 및 스트렙토미세스 리디쿠스(*Streptomyces lydicus*)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 군 J)의 생물학적 방제제의 진균은 뷰베리아 바시야나(*Beauveria bassiana*), 코니오티리움 미니탄스(*Coniothyrium minitans*), 글리오클라디움 비렌스(*Gliocladium virens*), 무스코도르 알부스(*Muscodor albus*), 파에실로미세스 릴라시누스(*Paecilomyces lilacinus*), 트리코더마 폴리스포룸(*Trichoderma polysporum*) 및 트리코더마 비렌스(*Trichoderma virens*)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0462] 성분 2로서 언급된 활성 물질, 그의 제조법 및 유해 진균에 대한 그의 활성은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

일부 실시양태에서, 이들 물질은 상업적으로 입수가능한하다. IUPAC 명명법에 의해 기재된 화합물, 그의 제조법 및 그의 살진균 활성은 또한 관련 기술분야에 공지되어 있다 (문헌 [Can. J. Plant Sci. 48(6), 587-94, 1968]; EP-A 141 317; EP-A 152 031; EP-A 226 917; EP-A 243 970; EP-A 256 503; EP-A 428 941; EP-A 532 022; EP-A 1 028 125; EP-A 1 035 122; EP-A 1 201 648; EP-A 1 122 244, JP 2002316902; DE 19650197; DE 10021412; DE 102005009458; US 3,296,272; US 3,325,503; WO 98/46608; WO 99/14187; WO 99/24413; WO 99/27783; WO 00/29404; WO 00/46148; WO 00/65913; WO 01/54501; WO 01/56358; WO 02/22583; WO 02/40431; WO 03/10149; WO 03/1 1853; WO 03/14103; WO 03/16286; WO 03/53145; WO 03/61388; WO 03/66609; WO 03/74491; WO 04/49804; WO 04/83193; WO 05/120234; WO 05/123689; WO 05/123690; WO 05/63721; WO 05/87772; WO 05/87773; WO 06/15866; WO 06/87325; WO 06/87343; WO 07/82098; WO 07/90624; WO 12/030887 참조).

- [0463] 활성 물질의 혼합물은 통상적인 수단에 의해, 예를 들어 제공된 화합물 또는 그의 조성물에 대해 주어진 수단에 의해, 활성 성분 이외에도 적어도 1종의 불활성 성분을 포함하는 조성물로서 제조될 수 있다.
- [0464] 이러한 조성물의 통상적인 성분과 관련하여, 제공된 화합물을 함유하는 조성물에 대해 주어진 설명을 참조한다.
- [0465] 본 발명에 따른 활성 물질의 혼합물은 제공된 화합물과 마찬가지로 살진균제로서 적절하다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 혼합물 및 조성물은 광범위한 스펙트럼의 식물병원성 진균에 대해 식물을 보호하기에 유용하다. 일부 실시양태에서, 식물병원성 진균은 아스코미세테스, 바시디오미세테스, 듀테로미세테스 및 페로노스포로미세테스 (동의어 난균류) 강으로부터의 것이다.
- [0466] 항진균 용도
- [0467] 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 또한 인간 및 동물에서 질환을 치료하기에, 특히 항진균제로서, 암을 치료하기에 및 바이러스 감염을 치료하기에 적합하다. 용어 "항진균제"는, 용어 "살진균제"와는 구별되는 바와 같이, 동물병원성 또는 인간병원성 진균을 퇴치하기 위한, 즉 동물, 특히 포유동물 (인간 포함) 및 조류에서의 진균을 퇴치하기 위한 의약을 지칭한다.
- [0468] 일부 실시양태에서, 본 발명은 적어도 1종의 제공된 화합물 또는 그의 조성물, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 의약을 제공한다.
- [0469] 일부 실시양태에서, 본 발명은 항진균제 의약을 제조하기 위한; 즉 인간병원성 및/또는 동물병원성 진균으로의 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 의약을 제조하기 위한, 제공된 화합물 또는 그의 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0470] 제공된 화합물 또는 그의 조성물은, 피부사상균, 예를 들어 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 인터디기탈레, 트리코피톤 베루코숨, 트리코피톤 멘타그로피테스, 트리코피톤 메그니니이, 트리코피톤 톤수란스, 트리코피톤 스크엔레이니이, 트리코피톤 소우다넨세, 트리코피톤 비올라세움, 에피더모피톤 플로코숨, 미크로스포룸 아우도우이니, 미크로스포룸 카니스, 미크로스포룸 디스토르툼, 미크로스포룸 깃세움; 예를 들어 스크오플라리움시스 브레비카울리스를 포함한 스크오플라리움시스 중, 예를 들어 푸사리움 솔라니(*Fusarium solani*)를 포함한 푸사리움 중, 예를 들어 아스페르길루스 플라부스(*Aspergillus flavus*)를 포함한 아스페르길루스 중, 예를 들어 아크레모니움 히알리눔을 포함한 아크레모니움 중, 알테르나리아, 사이탈리디움 디미디아툼 및 사이탈리디움 히알리눔을 예를 들어 포함한 비-피부사상균 균류; 예를 들어 칸디다 알비칸스 및 칸디다 파라프실로시스를 포함한 칸디다 중; 예를 들어 말라세지아 푸르푸르(*Malassezia furfur*)를 포함한 말라세지아(*Malassezia*) 중; 크립토코쿠스(*Cryptococcus*); 블라스토미세스(*Blastomyces*); 히스토플라스마(*Histoplasma*); 및 스포로트릭스 쉐크키이(*Sporothrix schenckii*)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 유기체에 대해 살진균 활성을 갖는다.
- [0471] 일부 실시양태에서, 본 발명은 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에게, 미생물 감염을 치료하기에 유용한 제공된 화합물 또는 그의 조성물의 치료 유효량을 국소로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 미생물 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0472] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물의 투여는 그것이 투여되는 포유동물 내 또는 상에서의 미생물, 바람직하게는 병원성 미생물의 수를 감소시킨다. 본 발명의 조성물이 작용할 수 있는 미생물은 진균, 균류, 효모 및 그의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택된다.
- [0473] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 대상은 대상체에서 진균 감염인 상태, 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 진균 감염은 피부의 진균 감염이다. 특정 실시양태에서, 진균 감염은 손발톱

의 진균 감염이다. 특정 실시양태에서, 진균 감염은 모낭의 진균 감염이다.

- [0474] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 대상은 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 화합물 또는 조성물을 국소로 투여함으로써 대상체에서 미생물 감염을 치료하기 위한, 제공된 화합물 또는 그의 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0475] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 대상은 진균 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 화합물 또는 조성물을 국소로 투여함으로써 대상체에서 진균 감염을 치료하기 위한, 제공된 화합물 또는 그의 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0476] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 대상은 진균 감염의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 항진균제 또는 그의 제약상 염의 용도에 관한 것이다.
- [0477] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 대상은 진균 감염의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 제공된 화합물 또는 그의 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0478] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물의 투여에 의해 치료되는 상태는, 피부의 외부 층 상에서 나타나며 고부 백선 (완선), 체부 백선 (버짐), 족부 백선, 족부 지간 백선, 모카신형 족부 백선, 수부 백선, 전풍 (비강진), 흑색 백선, 피부 칸디다증, 안면 백선 (얼굴 버짐), 및 백색 및 흑색 사모증을 유발할 수 있는 피부의 표재성 진균 감염을 포함한다.
- [0479] 체부 백선 (몸체 버짐), 고부 백선 (완선), 및 안면 백선 (얼굴 버짐)은 에피더모피톤 플로코숨, 미크로스포룸 카니스, 트리코피톤 멘타그로피테스, 티. 루브룸, 티. 톤수란스, 티. 베루코숨 및/또는 티. 비올라세움에 의해 유발될 수 있으며, 제공된 화합물 또는 그의 조성물의 투여에 의해 치료가능하다.
- [0480] 에피더모피톤 플로코숨, 미크로스포룸 카니스, 트리코피톤 멘타그로피테스, 티. 루브룸, 티. 톤수란스, 티. 베루코숨 및/또는 티. 비올라세움에 의해 유발될 수 있는 족부 백선 (무좀) 또는 수부 백선 (손의 진균 감염)은, 제공된 화합물 또는 그의 조성물의 투여에 의해 치료가능하다.
- [0481] 칸디다 알비칸스에 의해 유발될 수 있는 피부 칸디다증이 또한 제공된 화합물 또는 그의 조성물의 투여에 의해 치료가능할 수 있다.
- [0482] 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 다수의 유기체에 대해 살진균 활성을 갖는다. 따라서, 본 발명의 조성물의 투여는, 예를 들어 에피더모피톤 플로코숨, 미크로스포룸 카니스, 미크로스포룸 김세움, 트리코피톤 멘타그로피테스, 티. 인터디기탈레, 티. 루브룸, 티. 소우다넨세, 티. 톤수란스, 티. 베루코숨, 티. 비올라세움 및 칸디다 알비칸스와 관련되거나 또는 그에 의해 유발된 피부의 표재성 진균 감염을 치료할 수 있다.
- [0483] 일부 실시양태에서, 본 발명의 대상은 또한, 예를 들어 두부 백선, 황선 및 모창 백선 중 1종 이상을 포함한 모낭의 진균 감염의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 포유동물에게 제공된 화합물 또는 그의 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 상기 모낭의 진균 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0484] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 조성물의 투여에 의해 치료되는 상태는 두부 백선 및/또는 황선 및/또는 모창 백선을 포함한다.
- [0485] 두부 백선 및/또는 황선 및/또는 모창 백선은 제공된 화합물 또는 그의 조성물의 투여에 의해 치료가능하다.
- [0486] 두부 백선은 모간 및 모낭을 공격하는 두피, 눈썹 및 속눈썹의 피부의 표재성 진균 감염 (피부사상균증)이다. 상기 질환은 주로, 예를 들어 미크로스포룸 아우도우이니, 미크로스포룸 카니스, 미크로스포룸 미크로스포룸 디스토르툼, 미크로스포룸 김세움, 트리코피톤 메그니이, 트리코피톤 멘타그로피테스, 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 스코엔레이니이, 트리코피톤 톤수란스 및 트리코피톤 베루코숨을 포함한 트리코피톤 및 미크로스포룸 속의 피부사상균에 의해 유발된다. 임상 제시는 전형적으로 염증, 낙설, 농포 및 가려움증을 동반할 수 있는, 때때로 '흑점병' 패턴 (종종 갈라진 모발)을 갖는 단일 또는 다수의 탈모 부분이다. 황선은 두피를 침범하기 때문에 두부 백선의 한 종류로 간주될 수 있다. 황선은 주로, 예를 들어 미크로스포룸 김세움 및 트리코피톤 스코엔레이니이를 포함한 트리코피톤 및 미크로스포룸 속의 피부사상균에 의해 유발된다. 모창 백선은, 얼굴 및 목의 수염 부위에 제한되며 거의 독점적으로 나이가 든 청소년 및 성인 남성에서만 발생하는 표재성 피부사상균증이다. 모창 백선의 임상 제시는 염증성 심부 백선종창-유사 플라크, 및 체부 백선 또는 박테리아 모낭염을 닮은 비-염증성 표재성 부분을 포함한다. 모창 백선을 유발하는 메커니즘은 두부 백선의 메커니즘과 유사하며, 빈번하게 트리코피톤 루브룸 (티. 루브룸) 감염의 결과이지만, 또한 트리코피톤 멘타그로피테스 변종 그라놀로

습 및 트리코피톤 베루코숨의 결과일 수 있다. 마지막으로, 미크로스포룸 카니스 및 트리코피톤 멘타그로피테스 변종 에리나세이는 모창 백선을 유발하는 것으로 공지된 바 있지만, 비교적 희귀하다.

- [0487] 미크로스포룸 아우도우이니, 미크로스포룸 카니스, 미크로스포룸 미크로스포룸 디스토르툼, 미크로스포룸 김세움, 트리코피톤 메그니니이, 트리코피톤 멘타그로피테스, 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 스코엔레이니이, 트리코피톤 톤수란스 및/또는 트리코피톤 베루코숨 중 1종 이상에 의해 유발될 수 있는 두부 백선, 및 미크로스포룸 김세움 및/또는 트리코피톤 스코엔레이니이 중 1종 이상에 의해 유발될 수 있는 황선, 및 트리코피톤 루브룸 (티. 루브룸), 트리코피톤 멘타그로피테스 변종 그라놀로숨, 트리코피톤 베루코숨, 미크로스포룸 카니스 및 트리코피톤 멘타그로피테스 변종 에리나세이 중 1종 이상에 의해 유발될 수 있는 모창 백선은, 제공된 화합물 또는 그의 조성물의 투여에 의해 치료가능하다.
- [0488] 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 다수의 유기체에 대해 살진균 활성을 갖는다. 따라서, 본 발명의 조성물의 투여는, 예를 들어 미크로스포룸 아우도우이니, 미크로스포룸 카니스, 미크로스포룸 디스토르툼, 미크로스포룸 김세움, 트리코피톤 메그니니이, 트리코피톤 멘타그로피테스 변종 그라놀로숨, 트리코피톤 멘타그로피테스 변종 에리나세이, 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 스코엔레이니이, 트리코피톤 톤수란스 및/또는 트리코피톤 베루코숨과 관련되거나 또는 그에 의해 유발된 상태를 치료할 수 있다.
- [0489] 일부 실시양태에서, 본 발명의 대상은 조갑진균증의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 제공된 화합물 또는 그의 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 조갑진균증을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0490] 제공된 화합물 또는 그의 조성물의 투여에 의해 치료되는 비제한적 상태는, 피부사상균, 효모 (칸디다성 조갑진균증) 및 비-피부사상균 균류 중 1종 이상에 의해 유발된 조갑진균증을 포함한 조갑진균증을 포함한다.
- [0491] 조갑진균증은 제공된 화합물 또는 그의 조성물의 투여에 의해 치료가능하다.
- [0492] 조갑진균증은 손발톱 바닥, 바탕질 및/또는 손발톱 판의 진균 감염이다. 이는 진균의 3종의 주요 클래스: 피부사상균, 효모 (칸디다성 조갑진균증) 및 비-피부사상균 균류에 의해 유발된다. 피부사상균은 조갑진균증의 가장 흔한 원인이다. 비-피부사상균 균류로 인한 조갑진균증은 전세계적으로 더 흔해지고 있다. 칸디다로 인한 조갑진균증은 덜 흔하다. 조갑진균증을 유발할 수 있는 피부사상균은 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 인터디기탈레, 에피더모피톤 플로코숨, 트리코피톤 비올라세움, 미크로스포룸 김세움, 트리코피톤 톤수란스, 트리코피톤 소우다넨세 및 트리코피톤 베루코숨 중 1종 이상을 포함하며, 피부사상균 연관된 조갑진균증은 종종 조갑 백선으로도 지칭된다. 칸디다성 조갑진균증은, 예를 들어 칸디다 알비칸스 및 칸디다 파라프실로시스를 포함한 1종 이상의 칸디다 종으로 인한 피부 칸디다증 및 점막피부 칸디다증을 포함한다. 조갑진균증을 유발할 수 있는 비-피부사상균 균류는, 예를 들어 스코플라리움시스 브레비카울리스, 푸사리움 중, 아스페르길루스 중, 알테르나리아, 아크레모니움, 사이탈리디움 디미디아툼 및 사이탈리디움 히알리눔 중 1종 이상을 포함할 수 있다.
- [0493] 조갑진균증의 가장 흔한 형태이며, 손발톱 바닥 및 손발톱 판 하층을 침습하는 트리코피톤 루브룸 및/또는 트리코피톤 인터디기탈레에 의해 통상적으로 유발되는 원위 조갑하 조갑진균증 (DLSO); 판 상에 "백색 아일랜드"를 형성하는 손발톱 판의 표재 층의 진균 (예를 들어, 티. 멘타그로피테스)의 침습에 의해 유발되는 백색 표재성 조갑진균증 (WSO) (비-피부사상균 균류는 심부 백색 표재성 조갑진균증을 유발함); 근위 손발톱 주름을 통한 새로 형성된 손발톱 판의 진균 침투이며, 건강한 사람에서의 조갑진균증의 가장 드문 형태이지만, 환자가 면역손상된 경우에는 더 흔히 발견되는 근위 조갑하 조갑진균증 (PSO); 조갑내 조갑진균증 (EO), 및 손톱의 칸디다 종 침습인 칸디다성 조갑진균증 (CO)을 포함한, 4종의 전형적인 유형의 조갑진균증이 존재한다.
- [0494] 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 다수의 유기체에 대해 살진균 활성을 갖는다. 따라서, 예를 들어 제공된 화합물 또는 조성물의 투여는, 예를 들어 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 인터디기탈레, 에피더모피톤 플로코숨, 트리코피톤 비올라세움, 미크로스포룸 김세움, 트리코피톤 톤수란스, 트리코피톤 소우다넨세 및 트리코피톤 베루코숨을 포함한 1종 이상의 피부사상균과 관련되거나 또는 그에 의해 유발되고/거나; 예를 들어 칸디다 알비칸스 및 칸디다 파라프실로시스를 포함한 1종 이상의 칸디다 종에 의해 유발되고/거나; 예를 들어 스코플라리움시스 브레비카울리스, 푸사리움 중, 아스페르길루스 중, 알테르나리아, 아크레모니움, 사이탈리디움 디미디아툼 및 사이탈리디움 히알리눔을 포함한 1종 이상의 균류에 의해 유발된, 예를 들어 조갑진균증을 포함한 상태를 치료할 수 있다.
- [0495] 일부 실시양태에서, 본 발명은 제공된 화합물 또는 그의 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은, 예를 들어 그의 확산 저항을 감소시키기 위해 각질층 또는 손발톱 표면의 물리화학적 성질을 가역적으로 손상 또는 변경시킴으

로써 투과성을 증가시키는 것에 의해 작용하는 물리적/기계적 침투 증진제와 조합된 것이다. 이러한 기계적 증진은, 국소 모이어티의 확산을 더 효율적이게 하기 위해 손발톱 또는 피부 상에서의/그를 통한 수동 및 전기 손발톱 마모, 산 에칭, 레이저에 의한 절제, 미세천공, 이온영동, 저주파 초음파, 열 또는 전류의 적용과 같은 관련 기술분야에 공지된 것들을 포함할 수 있다.

[0496] 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 껌을 포함한 임의의 제제로 국소로 투여될 수 있다. 충분한 양의, 예를 들어 이환 부위 플러스 이환 부위 주변의 건강한 피부 또는 조직의 마진, 예를 들어 약 0.5 인치의 마진을 커버하기에 충분한 양의 국소 제제를 이환 부위 및 주변 피부 상에 온화하게 문지를 수 있다. 제공된 조성물은, 예를 들어 피부 표면, 두피, 눈썹, 속눈썹, 수염 부위, 손발톱 표면, 손발톱 바닥, 손발톱 바탕질 및 손발톱 주름을 포함한 임의의 신체 표면, 뿐만 아니라 구강, 질, 눈, 코 또는 다른 점막에 적용될 수 있다.

[0497] 피부의 대부분의 표재성 진균 감염에 대해, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 증상을 완화하거나 또는 진균 감염을 소거하기에 충분한 기간 동안, 예를 들어 1주, 1 내지 12주 또는 그 초과, 1 내지 10주, 1 내지 8주, 2 내지 12주, 2 내지 10주, 2 내지 8주, 2 내지 6주, 2 내지 4주, 4 내지 12주, 4 내지 10주, 4 내지 8주, 4 내지 6주의 기간 동안, 단일 1회 적용으로, 1주 1회, 2주 1회, 1개월 1회, 또는 1일 1회 내지 4회 적용될 수 있다. 제공된 화합물 또는 그의 조성물은, 예를 들어 1일에 1회 또는 1일에 2회의 빈도로 투여될 수 있다. 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 1주 내지 8주, 1주 내지 4주, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 또는 8주의 기간 동안, 1일에 1회 국소로 투여될 수 있다.

[0498] 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 치료 유효량으로, 예를 들어 이환 부위 플러스 이환 부위 주변의 건강한 피부 또는 조직의 마진, 예를 들어 약 0.5 인치의 마진을 커버하기에 충분한 양으로 적용될 수 있다. 이환 부위당 적용 또는 이환 부위당 누적 1일 투여 (예를 들어 24시간 기간 내 2회 적용)당 적합한 양은, 예를 들어 약 0.1 그램 내지 약 8 그램; 약 0.2 그램 내지 약 4.5 그램; 약 0.3 그램 내지 약 4 그램; 약 0.4 그램 내지 약 3.5 그램; 약 0.4 그램 내지 약 3 그램; 약 0.4 그램 내지 약 2.5 그램; 약 0.4 그램 내지 약 2 그램; 약 0.4 그램 내지 약 1.5 그램; 약 0.5 그램 내지 약 8 그램; 약 0.5 그램 내지 약 6 그램; 약 0.5 그램 내지 약 5 그램; 약 0.5 그램 내지 약 4.5 그램; 약 0.5 그램 내지 약 4 그램; 약 0.5 그램 내지 약 3.5 그램; 약 0.5 그램 내지 약 3 그램; 약 0.5 그램 내지 약 2.5 그램; 약 0.5 그램 내지 약 2 그램; 약 0.5 그램 내지 약 1.5 그램; 약 0.5 그램 내지 약 1 그램; 약 1 그램 내지 약 8 그램; 약 1 그램 내지 약 8 그램; 약 1 그램 내지 약 7 그램; 약 1 그램 내지 약 6 그램; 약 1 그램 내지 약 5 그램; 약 1 그램 내지 약 4.5 그램; 약 1 그램 내지 약 4 그램; 약 1 그램 내지 약 3.5 그램; 약 1 그램 내지 약 3 그램; 약 1 그램 내지 약 2.5 그램; 약 1 그램 내지 약 2 그램; 약 1 그램 내지 약 1.5 그램; 약 1.5 그램 내지 약 8 그램; 약 1.5 그램 내지 약 7 그램; 약 1.5 그램 내지 약 6 그램; 약 1.5 그램 내지 약 5 그램; 약 1.5 그램 내지 약 4.5 그램; 약 1.5 그램 내지 약 4 그램; 약 1.5 그램 내지 약 3.5 그램; 약 1.5 그램 내지 약 3 그램; 약 1.5 그램 내지 약 2.5 그램; 약 1.5 그램 내지 약 2 그램; 약 2 그램 내지 약 8 그램; 약 2 그램 내지 약 7 그램; 약 2 그램 내지 약 6 그램; 약 2 그램 내지 약 5 그램; 약 2 그램 내지 약 4.5 그램; 약 2 그램 내지 약 4 그램; 약 2 그램 내지 약 3.5 그램; 약 2 그램 내지 약 3 그램; 약 2 그램 내지 약 2.5 그램; 약 2.5 그램 내지 약 8 그램; 약 2.5 그램 내지 약 7 그램; 약 2.5 그램 내지 약 6 그램; 약 2.5 그램 내지 약 5 그램; 약 2.5 그램 내지 약 4.5 그램; 약 2.5 그램 내지 약 4 그램; 약 2.5 그램 내지 약 3.5 그램; 약 2.5 그램 내지 약 3 그램; 약 3 그램 내지 약 8 그램; 약 3 그램 내지 약 7 그램; 약 3 그램 내지 약 6 그램; 약 3 그램 내지 약 5 그램; 약 3 그램 내지 약 4.5 그램; 약 3 그램 내지 약 4 그램; 약 3 그램 내지 약 3.5 그램; 약 3.5 그램 내지 약 8 그램; 약 3.5 그램 내지 약 7 그램; 약 3.5 그램 내지 약 6 그램; 약 3.5 그램 내지 약 5 그램; 약 3.5 그램 내지 약 4.5 그램; 약 3.5 그램 내지 약 4 그램; 약 4 그램 내지 약 8 그램; 약 4 그램 내지 약 7 그램; 약 4 그램 내지 약 6 그램; 약 4 그램 내지 약 5 그램; 약 4 그램 내지 약 4.5 그램; 약 4.5 그램 내지 약 8 그램; 약 4.5 그램 내지 약 7 그램; 약 4.5 그램 내지 약 6 그램; 약 4.5 그램 내지 약 5 그램; 약 5 그램 내지 약 8 그램; 약 5 그램 내지 약 7 그램; 약 5 그램 내지 약 6 그램; 약 5.5 그램 내지 약 8 그램; 약 5.5 그램 내지 약 7 그램; 약 5.5 그램 내지 약 6 그램; 약 6 그램 내지 약 8 그램; 약 6 그램 내지 약 7 그램; 약 6.5 그램 내지 약 8 그램; 약 6.5 그램 내지 약 7 그램; 약 7 그램 내지 약 8 그램; 약 7.5 그램 내지 약 8 그램; 약 0.2 그램; 약 0.5 그램; 약 1 그램; 약 1.5 그램; 약 2 그램; 약 2.5 그램; 약 3 그램, 약 3.5 그램; 약 4 그램, 약 4.5 그램; 약 5 그램, 약 5.5 그램; 약 6 그램, 약 6.5 그램; 약 7 그램, 약 7.5 그램; 또는 약 8 그램을 포함할 수 있다.

[0499] 예를 들어 족부 백선 및/또는 고부 백선의 특징의 중증 사례에서, 이환 부위당 적용당 최대치인, 본원에 기재된 조성물 8 그램의 용량이 이환 부위, 예를 들어 1일 1회 또는 2회 적용될 수 있다.

[0500] 예를 들어, 일반적으로 체부 백선 또는 고부 백선 또는 안면 백선에 대해, 본 발명의 조성물은, 예를 들어 약

2-4주 동안 1일 1회 또는 2회, 예를 들어 아침 및 저녁에 적용될 수 있다. 일반적으로 족부 백선 적용에 대해, 본 발명의 조성물은 2주 이상 동안 1일 1회 적용될 수 있다. 예를 들어, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 이환 부위 플러스 이환 부위 주변의 건강한 피부 또는 조직의 마진, 예를 들어 약 0.5 인치의 마진을 커버하기에 충분한 양으로, 예를 들어 약 2주의 소정 기간 동안, 예를 들어 1일 1회의 소정 빈도로 국소로 적용될 수 있다.

[0501] 원하는 경우에, 다른 치료제가 제공된 화합물 또는 그의 조성물과 함께 사용될 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 제약 활성 성분의 양은, 치료되는 숙주, 질환, 장애 또는 상태의 성질, 및 활성 성분의 성질에 따라 달라질 것이다.

[0502] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약 조성물은 시간 주기당, 예를 들어 소정 기간에, 예를 들어 매일, 매주, 격주 또는 매월, 단일 또는 다중 용량으로 제공된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 제약 조성물은 기간당 1 내지 4회 제공된다.

[0503] 일부 실시양태에서, 피부의 표재성 진균 감염에 대해, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 1 내지 6주, 예를 들어 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 또는 6주의 기간 동안 1주에 1회 제공된다.

[0504] 일부 실시양태에서, 조갑진균증 감염에 대해, 제공된 화합물 또는 조성물은 증상을 완화하거나 또는 진균 감염을 소거하기에 충분한 기간 동안, 예를 들어 1 내지 52주, 1 내지 26주, 26 내지 52주, 13 내지 39주, 20 내지 40주, 20 내지 48주, 5 내지 50주, 10 내지 45주, 15 내지 40주, 20 내지 35주, 25 내지 30주, 약 30주; 28주 내지 50주, 30주 내지 48주, 32 내지 46주, 34 내지 44주, 36 내지 42주, 38 내지 40주, 2 내지 24주, 2 내지 22주, 2 내지 20주, 2 내지 18주, 2 내지 16주, 2 내지 14주, 2 내지 12주, 2 내지 10주, 2 내지 8주, 2 내지 6주, 2 내지 4주, 10 내지 48주, 12 내지 48주, 14 내지 48주, 16 내지 48주, 18 내지 48주, 20 내지 48주, 22주 내지 48주, 24주 내지 48주, 26 내지 48주, 28 내지 48주, 30 내지 48주, 32 내지 48주, 34 내지 48주, 34 내지 48주, 36 내지 48주, 38 내지 48주, 40 내지 48주, 42 내지 48주, 44 내지 48주, 46 내지 48주, 1주, 2주, 4주, 6주, 8주, 10주, 12주, 24주, 26주, 28주, 30주, 32주, 34주, 36주, 38주, 40주, 42주, 44주, 46주, 48주, 50주, 50주, 또는 52주의 기간 동안, 예를 들어 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 4회를 포함한 1일 1회 내지 4회, 매일 또는 매주 기준으로 또는 매월 또는 격월 스케줄로 1회의 빈도로 적용된다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 1주 내지 52주, 예를 들어 약 24주 내지 48주의 기간 동안 1일에 1회의 빈도로 국소로 투여될 수 있다.

[0505] 일부 실시양태에서, 조갑진균증 감염에 대해, 본원에 기재된 조성물은 치료 유효량으로, 예를 들어 이환 부위 플러스 이환 부위 주변의 건강한 피부 및/또는 손발톱의 마진, 예를 들어 약 0.1 내지 약 0.5 인치의 마진을 커버하기에 충분한 양으로 적용된다. 적합한 양은, 예를 들어 이환 부위당 적용 또는 이환 부위당 누적 1일 투여 (1개 이상의 손발톱 및 예를 들어 24시간 기간 내 1회 또는 2회 적용)당 적합한 양은, 예를 들어 약 0.1 그램 내지 약 8 그램; 약 0.2 그램 내지 약 4.5 그램; 약 0.3 그램 내지 약 4 그램; 약 0.4 그램 내지 약 3.5 그램; 약 0.4 그램 내지 약 3 그램; 약 0.4 그램 내지 약 2.5 그램; 약 0.4 그램 내지 약 2 그램; 약 0.4 그램 내지 약 1.5 그램; 약 0.5 그램 내지 약 8 그램; 약 0.5 그램 내지 약 6 그램; 약 0.5 그램 내지 약 5 그램; 약 0.5 그램 내지 약 4.5 그램; 약 0.5 그램 내지 약 4 그램; 약 0.5 그램 내지 약 3.5 그램; 약 0.5 그램 내지 약 3 그램; 약 0.5 그램 내지 약 2.5 그램; 약 0.5 그램 내지 약 2 그램; 약 0.5 그램 내지 약 1.5 그램; 약 0.5 그램 내지 약 1 그램; 약 1 그램 내지 약 8 그램; 약 1 그램 내지 약 8 그램; 약 1 그램 내지 약 7 그램; 약 1 그램 내지 약 6 그램; 약 1 그램 내지 약 5 그램; 약 1 그램 내지 약 4.5 그램; 약 1 그램 내지 약 4 그램; 약 1 그램 내지 약 3.5 그램; 약 1 그램 내지 약 3 그램; 약 1 그램 내지 약 2.5 그램; 약 1 그램 내지 약 2 그램; 약 1 그램 내지 약 1.5 그램; 약 1.5 그램 내지 약 8 그램; 약 1.5 그램 내지 약 7 그램; 약 1.5 그램 내지 약 6 그램; 약 1.5 그램 내지 약 5 그램; 약 1.5 그램 내지 약 4.5 그램; 약 1.5 그램 내지 약 4 그램; 약 1.5 그램 내지 약 3.5 그램; 약 1.5 그램 내지 약 3 그램; 약 1.5 그램 내지 약 2.5 그램; 약 1.5 그램 내지 약 2 그램; 약 2 그램 내지 약 8 그램; 약 2 그램 내지 약 7 그램; 약 2 그램 내지 약 6 그램; 약 2 그램 내지 약 5 그램; 약 2 그램 내지 약 4.5 그램; 약 2 그램 내지 약 4 그램; 약 2 그램 내지 약 3.5 그램; 약 2 그램 내지 약 3 그램; 약 2 그램 내지 약 2.5 그램; 약 2.5 그램 내지 약 8 그램; 약 2.5 그램 내지 약 7 그램; 약 2.5 그램 내지 약 6 그램; 약 2.5 그램 내지 약 5 그램; 약 2.5 그램 내지 약 4.5 그램; 약 2.5 그램 내지 약 4 그램; 약 2.5 그램 내지 약 3.5 그램; 약 2.5 그램 내지 약 3 그램; 약 3 그램 내지 약 8 그램; 약 3 그램 내지 약 7 그램; 약 3 그램 내지 약 6 그램; 약 3 그램 내지 약 5 그램; 약 3 그램 내지 약 4.5 그램; 약 3 그램 내지 약 4 그램; 약 3 그램 내지 약 3.5 그램; 약 3.5 그램 내지 약 8 그램; 약 3.5 그램 내지 약 7 그램; 약 3.5 그램 내지 약 6 그램; 약 3.5 그램 내지 약 5 그램; 약 3.5 그램 내지 약 4.5 그램; 약 3.5 그램 내지 약 4 그램; 약 4 그램 내지 약 8 그램; 약 4 그램 내지 약 7 그램; 약 4 그램 내지 약 6 그램; 약 4 그램 내지 약 5 그램; 약

4 그램 내지 약 4.5 그램; 약 4.5 그램 내지 약 8 그램; 약 4.5 그램 내지 약 7 그램; 약 4.5 그램 내지 약 6 그램; 약 4.5 그램 내지 약 5 그램; 약 5 그램 내지 약 8 그램; 약 5 그램 내지 약 7 그램; 약 5 그램 내지 약 6 그램; 약 5.5 그램 내지 약 8 그램; 약 5.5 그램 내지 약 7 그램; 약 5.5 그램 내지 약 6 그램; 약 6 그램 내지 약 8 그램; 약 6 그램 내지 약 7 그램; 약 6.5 그램 내지 약 8 그램; 약 6.5 그램 내지 약 7 그램; 약 7 그램 내지 약 8 그램; 약 7.5 그램 내지 약 8 그램; 약 0.2 그램; 약 0.5 그램; 약 1 그램; 약 1.5 그램; 약 2 그램; 약 2.5 그램; 약 3 그램, 약 3.5 그램; 약 4 그램, 약 4.5 그램; 약 5 그램, 약 5.5 그램; 약 6 그램, 약 6.5 그램; 약 7 그램, 약 7.5 그램; 또는 약 8 그램을 포함할 수 있다.

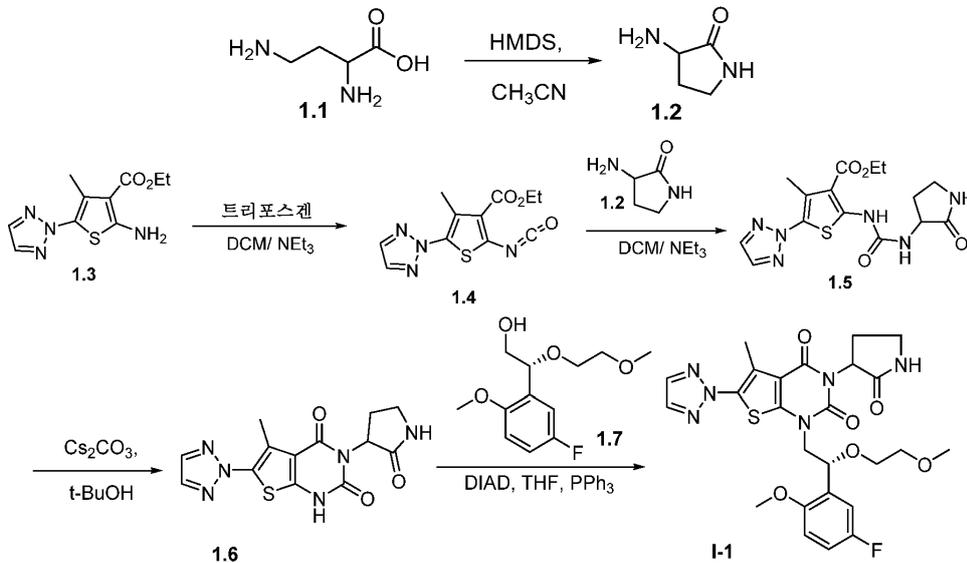
[0506] 특정의 조갑진균증 사례에서, 이환 부위당 적용당 최대치인, 제공된 화합물 또는 그의 조성물 8 그램의 용량이 이환 부위 (모든 손발톱)에, 예를 들어 1일 1회 또는 2회에 적용된다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은, 예를 들어 약 1-52주 동안 1일 1회 또는 2회, 예를 들어 아침 및/또는 저녁에 적용된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 그의 조성물은 이환 부위 플러스 이환 부위 주변의 건강한 피부 및/또는 손발톱의 마진, 예를 들어 약 0.1 내지 약 0.5 인치의 마진을 커버하기에 충분한 양으로, 예를 들어 약 24 내지 약 48주의 소정 기간 동안, 예를 들어 1일 1회의 소정 빈도로 국소로 적용된다.

[0507] 예시

[0508] 하기 실시예에 도시된 바와 같이, 특정의 예시적인 실시양태에서, 화합물은 하기 일반적 절차에 따라 제조된다. 일반적 방법이 본 발명의 특정 화합물의 합성을 도시하고 있기는 하지만, 하기 일반적 방법 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 방법이 본원에 기재된 바와 같은 모든 화합물 및 각각의 이들 화합물의 하위부류 및 종에 적용될 수 있는 것으로 인지될 것이다.

[0509] 합성 절차:

[0510] 실시예 1. 화합물 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시에톡시)에틸)-5-메틸-3-(2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-1의 합성



[0511]

[0512] 화합물 1.2의 합성. 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 1.1 (8 g, 67.72 mmol, 1.00 당량), CH₃CN (160 mL), 및 HMDS (109 g, 675.38 mmol, 9.97 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 조 내에서 환류 하에 밤새 가열하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 메탄올 100 mL 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 용액을 클로로포름 100 mL로 희석하였다. 고체를 여과하고, 조 생성물을 에테르/CHCl₃으로부터 재결정화하여 1.2 4.2 g (62%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0513] 화합물 1.4의 합성. 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 1.3 (10 g, 39.64 mmol, 1.00 당량), CH₂Cl₂ (200 mL), 및 트리포스젠 (4.7 g)을 넣었다. 이에 이어서, 0°C에서 교반하면서 Et₃N (12 g, 118.59 mmol, 2.99 당량)을 적가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 3시간 동안 교반하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0514] 화합물 1.5의 합성. 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 1.4의 조 용액을 넣고, 상기 플라스크에 0°C에서 1.2

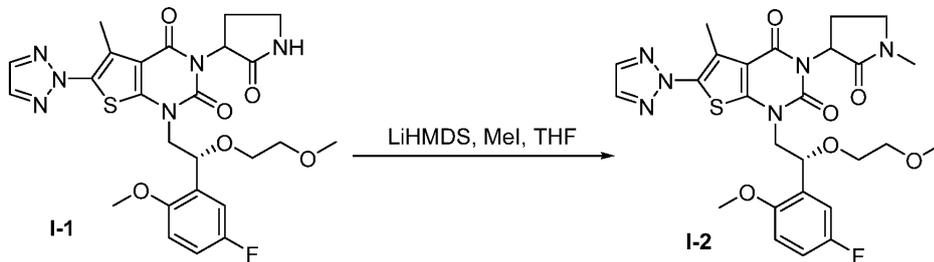
(3.9 g, 38.95 mmol, 0.99 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 NH₄Cl (수성) 200 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 200 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 석유 에테르/CH₂Cl₂로부터 재결정화하여 1.5 13.0 g (87.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0515] 화합물 1.6의 합성. 250 mL 둥근 바닥 플라스크에, 1.5 (4 g, 10.57 mmol, 1.00 당량), t-BuOH (80 mL), 및 Cs₂CO₃ (10 g, 30.69 mmol, 2.90 당량)을 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 70°C에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O 40 mL 중에 용해시켰다. pH를 10% HCl을 사용하여 4로 조정하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 감압 하에 두어 1.6 3.0 g (85%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0516] 화합물 I-1의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 1.6 (1 g, 3.01 mmol, 1.00 당량), 1.7 (940 mg, 3.85 mmol, 1.28 당량), THF (20 mL), 디에틸 아조카르복실레이트 (DIAD) (970 mg, 4.80 mmol, 1.59 당량), 및 PPh₃ (1.26 g, 4.80 mmol, 1.60 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 I-1 1.2 g (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다. 200 mg 규모에 대해 2차 정제를, 정제용 HPLC를 사용하여 수행하여 순수 생성물 I-1 64.4 mg을 수득하였다.

[0517] (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (300MHz, DMSO): δ 2.27-2.31 (m, 2H), 2.60-2.61 (d, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.31-3.49 (m, 5H), 3.50-3.52 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 3H), 3.92-4.20 (m, 2H), 5.10-5.14 (m, 1H), 5.20-5.29 (m, 0.5H), 5.31-5.49 (m, 0.5H), 6.90-7.03 (m, 1H), 7.09-7.22 (m, 2H), 7.81-7.84 (m, 1H), 8.17-8.18 (d, 2H).

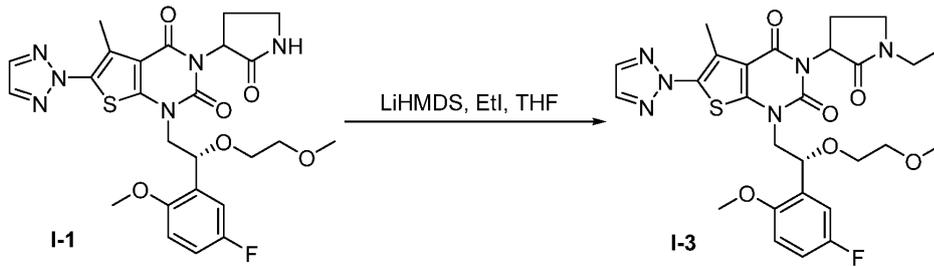
[0518] 실시예 2. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-(1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-2의 합성



[0519] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, I-1 (300 mg, 0.54 mmol, 1.00 당량) 및 THF (10 mL)를 넣고, 이어서 LiHMDS (1.07 mL, 1.07 mmol, 2.00 당량, 1M)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. MeI (0.38 g)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 10 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-2 46.9 mg (15%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0521] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573, [M+Na]⁺ 595; ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 2.10-2.45 (m, 2H), 2.53-2.62 (d, 3H), 2.77-2.78 (d, 3H), 3.08-3.10 (d, 3H), 3.40-3.60 (m, 6H), 3.71-3.77 (m, 3H), 3.90-4.25 (m, 2H), 5.08-5.17 (m, 1H), 5.34-5.56 (m, 1H), 6.90-7.02 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 2H), 8.16-8.18 (d, 2H).

[0522] 실시예 3. 3-(1-에틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-3의 합성



[0523]

[0524]

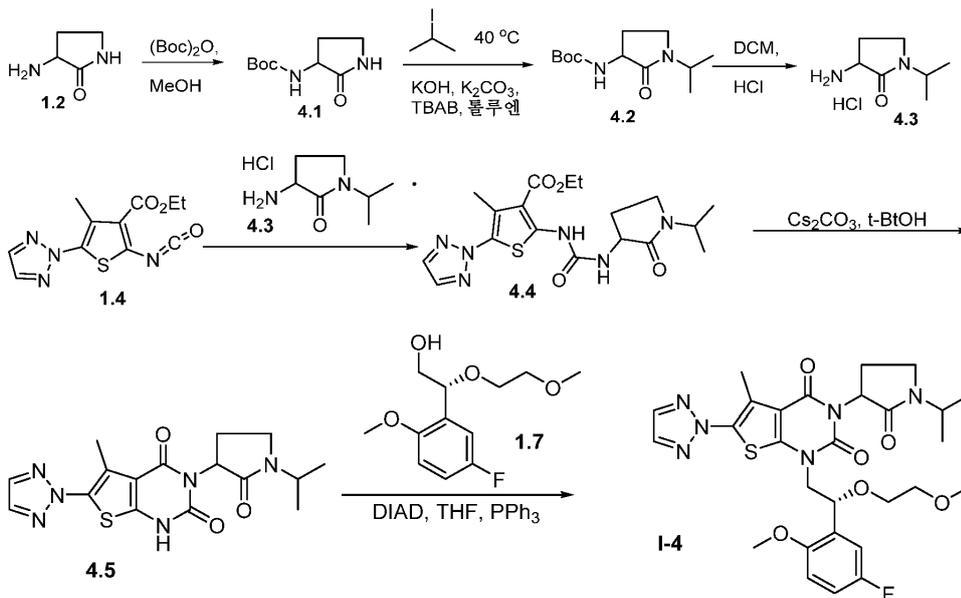
50 mL 둥근 바닥 플라스크에, I-1 (300 mg, 0.54 mmol, 1.00 당량) 및 THF (5 mL)를 넣었다. 이에 이어서, LiHMDS (1.07 mL, 1.07 mmol, 2.00 당량, 1M)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, EtI (416 mg)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 5 mL의 첨가에 의해 퀀칭하고, EtOAc 5 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-3 49.6 mg (16%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0525]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.05-1.10 (t, 3H), 2.10-2.45 (m, 2H), 2.54-2.61 (d, 3H), 3.07-3.10 (d, 3H), 3.21-3.31 (m, 3H), 3.32-3.59 (m, 5H), 3.71-3.76 (m, 3H), 3.92-4.25 (m, 2H), 5.05-5.20 (m, 1H), 5.30-5.40 (m, 0.5H), 5.50-5.60 (m, 0.5H), 6.90-6.99 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 8.16-8.18 (d, 2H).

[0526]

실시예 4. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-3-(1-이소프로필-2-옥소피롤리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-4의 합성



[0527]

[0528]

화합물 4.1의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, MeOH (30 mL) 중 1.2 (2 g, 19.98 mmol, 1.00 당량)의 용액 및 Et₃N (3 g, 29.70 mmol, 1.50 당량)을 넣고, 이어서 (Boc)₂O (5.2 g, 23.83 mmol, 1.20 당량)를 0℃에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4.1 3.5 g (88%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0529]

화합물 4.2의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 4.1 (3.5 g, 17.48 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (50 mL), KOH (2 g, 35.64 mmol, 2.00 당량), K₂CO₃ (4.8 g, 34.73 mmol, 2.00 당량), 및 TBAB (2.8 g, 8.69 mmol, 0.50 당량)를 넣었다. 이에 이어서, 40℃에서 교반하면서 2-아이오도프로판 (12 g, 70.59 mmol, 4.00 당량)을 적가하였다. 반응물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 희석하고, H₂O로 세척하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피

피에 의해 정제하여 4.2 1.1 g (26%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0530] 화합물 4.3의 합성. HCl (g)의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 4.2 (1.1 g, 4.54 mmol, 1.00 당량) 및 CH₂Cl₂ (50 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 4.3 870 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

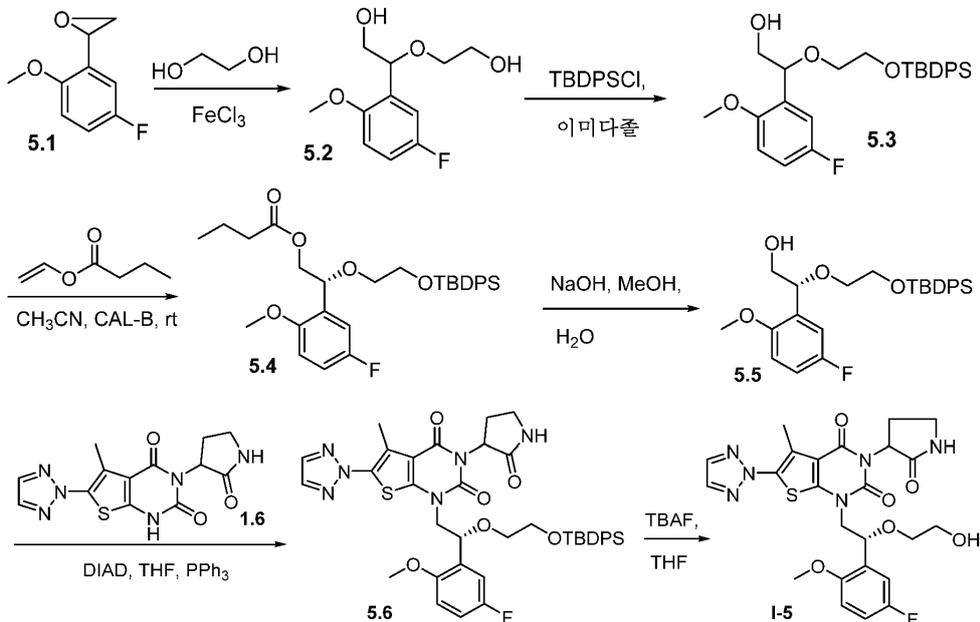
[0531] 화합물 4.4의 합성. 화합물 1.4를 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다. 상기 1.4의 용액에, 0°C에서 4.3 (810 mg, 4.53 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하고, NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 감압 하에 건조시켜 4.4 1.6 g (80.0%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0532] 화합물 4.5의 합성. 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 4.4 (1.6 g, 3.81 mmol, 1.00 당량), t-BuOH (60 mL), 및 Cs₂CO₃ (5.0 g, 15.35 mmol, 4.00 당량)을 채웠다. 반응물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, H₂O로 희석하였다. 용액의 pH를 HCl을 첨가하여 2로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 오븐 내에서 감압 하에 건조시켜 4.5 1.4 g (98%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0533] 화합물 I-4의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, 4.5 (300 mg, 0.80 mmol, 1.00 당량), THF (6 mL), 1.7 (235 mg, 0.96 mmol, 1.20 당량), DIAD (195 mg, 0.96 mmol, 1.20 당량), 및 PPh₃ (320 mg, 1.22 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-4 157.7 mg (33%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0534] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 601; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17-8.16 (d, 2H), 7.23-6.9 (m, 3H), 5.57-5.05 (m, 2H), 4.30-3.82 (m, 3H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.55-3.34 (m, 5H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.12-3.08 (d, 3H), 2.65-2.55 (dd, 3H), 2.35-2.05 (m, 2H), 1.20-1.05 (m, 6H).

[0535] 실시예 5. 화합물 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시에톡시)에틸)-5-메틸-3-(2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-5의 합성



[0536]

[0537] 화합물 5.2의 합성. 1000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 에탄-1,2-디올 (459.5 g, 7.40 mol, 15.00 당량), 트리클로로철 (2.82 g, 17.39 mmol, 0.04 당량), 및 5.1 (83 g, 493.56 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 500 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 3 x 500 mL로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5.2 83 g을 황색 오일로서 수득하였다.

[0538] 화합물 5.3의 합성. 2000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 25.2 (81 g, 351.82 mmol, 1.00 당량), 이미다졸 (35.88 g, 1.50 당량), DMF (810 mL), 및 tert-부틸(클로로)디페닐실란 (77.44 mg, 0.28 mmol, 0.80 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 -50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 2000 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 2-메톡시프로판 3 x 1000 mL로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 혼합물을 염수 3 x 1000 mL로 세척하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5.3 66 g을 무색 오일로서 수득하였다.

[0539] 화합물 5.4의 합성. 1000 mL 둥근 바닥 플라스크에, 5.3 (65 g, 138.70 mmol, 1.00 당량), CAL-B (1.95 g), CH₃CN (325 mL), 및 비닐 부티레이트 (8.71 g, 76.31 mmol, 0.55 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5.4 24 g을 무색 오일로서 수득하였다.

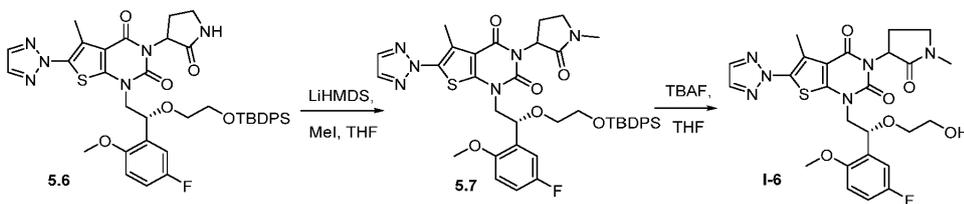
[0540] 화합물 5.5의 합성. 1000 mL 둥근 바닥 플라스크에, 5.5 (24 g, 44.55 mmol, 1.00 당량), NaOH (2.68g, 1.5 당량), MeOH (240 mL, 10 당량), 및 H₂O (120 ml, 5 당량)를 넣었다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물 500 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 3 x 500 mL로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 조 생성물을 증류에 의해 정제하여 5.5 18.6 g을 무색 오일로서 수득하였다.

[0541] 화합물 5.6의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 5.5 (1.69 g, 3.61 mmol, 1.20 당량), 1.6 (1 g, 3.01 mmol, 1.00 당량), THF (20 mL), DIAD (910 mg, 4.50 mmol, 1.50 당량), 및 PPh₃ (1.18 g, 4.50 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5.6 1.5 g (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0542] 화합물 I-5의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 5.6 (500 mg, 0.64 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), 및 TBAF (500 mg, 1.91 mmol, 2.99 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 2 x 10 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-5 66.4 mg (19%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0543] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 545; ¹H NMR (300MHz, DMSO): δ 2.20-2.33 (m, 2H), 2.54-2.60 (d, 3H), 3.28-3.46 (m, 6H), 3.69-3.74 (dd, 3H), 3.80-3.99 (m, 1H), 4.00-4.20 (m, 1H), 4.56-4.61 (m, 1H), 5.05-5.20 (m, 1H), 5.25-5.35 (m, 0.5H), 5.42-5.49 (m, 0.5H), 6.95-7.06 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 8.16-8.18 (d, 2H).

[0544] 실시예 6. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-(1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-6의 합성



[0545]

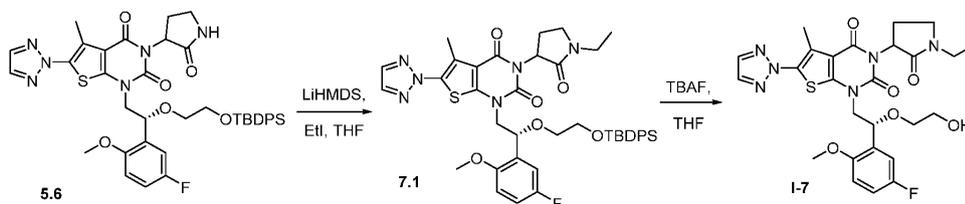
[0546] 화합물 6.1의 합성. 질소 하의 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 5.6 (480 mg, 0.61 mmol, 1.00 당량) 및 THF (10 mL)를 넣었다. 이에 이어서, LiHMDS (1.22 mL, 1.22 mmol, 1.99 당량, 1M)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. MeI (0.43 g)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 10 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6.1 75 mg (15%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0547] 화합물 I-6의 합성. 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, 6.1 (75 mg, 0.09 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), 및 TBAF (75 mg, 0.29 mmol, 3.05 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에

의해 정제하여 I-6 35.7 mg (68%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0548] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 2.13-2.49 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.37-3.44 (m, 6H), 3.69-3.73 (m, 3H), 3.82-4.02 (m, 1H), 4.05-4.30 (m, 1H), 4.58-4.60 (m, 1H), 5.05-5.20 (m, 1H), 5.23-5.35 (m, 0.5H), 5.55-5.60 (m, 0.5H), 6.90-6.95 (m, 1H), 7.00-7.13 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 8.16-8.18 (d, 2H).

[0549] 실시예 7. 3-(1-에틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-7의 합성



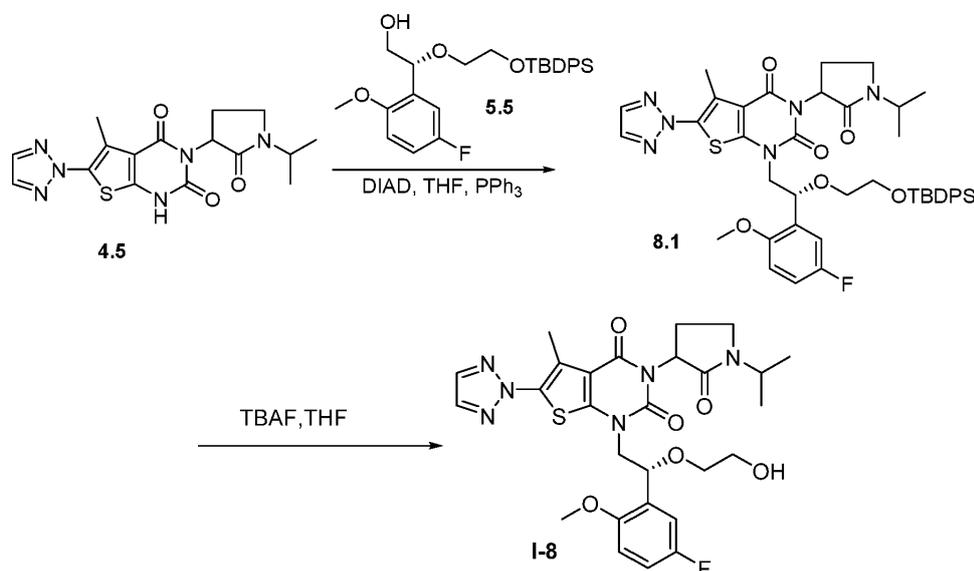
[0550]

[0551] 화합물 7.1의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (10 mL) 중 5.6 (480 mg, 0.61 mmol, 1.00 당량)을 넣고, 이어서 LiHMDS (1.22 mL, 1.22 mmol, 1.99 당량, 1M)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. EtI (303 mg, 3.06 mmol, 4.99 당량)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 생성된 용액을 EtOAc 10 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 7.1 70 mg (14%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0552] 화합물 I-7의 합성. 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, 7.1 (75 mg, 0.09 mmol, 1.00 당량), TBAF (75 mg, 0.29 mmol, 3.10 당량), 및 THF (5 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 NH₄Cl (수성) 5 mL의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 생성된 용액을 EtOAc 5 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-7 35.2 mg (66%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0553] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573, [M+Na]⁺ 595; ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.05-1.10 (t, 3H), 2.27-2.40 (m, 2H), 2.53-2.60 (d, 3H), 3.23-3.32 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 6H), 3.69-3.73 (m, 3H), 3.82-4.02 (m, 1H), 4.05-4.30 (m, 1H), 4.50-4.59 (m, 1H), 5.05-5.20 (m, 1H), 5.23-5.35 (m, 0.5H), 5.55-5.60 (m, 0.5H), 6.90-6.97 (m, 1H), 6.99-7.13 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 8.16-8.18 (d, 2H).

[0554] 실시예 8. 화합물 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시에톡시)에틸)-3-(1-이소프로필-2-옥소피롤리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-8의 합성



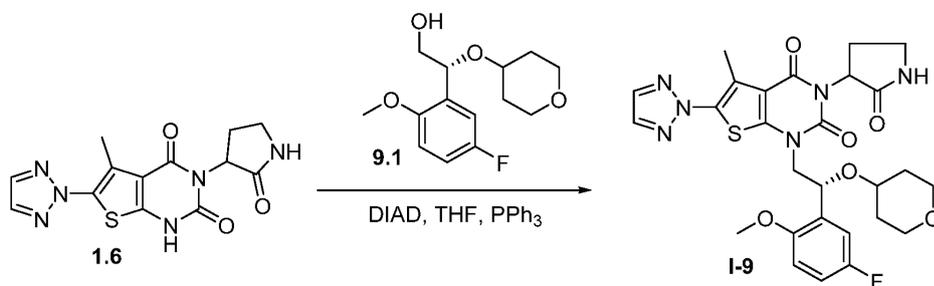
[0555]

[0556] 화합물 8.1의 합성. 질소 하의 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, 4.5 (400 mg, 1.07 mmol, 1.00 당량), THF (8 mL), 5.5 (600 mg, 1.28 mmol, 1.20 당량), DIAD (260 mg, 1.29 mmol, 1.20 당량), 및 PPh₃ (420 mg, 1.60 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 8.1 0.8 g을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0557] 화합물 I-8의 합성. 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (8 mL) 중 8.1 (800 mg, 0.97 mmol, 1.00 당량)의 용액 및 TBAF (800 mg, 3.06 mmol, 3.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-8 192.6 mg (34%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0558] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17-8.16 (d, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.04-6.90 (m, 1H), 5.59-5.05 (m, 2H), 4.61-4.50 (m, 1H), 4.30-3.82 (m, 3H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.55-3.35 (m, 5H), 3.32-3.20 (m, 1H), 2.65-2.55 (d, 3H), 2.35-2.00 (m, 2H), 1.20-1.05 (m, 6H).

[0559] 실시예 9. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-3-(2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-9의 합성

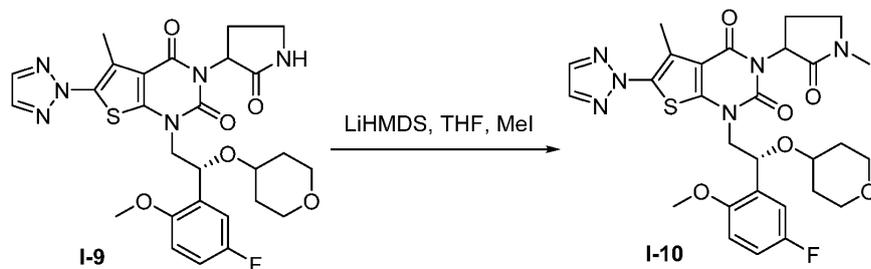


[0560]

[0561] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 1.6 (1 g, 3.01 mmol, 1.00 당량), THF (20 g, 277.35 mmol, 92.18 당량), 9.1 (970 mg, 3.59 mmol, 1.19 당량), DIAD (910 mg, 4.50 mmol, 1.50 당량), 및 PPh₃ (1.18 g, 4.50 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 1차 정제하여 조 생성물 1.3 g을 수득하였다. 조 생성물 (300 mg)을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-9 60 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[0562] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 585, [M+Na]⁺ 607; ¹H NMR (300MHz, DMSO): δ 1.23-1.37 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 2H), 2.10-2.33 (m, 2H), 2.56-2.62 (d, 3H), 3.15-3.30 (m, 3H), 3.31-3.4 (m, 2H), 3.54-3.68 (m, 2H), 3.75-3.80 (m, 3H), 3.85-4.20 (m, 2H), 5.10-5.50 (m, 2H), 6.95-7.16 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 8.17 (s, 2H).

[0563] 실시예 10. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-3-(1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-10의 합성



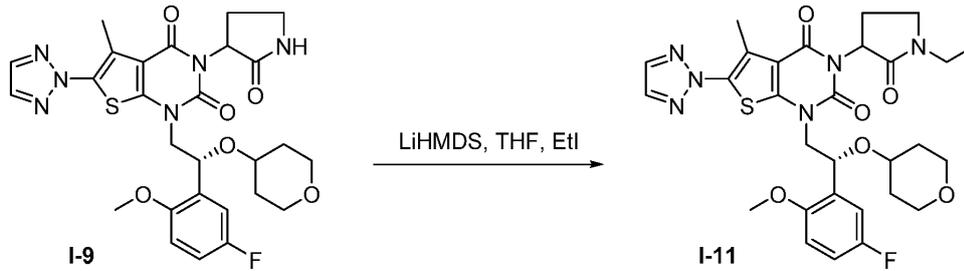
[0564]

[0565] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (10 mL) 중 I-9 (300mg, 0.5mmol, 1 당량)를 넣었다. 상기 플라스크에 LiHMDS (1.02mL, 1.02 mmol, 2.00 당량, 1M)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. MeI (362 mg, 2.57 mmol, 5.00 당량)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 완결 시에 NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 생성된 용액을 EtOAc 10 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진

공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-10 38.8 mg (13%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0566] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 599; ¹H NMR (300MHz, DMSO): δ 1.23-1.36 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 2H), 2.10-2.33 (m, 2H), 2.56-2.62 (d, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.15-3.30 (m, 2H), 3.31-3.61 (m, 5H), 3.74-3.79 (m, 3H), 3.85-4.20 (m, 2H), 5.15-5.30 (m, 1H), 5.30-5.40 (m, 0.5H), 5.50-5.60 (m, 0.5H), 6.90-7.04 (m, 1H), 7.06-7.19 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 8.17-7.18 (d, 2H).

[0567] 실시예 11. 3-(1-에틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-11의 합성

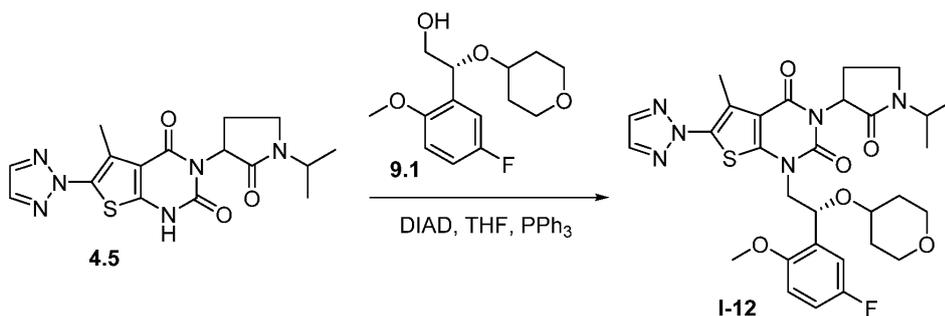


[0568]

[0569] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (5 mL) 중 I-9 (300 mg, 0.51 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 이에 이어서, LiHMDS (5.12 mL, 5.12 mmol, 9.98 당량, 1M)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. EtI (369 mg)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 5 mL의 첨가에 의해 퀀칭하고, EtOAc 5 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-11 35.2 mg (11%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0570] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 613; [M+Na]⁺ 635; ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.05-1.10 (t, 3H), 1.23-1.37 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 2H), 2.10-2.33 (m, 2H), 2.56-2.62 (d, 3H), 3.20-3.30 (m, 4H), 3.35-3.65 (m, 5H), 3.74-3.79 (m, 3H), 3.85-4.20 (m, 2H), 5.15-5.30 (m, 1H), 5.31-5.40 (m, 0.5H), 5.50-5.60 (m, 0.5H), 6.90-7.04 (m, 1H), 7.11-7.26 (m, 2H), 8.17-8.19 (d, 2H).

[0571] 실시예 12. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-3-(1-이소프로필-2-옥소피롤리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-12의 합성

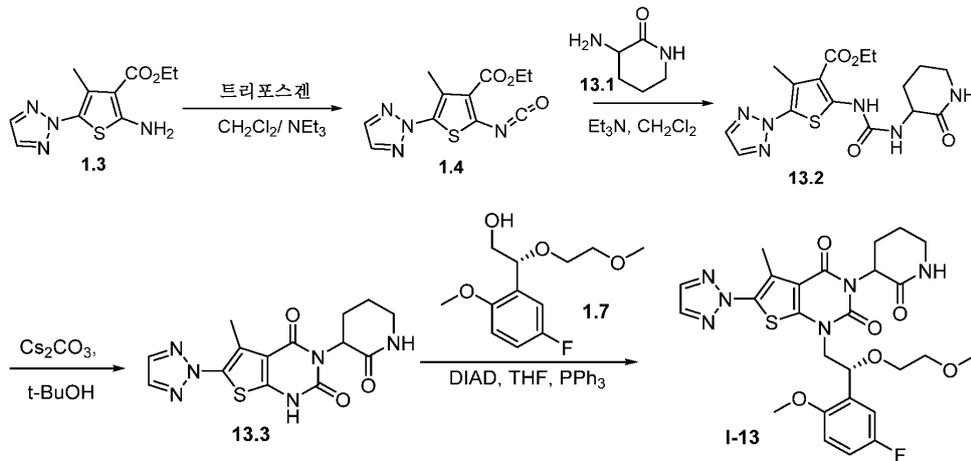


[0572]

[0573] 질소 하의 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, 4.5 (300 mg, 0.80 mmol, 1.00 당량), THF (6 mL), 9.1 (260 mg, 0.96 mmol, 1.20 당량), DIAD (195 mg, 0.96 mmol, 1.20 당량), 및 PPh₃ (315 mg, 1.20 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-12 130.1 mg (26%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0574] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 627; ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18-8.17 (d, 2H), 7.27-6.95 (m, 3H), 5.60-5.15 (m, 2H), 4.25-3.85 (m, 3H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.68-3.35 (m, 5H), 3.32-3.15 (m, 2H), 2.65-2.55 (d, 3H), 2.30-2.05 (m, 2H), 1.73-1.50 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 2H), 1.20-1.05 (m, 6H).

[0575] 실시예 13. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-(2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-13의 합성



[0576]

[0577] 화합물 1.4의 합성. 화합물 1.4를 실시예 1에 기재된 바와 동등한 절차를 사용하여 제조하였다.

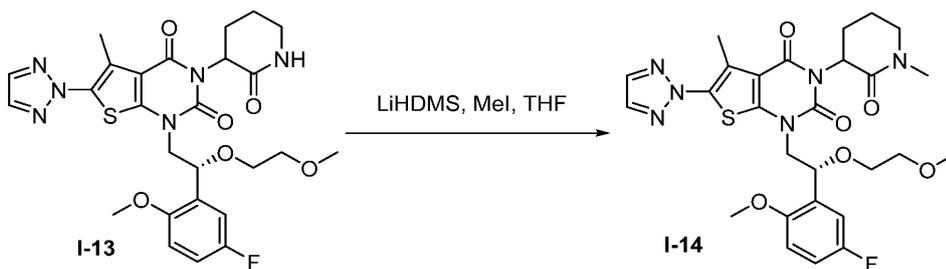
[0578] 화합물 13.2의 합성. 질소 하의 250 mL 둥근 바닥 플라스크에, 1.4의 반응 용액을 넣었다. 이에 이어서, 0°C에서 13.1 (1 g, 8.76 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 13.2 1 g (30%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0579] 화합물 13.3의 합성. 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 13.2 (1 g, 2.55 mmol, 1.00 당량), t-BuOH (30 mL), 및 Cs₂CO₃ (3.3 g, 10.13 mmol, 4.00 당량)을 넣었다. 반응물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 13.3 660 mg (75%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0580] 화합물 I-13의 합성. 질소 하의 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 13.3 (660 mg, 1.91 mmol, 1.00 당량), THF (30 mL), 1.7 (600 mg, 2.46 mmol, 1.20 당량), DIAD (490 mg, 2.42 mmol, 1.20 당량), 및 PPh₃ (810 mg, 3.09 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 직접 정제하여 800 mg (조 물질)을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 추가 정제하여 I-13 62.3 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[0581] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.22 (s, 2H), 7.75-7.60 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 1H), 5.30-5.00 (m, 2H), 4.22-3.85 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.35-3.33 (m, 1H), 3.33-3.10 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.65-2.60 (d, 3H), 2.25-2.05 (m, 1H), 2.00-1.70 (m, 3H).

[0582] 실시예 14. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-(1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-14의 합성



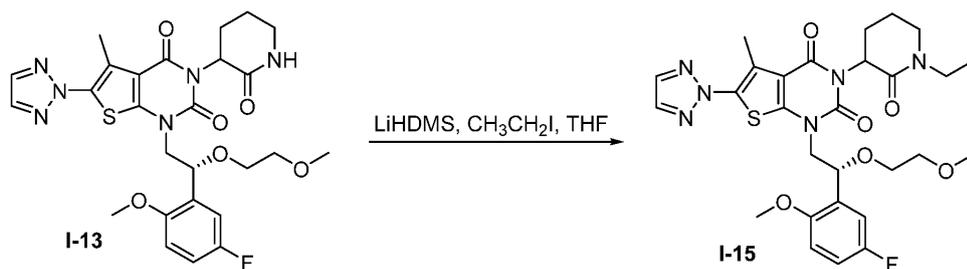
[0583]

[0584] 8 mL 바이알에, THF (3 mL) 중 I-13 (300 mg, 0.52 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, 0°C에서 30분

동안 교반하면서 LiHDMS (175 mg, 1.05 mmol, 2.00 당량)를 적가하였다. CH₃I (150 mg, 1.06 mmol, 2.00 당량)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC 및 HPLC에 의해 정제하여 I-14 30 mg (10%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0585] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18-8.17 (d, 2H), 7.25-7.10 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 1H), 5.40-5.05 (m, 2H), 4.32-3.90 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.55-3.35 (m, 4H), 3.32-3.20 (m, 2H), 3.09-3.08 (d, 3H), 2.85-2.80 (s, 3H), 2.65-2.60 (d, 3H), 2.30-2.05 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H).

[0586] 실시예 15. 3-(1-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-15의 합성

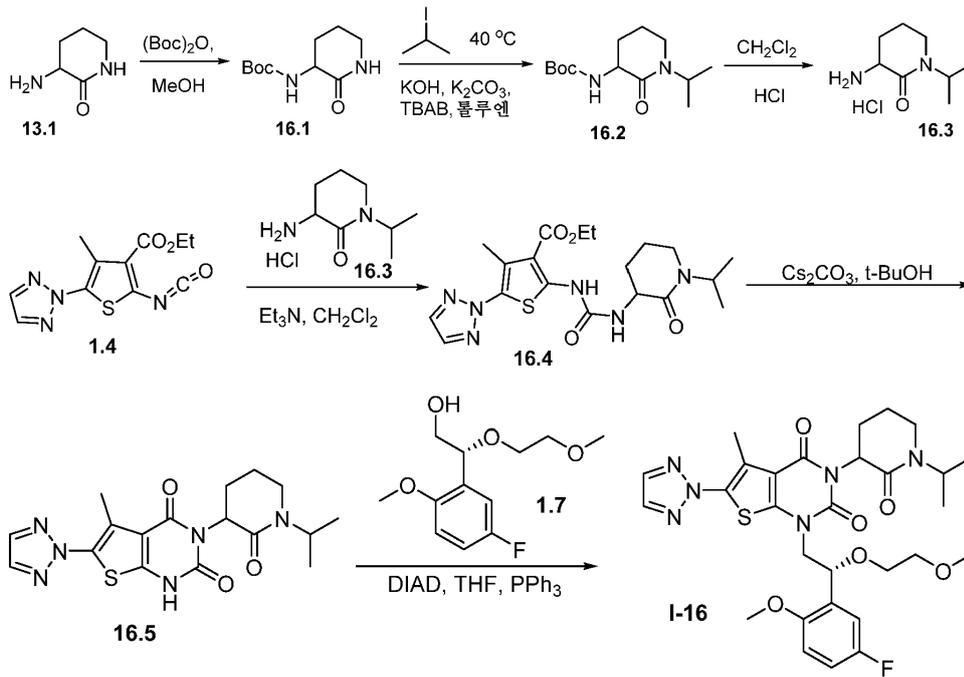


[0587]

[0588] 8 mL 바이알에, THF (3 mL) 중 I-13 (300 mg, 0.52 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, 0°C에서 30분 동안 교반하면서 LiHDMS (180 mg, 1.04 mmol, 2.00 당량)를 적가하였다. CH₃CH₂I (164 mg, 1.04 mmol, 2.00 당량)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-15 30.4 mg (10%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0589] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 601; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17 (d, 2H), 7.25-7.10 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 1H), 5.35-5.05 (m, 2H), 4.30-3.85 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.55-3.35 (m, 6H), 3.33-3.20 (m, 2H), 3.08-3.07 (d, 3H), 2.65-2.60 (d, 3H), 2.30-2.05 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.10-1.02 (t, 3H).

[0590] 실시예 16. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시에톡시)에틸)-3-(1-이소프로필-2-옥소피페리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-16의 합성



[0591]

[0592]

화합물 16.1의 합성. 500 mL 둥근 바닥 플라스크에, 13.1 (10 g, 87.61 mmol, 1.00 당량), 메탄올 (200 g, 6.24 mol, 71.25 당량), 및 Et₃N (20 mL)을 첨가하였다. 이에 이어서, 0°C에서 교반하면서 메탄올 (100 mL) 중 (Boc)₂O (20 g, 91.64 mmol, 1.05 당량)의 용액을 적가하였다. 최종 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 16.1 16 g (85%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0593]

화합물 16.2의 합성. 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 16.1 (4 g, 18.67 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (50 mL), K₂CO₃ (5 g, 36.18 mmol, 1.94 당량), KOH (2 g, 35.64 mmol, 1.91 당량), TBAB (6 g, 18.61 mmol, 1.00 당량), 및 2-아이오도프로판 (15 g, 88.24 mmol, 4.73 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 40°C에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 50 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 50 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 석유 에테르/EtOAc로부터 재결정화하여 16.2 1.1 g (23%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0594]

화합물 16.3의 합성. 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, CH₂Cl₂ (15 mL) 중 16.2 (1.1 g, 4.29 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 염화수소 (기체)를 상기 플라스크에 도입하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켜 16.3 1.0 g (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0595]

화합물 1.4의 합성. 화합물 1.4를 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0596]

화합물 16.4의 합성. 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 1.4의 용액 및 16.3 (1 g, 5.19 mmol, 1.01 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 40 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 2 x 40 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 16.4 1.6 g (72%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0597]

화합물 16.5의 합성. 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 16.4 (1.6 g, 3.68 mmol, 1.00 당량), t-BuOH (32 mL), 및 Cs₂CO₃ (3.6 g, 11.05 mmol, 3.00 당량)을 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 70°C에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O 30 mL 중에 용해시키고, 용액의 pH를 HCl (5%)을 사용하여 4로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 감압 하에 건조시켜 16.5 1.3 g (91%)을 백색 고체로서 수득하였다.

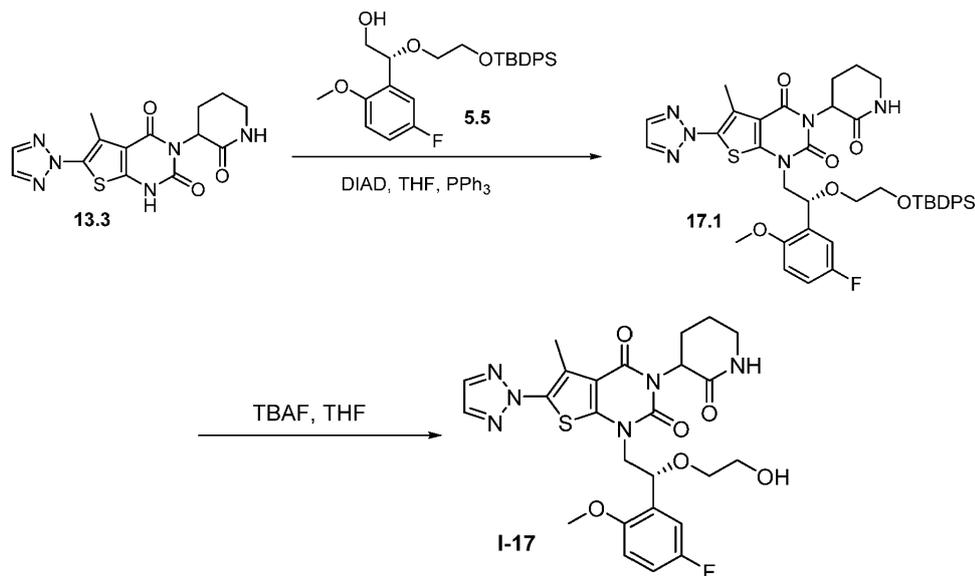
[0598]

화합물 I-16의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 16.5 (300 mg, 0.77 mmol, 1.00 당량), THF (10 mL), 1.7 (226 mg, 0.93 mmol, 1.20 당량), DIAD (234 mg, 1.16 mmol, 1.50 당량), 및 PPh₃ (303 mg, 1.16 mmol, 1.50

당량)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-16 182.4 mg (38%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0599] LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+$ 615, $[M+Na]^+$ 637; 1H NMR (300MHz, DMSO): δ 1.05-1.09 (m, 6H), 1.78-2.14 (m, 4H), 2.55-2.62 (d, 3H), 3.07-3.27 (m, 5H), 3.32-3.62 (m, 2H), 3.71-3.76 (m, 3H), 3.89-4.19 (m, 2H), 4.63-4.70 (m, 1H), 5.09-5.33 (m, 2H), 6.93-7.09 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 8.18 (s, 2H).

[0600] 실시예 17. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-(2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-17의 합성



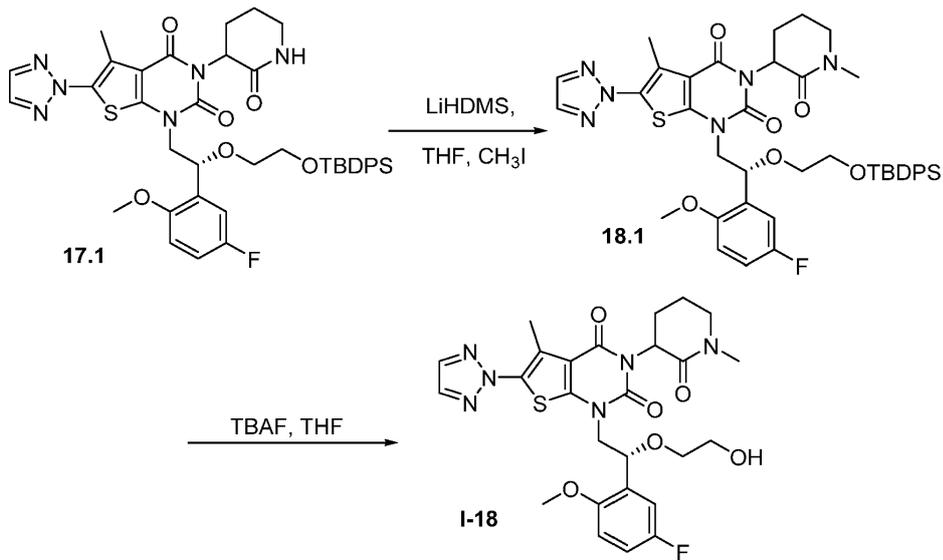
[0601]

[0602] 화합물 17.1의 합성. 질소 하의 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (20 mL) 중 13.3 (1 g, 2.89 mmol, 1.00 당량)의 용액, 5.5 (1.64 g, 3.50 mmol, 1.20 당량), 및 DIAD (710 mg, 3.51 mmol, 1.20 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (1.2 g, 4.58 mmol, 1.50 당량)을 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 17.1 1.0 g (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0603] 화합물 I-17의 합성. 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (10 mL) 중 17.1 (120 mg, 0.15 mmol, 1.00 당량)의 용액, 및 TBAF (120 mg, 0.46 mmol, 3.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 정제용 TLC 및 HPLC에 의해 정제하여 I-17 61 mg (73%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0604] LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+$ 559; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.19-8.18 (d, 2H), 7.78-7.55 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.20-7.05 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.30-4.95 (m, 2H), 4.62-4.50 (m, 1H), 4.30-3.85 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.55-3.35 (m, 3H), 3.32-3.10 (m, 3H), 2.65-2.60 (d, 3H), 2.25-2.05 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 3H).

[0605] 실시예 18. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-(1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-18의 합성



[0606]

[0607]

화합물 18.1의 합성. 8 mL 바이알에, THF (3 mL) 중 17.1 (300 mg, 0.38 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, 0°C에서 LiHDMS (130 mg, 778.44 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, CH₃I (110 mg, 0.77 mmol, 2.00 당량)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 희석하고, H₂O로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 18.1 120 mg (39%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0608]

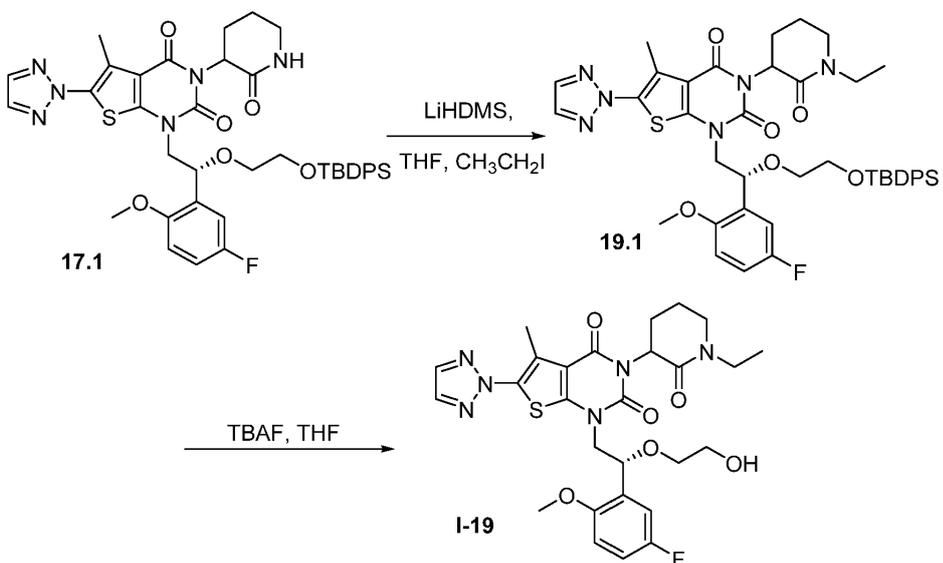
화합물 I-18의 합성. 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (10 mL) 중 18.1 (100 mg, 0.12 mmol, 1.00 당량)의 용액 및 TBAF (100 mg, 0.38 mmol, 3.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-18 41 mg (58%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0609]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.19-8.18 (d, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.18-7.06 (m, 1H), 7.02-6.90 (m, 1H), 5.35-5.05 (m, 2H), 4.62-4.50 (m, 1H), 4.30-3.95 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.50-3.35 (m, 4H), 3.33-3.20 (m, 2H), 2.90-2.80 (s, 3H), 2.65-2.60 (d, 3H), 2.25-2.05 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H).

[0610]

실시예 19. 화합물 3-(1-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-19의 합성



[0611]

[0612]

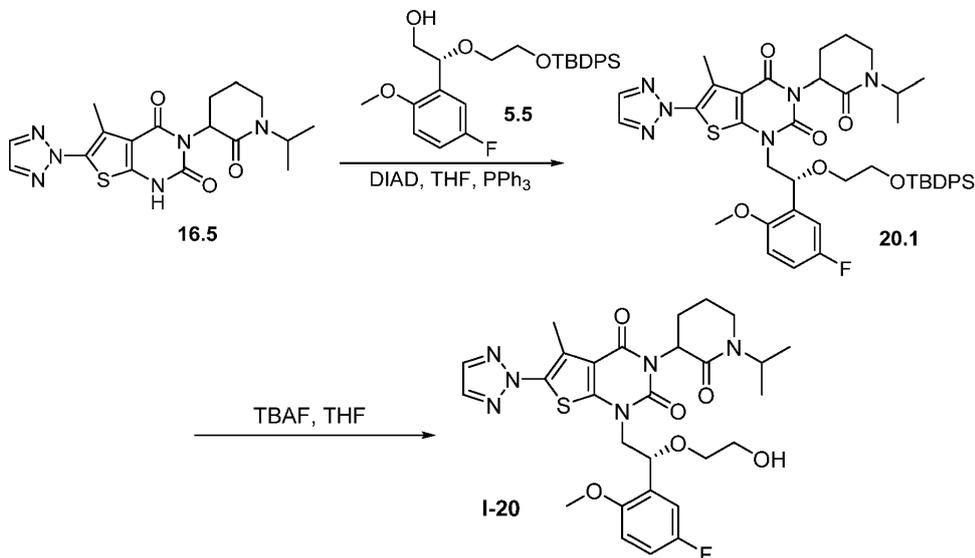
화합물 19.1의 합성. 8 mL 바이알에, THF (3 mL) 중 17.1 (300 mg, 0.38 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에

이어서, 0°C에서 교반하면서 LiHDMS (130 mg, 0.78 mmol, 2.00 당량, 1M)를 적가하였다. 30분 동안 교반한 후, CH₃CH₂I (110 mg, 0.71 mmol, 2.00 당량)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 H₂O로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 91.1 100 mg (32%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0613] 화합물 I-19의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 19.1 (100 mg, 0.12 mmol, 1.00 당량), TBAF (100 mg, 0.38 mmol, 3.00 당량), 및 THF (10 mL)를 넣었다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-19 24.6 mg (35%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0614] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.19-8.17 (d, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.18-7.06 (m, 1H), 7.02-6.90 (m, 1H), 5.35-5.05 (m, 2H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.30-3.95 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.50-3.35 (m, 6H), 3.32-3.20 (m, 2H), 2.65-2.60 (d, 3H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.08-1.01 (t, 3H).

[0615] 실시예 20. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-3-(1-이소프로필-2-옥소피페리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-20의 합성

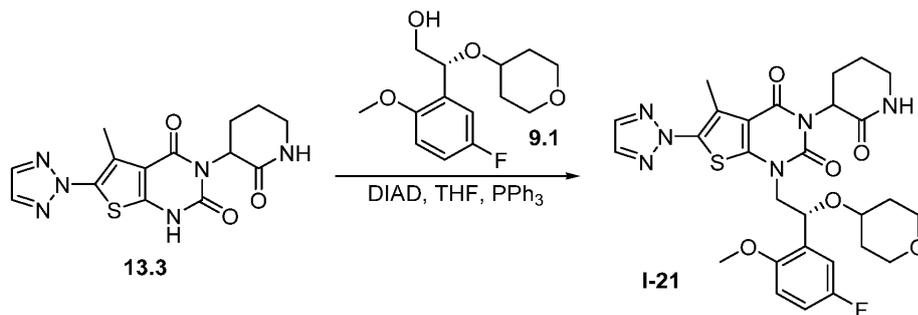


[0616] 화합물 20.1의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 16.5 (300 mg, 0.77 mmol, 1.00 당량), 5.5 (434 mg, 0.93 mmol, 1.20 당량), THF (10 mL), DIAD (234 mg, 1.16 mmol, 1.50 당량), 및 PPh₃ (303 mg, 1.16 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 20.1 620 mg 을 백색 고체로서 수득하였다.

[0618] 화합물 I-20의 합성. 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, 20.1 (620 mg, 0.74 mmol, 1.00 당량), THF (10 mL) 및 TBAF (620 mg, 2.37 mmol, 3.21 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응물을 NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 10 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-20 158.8 mg (36%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0619] LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ 601; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.05-1.09 (m, 6H), 1.71-2.14 (m, 4H), 2.55-2.62 (d, 3H), 3.07-3.27 (m, 3H), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.70-3.74 (m, 3H), 3.82-4.30 (m, 2H), 4.55-4.69 (m, 2H), 5.07-5.30 (m, 2H), 6.94-7.03 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 8.17 (s, 2H).

[0620] 실시예 21. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-3-(2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-21의 합성.

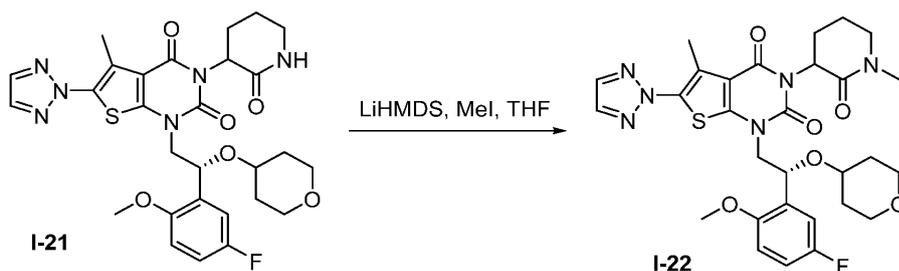


[0621]

[0622] 질소 하의 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 13.3 (500 mg, 1.44 mmol, 1.00 당량), THF (20 mL), DIAD (350 mg, 1.73 mmol, 1.20 당량), 9.1 (468 mg, 1.73 mmol, 1.20 당량), 및 PPh₃ (570 mg, 2.17 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-21 62.1 mg (46%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0623] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 599; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.02-1.41 (m, 2H), 1.52-1.71 (m, 2H), 1.73-2.05 (m, 3H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.49-2.57 (d, 3H), 3.23-2.25 (m, 4H), 3.38-3.58 (m, 3H), 3.76-3.81 (dd, 3H), 3.94-4.14 (m, 2H), 5.08-5.27 (m, 2H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.66-7.75 (m, 1H), 8.18-8.19 (d, 1H).

[0624] 실시예 22. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-3-(1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-22의 합성

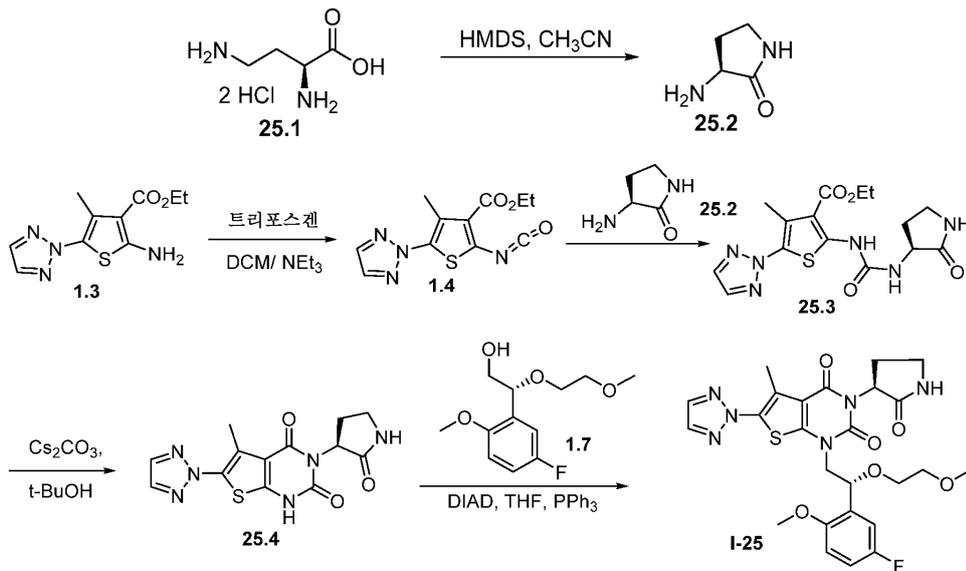


[0625]

[0626] 질소 하의 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, I-21 (240 mg, 0.40 mmol, 1.00 당량), THF (3 mL, 1.00 당량), LiHMDS (0.6 mL, 1.50 당량, 1M), 및 CH₃I (68 mg, 0.48 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수정) 10 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-22 27.9 mg (11%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0627] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 613, [M+Na]⁺ 635; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.02-1.43 (m, 2H), 1.54-1.73 (m, 2H), 1.74-2.07 (m, 3H), 2.26-2.27 (m, 1H), 2.50-2.63 (d, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.23-3.32 (m, 3H), 3.39-2.40 (m, 2H), 3.51-3.61 (m, 2H), 3.75-3.80 (d, 3H), 3.84-4.13 (m, 2H), 5.15-5.44 (m, 2H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 8.11-8.19 (d, 2H).

[0628] 실시예 23. 3-(1-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-23의 합성



[0637]

[0638]

화합물 25.2의 합성. 1000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 25.1 (25 g, 161.71 mmol, 1.00 당량), CH₃CN (500 mL), 및 HMDS (238 g, 1.47 mol, 9.12 당량)를 넣었다. 반응물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 메탄올 500 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 클로로포름 100 mL 중에 용해시켰다. 조 생성물을 5/1 비의 에테르/CHCl₃으로부터 재결정화하여 25.2 12 g (74%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0639]

화합물 1.4의 합성. 화합물 1.4를 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0640]

화합물 25.3의 합성. 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 1.4의 용액을 넣었다. 상기에 25.2 (2 g, 19.98 mmol, 1.01 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 100 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 2 x 100 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 제거하였다. 조 생성물을 석유 에테르/CH₂Cl₂로부터 재결정화하여 25.3 4.3 g (57%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0641]

화합물 25.4의 합성. 250 mL 둥근 바닥 플라스크에, 25.3 (4.3 g, 11.36 mmol, 1.00 당량), t-BuOH (80 mL), 및 Cs₂CO₃ (11 g, 33.76 mmol, 2.97 당량)을 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 70°C에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 H₂O 40 mL 중에 용해시키고, 용액의 pH를 HCl (5%)을 사용하여 4로 조정하여 25.4 3 g (79%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0642]

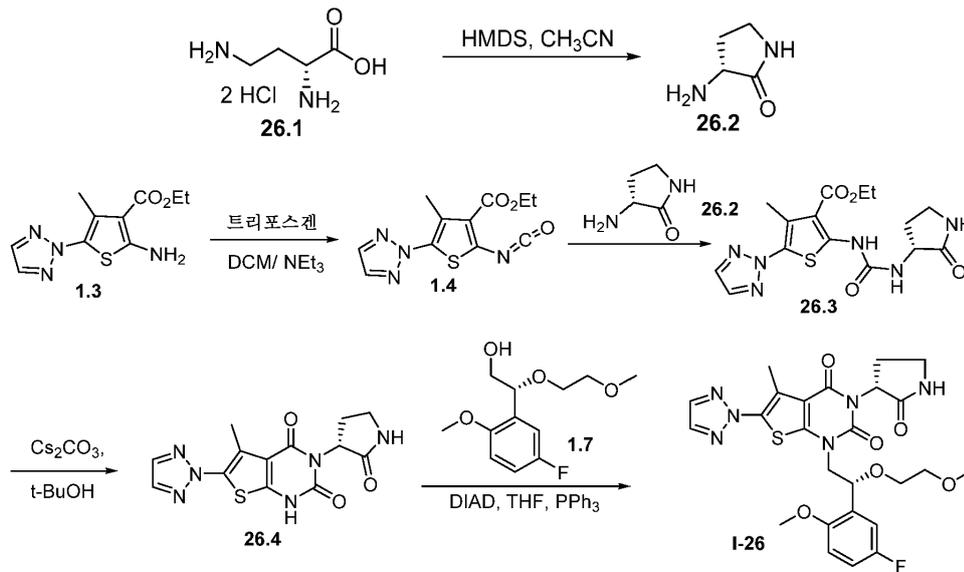
화합물 I-25의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 25.4 (1.5 g, 4.51 mmol, 1.00 당량), 1.7 (1.46 g, 5.98 mmol, 1.32 당량), THF (20 mL), DIAD (1.36 g, 6.73 mmol, 1.49 당량), 및 PPh₃ (1.77 g, 6.75 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-25 250 mg (10%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0643]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.28-2.35 (m, 2H), 2.55-2.61 (d, 3H), 3.09-3.10 (d, 3H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.33-3.41 (m, 3H), 3.48-3.53 (m, 1H), 3.74-3.78 (d, 3H), 3.96-4.26 (m, 2H), 5.11-5.17 (m, 1H), 5.26-5.52 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.08-7.23 (m, 2H), 7.80-7.84 (d, 1H), 8.17-8.19 (d, 2H).

[0644]

실시예 26. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티아노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-26의 합성



[0645]

[0646]

화합물 26.2의 합성. 1000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 26.1 (25 g, 161.71 mmol, 1.00 당량), CH₃CN (500 mL), 및 HMDS (261 g, 1.62 mol, 10.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 환류 하에 밤새 가열하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 반응물을 메탄올 500 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 클로로포름 100 mL 중에 용해시켰다. 조 생성물을 5/1 비의 에테르/CHCl₃으로부터 재결정화하여 26.2 12.5 g (77%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0647]

화합물 1.4의 합성. 화합물 1.4를 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0648]

화합물 26.3의 합성. 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 1.4의 용액 및 26.2 (2 g, 19.98 mmol, 1.01 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 100 mL의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 2 x 100 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 농축시켰다. 조 생성물을 3/1 비의 석유 에테르/CH₂Cl₂로부터 재결정화하여 26.3 4.4 g (59%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0649]

화합물 26.4의 합성. 250 mL 둥근 바닥 플라스크에, 26.3 (4.4 g, 11.63 mmol, 1.00 당량), t-BuOH (80 mL), 및 Cs₂CO₃ (11.3 g, 34.68 mmol, 2.98 당량)을 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 70°C에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O 40 mL 중에 용해시키고, 용액의 pH를 HCl (5%)을 사용하여 4로 조정하여 26.4 3 g (78%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0650]

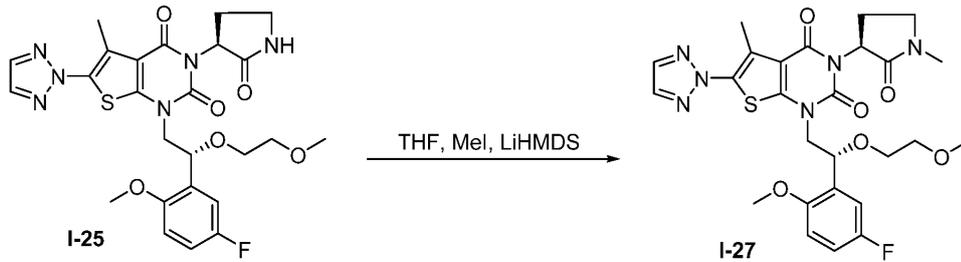
화합물 I-26의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 26.4 (1.5 g, 4.51 mmol, 1.00 당량), THF (20 mL), 1.7 (1.32 g, 5.40 mmol, 1.20 당량), DIAD (1.36 g, 6.73 mmol, 1.49 당량), 및 PPh₃ (1.77 g, 6.75 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-26 0.3 g (12%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0651]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.21-2.36 (m, 2H), 2.55-2.61 (d, 3H), 3.09-3.10 (d, 3H), 3.29-3.30 (m, 2H), 3.33-3.41 (m, 3H), 3.48-3.53 (m, 1H), 3.74-3.78 (d, 3H), 3.96-4.26 (m, 2H), 5.11-5.17 (m, 1H), 5.26-5.31 (m, 0.5H), 5.47-5.52 (m, 0.5H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.18 (s, 2H).

[0652]

실시예 27. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-27의 합성



[0653]

[0654]

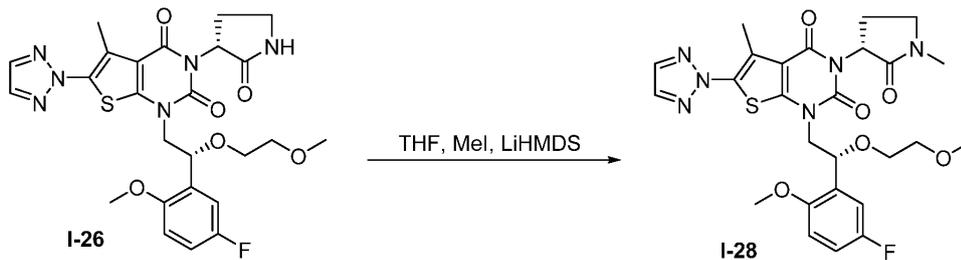
25 mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (5 mL) 중 I-25 (150 mg, 0.27 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 이에 이어서, LiHMDS (0.54 mL, 0.54 mmol, 1.99 당량, 1M)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. MeI (189 mg, 1.34 mmol, 4.99 당량)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 5 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 5 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 I-27 89 mg (58%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0655]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.10-2.33 (m, 2H), 2.53-2.61 (d, 3H), 2.77-2.78 (d, 3H), 3.08-3.10 (d, 3H), 3.31-3.32 (m, 1H), 3.36-3.52 (m, 5H), 3.74-3.77 (m, 3H), 3.90-4.21 (m, 2H), 5.08-5.57 (m, 2H), 6.97-7.24 (m, 3H), 8.17-8.18 (d, 2H)

[0656]

실시예 28. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-28의 합성



[0657]

[0658]

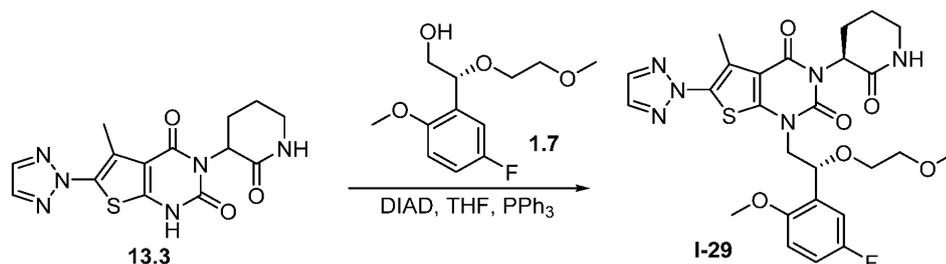
25 mL 둥근 바닥 플라스크에, I-26 (200 mg, 0.36 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), LiHMDS (3.57 mL, 3.57 mmol, 9.98 당량, 1M), 및 MeI (252 mg)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 5 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 5 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-28 181.9 mg (88.72%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0659]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573, [M+Na]⁺ 595; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.10-2.45 (m, 2H), 2.54-2.61 (d, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.30-3.32 (m, 1H), 3.33-3.52 (m, 5H), 3.71-3.77 (m, 3H), 3.92-4.12 (m, 2H), 5.10-5.56 (m, 2H), 6.95-7.21 (m, 3H), 8.16-8.18 (d, 2H).

[0660]

실시예 29. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-29의 합성



[0661]

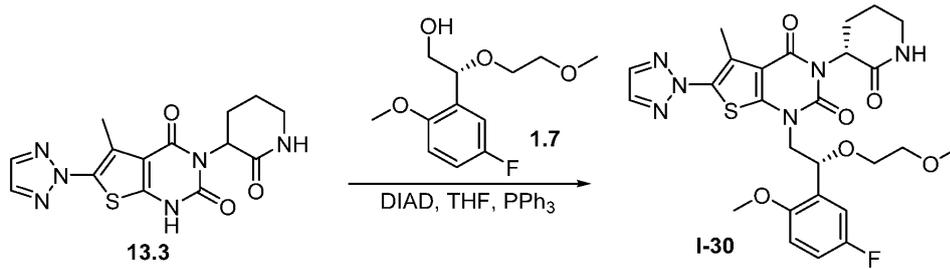
[0662]

질소 하의 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 13.3 (4 g, 11.55 mmol, 1.00 당량), THF (80 mL), 1.7 (3.4 g,

13.92 mmol, 1.20 당량), DIAD (2.9 g, 14.34 mmol, 1.20 당량), 및 PPh₃ (4.7 g, 17.92 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 조 생성물 1.3 g을 수득하였다. 조 생성물 (300 mg)을 키랄-정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-29 80.6 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[0663] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.19-8.18 (d, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.22-7.05 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 1H), 5.30-5.00 (m, 2H), 4.30-3.95 (m, 2H), 3.80-3.70 (d, 3H), 3.65-3.35 (m, 4H), 3.32-3.15 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.65-2.55 (d, 3H), 2.25-2.05 (m, 1H), 2.00-1.70 (m, 3H).

[0664] 실시예 30. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-30의 합성

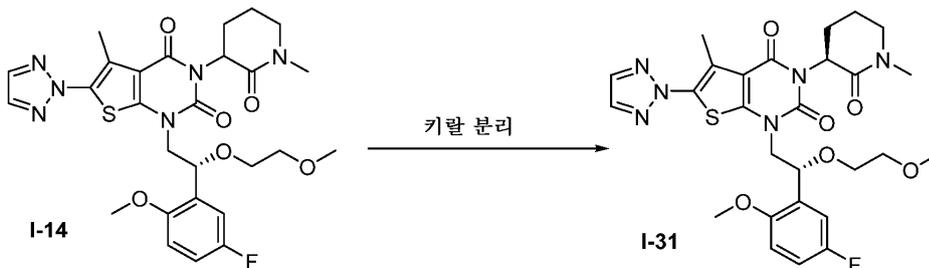


[0665]

[0666] 합성 절차는 실시예 29와 동등하였다. 조 생성물 (300 mg)을 키랄-정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-30 82.2 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[0667] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18 (s, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.23-7.05 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 1H), 5.30-5.00 (m, 2H), 4.30-3.85 (m, 2H), 3.80-3.70 (d, 3H), 3.62-3.45 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 3H), 3.35-3.15 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.65-2.55 (d, 3H), 2.25-2.05 (m, 1H), 2.00-1.70 (m, 3H).

[0668] 실시예 31. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-31의 합성

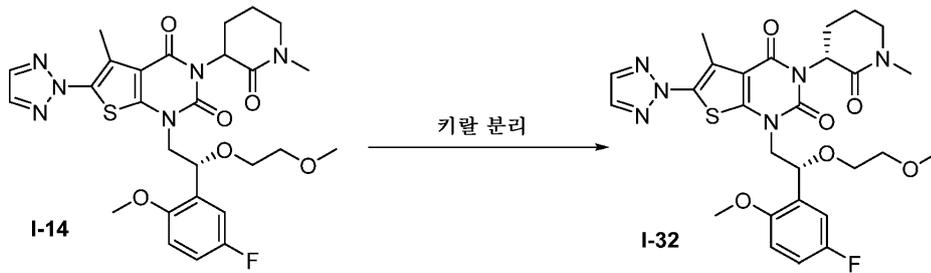


[0669]

[0670] I-31을 I-14의 키랄 분리에 의해 제조하였다.

[0671] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.19-8.18 (d, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 5.40-5.05 (m, 2H), 4.30-3.95 (m, 2H), 3.80-3.70 (dd, 3H), 3.55-3.32 (m, 4H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.12-3.08 (s, 3H), 2.85-2.80 (s, 3H), 2.65-2.55 (d, 3H), 2.30-2.05 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H).

[0672] 실시예 32. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-32의 합성



[0673]

[0674]

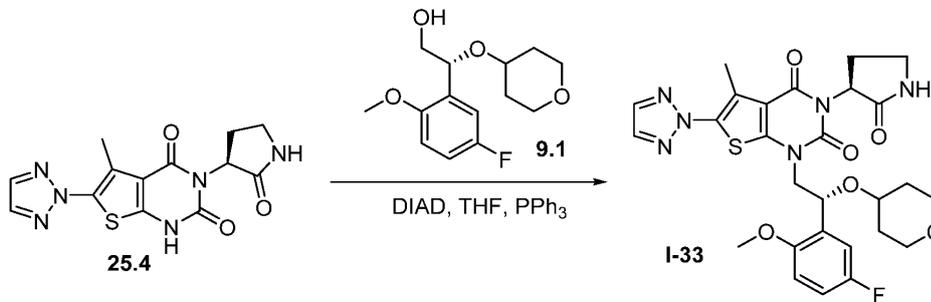
I-32를 I-14의 키랄 분리에 의해 제조하였다.

[0675]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.19-8.18 (d, 2H), 7.25-7.10 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 1H), 5.40-5.05 (m, 2H), 4.30-3.82 (m, 2H), 3.80-3.70 (d, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 3H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.12-3.08 (s, 3H), 2.90-2.85 (d, 3H), 2.65-2.55 (d, 3H), 2.30-2.1 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H).

[0676]

실시예 33. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-33의 합성



[0677]

[0678]

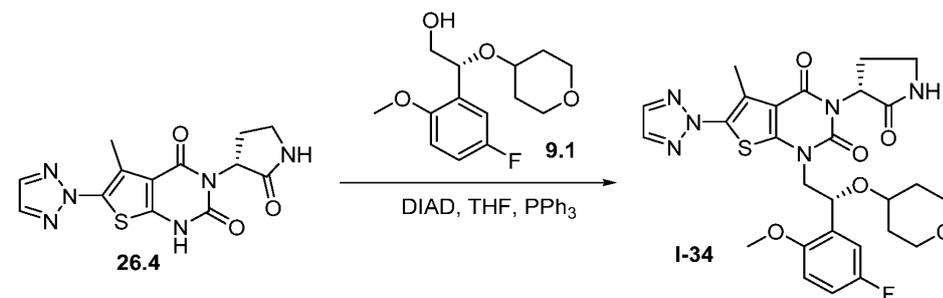
50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 25.4 (1.5 g, 4.51 mmol, 1.00 당량), 9.1 (1.46 g, 5.40 mmol, 1.20 당량), THF (20 mL), DIAD (1.36 g, 6.73 mmol, 1.49 당량), 및 PPh₃ (1.77 g, 6.75 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-33 180 mg (7%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0679]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 585, [M+Na]⁺ 607; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.23-1.36 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 2H), 2.29-2.35 (m, 2H), 2.56-2.62 (d, 3H), 3.15-3.30 (m, 3H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.45-3.68 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 3H), 3.85-4.2 (m, 2H), 5.21-5.53 (m, 2H), 6.95-7.06 (m, 1H), 7.06-7.21 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.81-7.86 (d, 1H), 8.17-8.19 (d, 2H).

[0680]

실시예 34. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-3-((R)-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-34의 합성



[0681]

[0682]

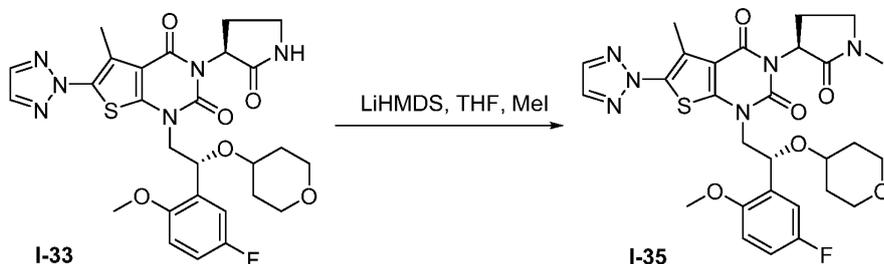
I-34를 실시예 33에 기재된 바와 동일한 절차를 사용하여 26.4 및 9.1로부터 9% 수율로 제조하였다.

[0683]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 585; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22-1.37 (m, 2H), 1.51-1.71 (m, 2H), 2.15-

2.35 (m, 2H), 2.57-2.62 (d, 3H), 3.15-3.29 (m, 3H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.43-3.62 (m, 2H), 3.76-3.78 (d, 3H), 3.90-4.20 (m, 2H), 5.23-5.51 (m, 2H), 6.95-7.04 (m, 1H), 7.11-7.21 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.82-7.84 (d, 1H), 8.17-8.19 (d, 2H).

[0684] 실시예 35. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-35의 합성

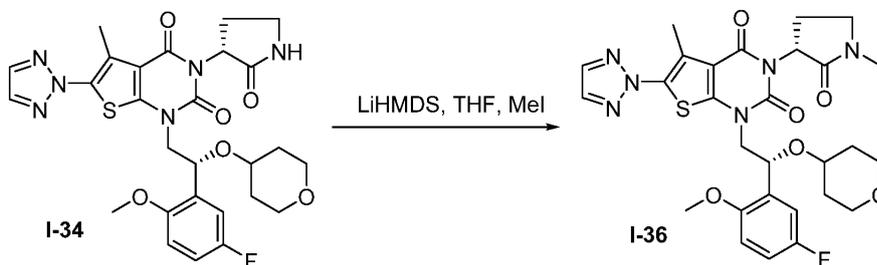


[0685]

[0686] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, I-33 (110 mg, 0.19 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), LiHMDS (0.38 mL, 0.38 mmol, 1.99 당량, 1M), 및 MeI (132 mg, 0.94 mmol, 4.98 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, NH₄Cl (수성) 5 mL의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 5 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-35 82.6 mg (73%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0687] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 599; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23-1.36 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H), 2.10-2.33 (m, 2H), 2.51-2.62 (d, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.22-3.30 (m, 2H), 3.32-3.65 (m, 5H), 3.75-3.79 (d, 3H), 3.92-4.10 (m, 2H), 5.19-5.57 (m, 2H), 6.90-7.10 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 8.17-8.18 (d, 2H).

[0688] 실시예 36. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-36의 합성

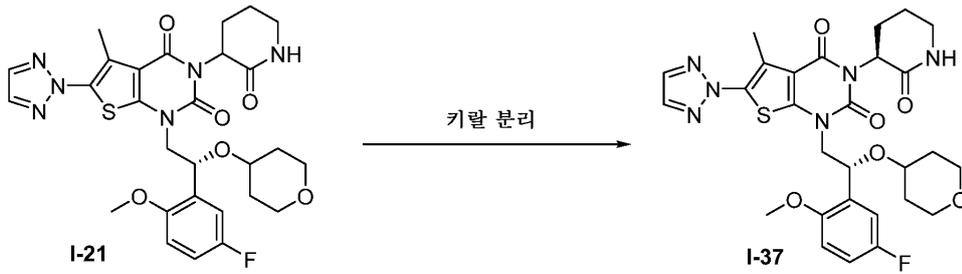


[0689]

[0690] I-36을 실시예 35에 기재된 바와 동일한 절차를 사용하여 I-34로부터 제조하였다.

[0691] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 599; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.23-1.37 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H), 2.07-2.33 (m, 2H), 2.51-2.62 (d, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.32-3.62 (m, 5H), 3.75-3.79 (d, 3H), 3.92-4.10 (m, 2H), 5.19-5.57 (m, 2H), 6.93-7.05 (m, 1H), 7.06-7.19 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 8.18 (s, 2H).

[0692] 실시예 37. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-37의 합성



[0693]

[0694]

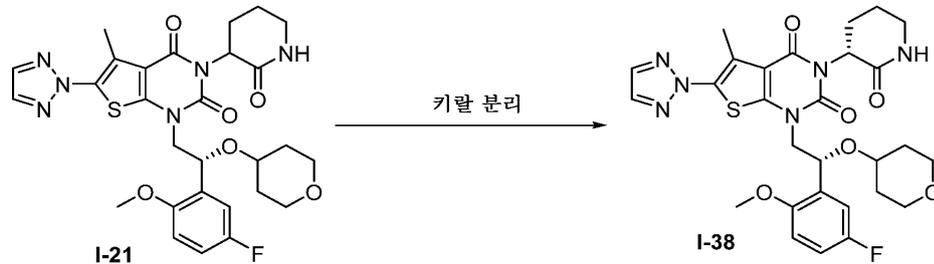
I-37을 I-21의 키랄 분리에 의해 40% 수율로 제조하였다.

[0695]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 599; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.19-8.18 (d, 2H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 5.40-5.05 (m, 2H), 4.30-3.82 (m, 2H), 3.80-3.70 (d, 3H), 3.65-3.35 (m, 3H), 3.32-3.12 (m, 4H), 2.65-2.55 (dd, 3H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.43-1.10 (m, 2H).

[0696]

실시예 38. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-3-((R)-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-38의 합성



[0697]

[0698]

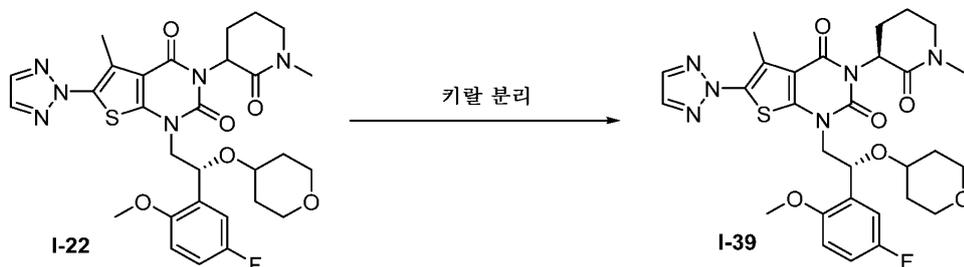
I-38을 I-21의 키랄 분리에 의해 33% 수율로 제조하였다.

[0699]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 599; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.19-8.18 (d, 2H), 7.74-7.64 (d, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 7.10-6.95 (m, 1H), 5.35-5.00 (m, 2H), 4.30-3.82 (m, 2H), 3.80-3.70 (d, 3H), 3.70-3.35 (m, 3H), 3.32-3.12 (m, 4H), 2.65-2.55 (d, 3H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.40-1.10 (m, 2H).

[0700]

실시예 39. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-39의 합성



[0701]

[0702]

I-39를 I-22의 키랄 분리에 의해 44% 수율로 제조하였다.

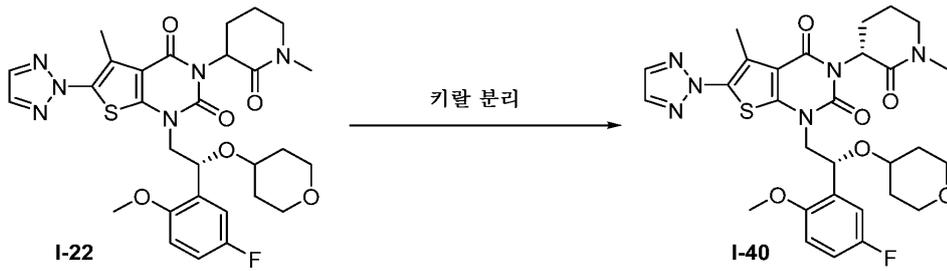
[0703]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 613; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.19-8.18 (d, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.10-6.95 (m, 1H), 5.35-5.00 (m, 2H), 4.25-3.82 (m, 2H), 3.80-3.70 (d, 3H), 3.68-3.35 (m, 4H), 3.32-3.12 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.65-2.55 (d, 3H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.40-1.10 (m, 2H).

[0704]

실시예 40. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-

메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-40의 합성



[0705]

[0706]

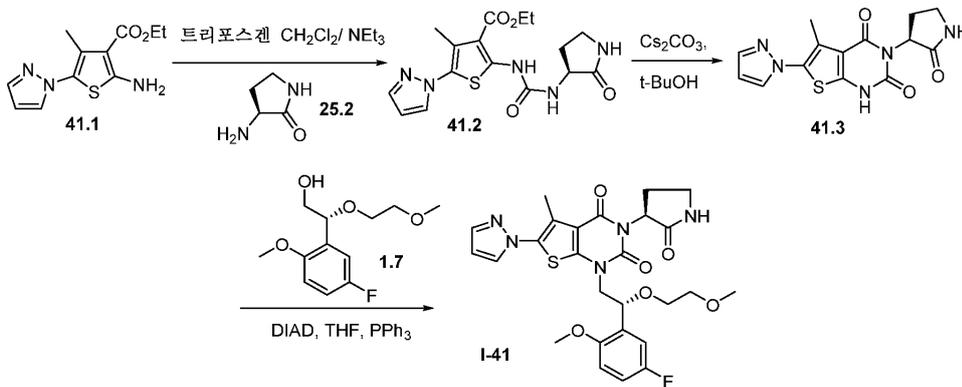
[0707]

[0708]

I-40을 I-22의 키랄 분리에 의해 46% 수율로 제조하였다.

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 613; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.20-8.19 (d, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.10-6.95 (m, 1H), 5.35-5.10 (m, 2H), 4.25-3.90 (m, 2H), 3.80-3.70 (d, 3H), 3.68-3.50 (m, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.32-3.20 (m, 3H), 2.87-2.86 (d, 3H), 2.65-2.55 (dd, 3H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 3H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.40-1.10 (m, 2H).

실시예 41. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(1H-피라졸-1-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-41의 합성



[0709]

[0710]

[0711]

[0712]

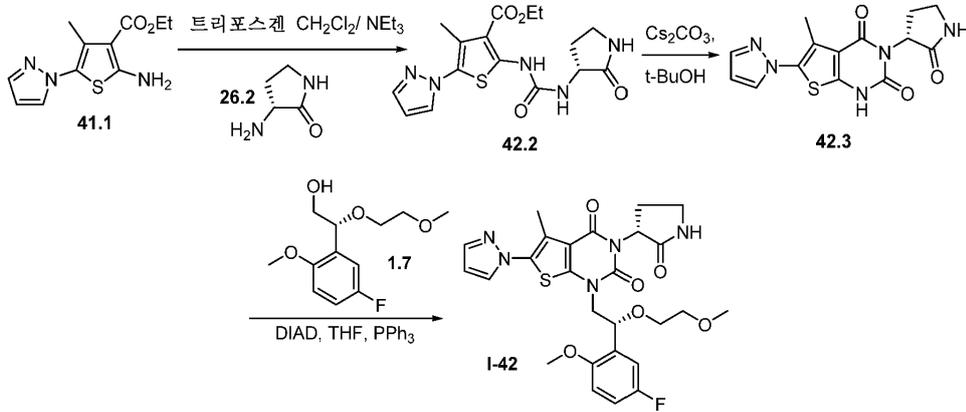
화합물 41.2의 합성. 질소 하의 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, CH₂Cl₂ (200 mL) 중 41.1 (5 g, 19.90 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, -15~-20°C에서 BTC (2.36 g, 79.70 mmol, 0.40 당량) 및 Et₃N (6 g, 59.29 mmol, 3.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 물/빙조 내에서 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 화합물 25.2 (2 g, 19.98 mmol, 1.00 당량)를 상기 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하면서 반응하도록 하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 퀸칭하였다. 생성된 용액을 CH₂Cl₂로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 1:1 비의 석유 에테르/CH₂Cl₂로부터 재결정화하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 41.2 4.6 g (61%)을 황색 고체로서 수득하였다.

화합물 41.3의 합성. 질소 하의 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 화합물 41.2 (4.6 g, 12.19 mmol, 1.00 당량), t-BuOH (150 mL), 및 Cs₂CO₃ (15.9 g, 48.65 mmol, 4.00 당량)을 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 70°C에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O 중에 용해시키고, 용액의 pH를 HCl (수성) (0.1 M)을 첨가하여 5로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 감압 하에 건조시켜 41.3 3.4 g (84%)을 황색 고체로서 수득하였다.

화합물 I-41의 합성. 질소 하에 퍼징된 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 41.3 (2 g, 6.04 mmol, 1.00 당량), THF (40 mL), 1.7 (2.21 g, 9.05 mmol, 1.50 당량), 및 DIAD (1.46 g, 7.25 mmol, 1.20 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (2.37 g, 9.04 mmol, 1.50 당량)을 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-41 103.8 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[0713] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 558; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.15-2.36 (m, 3H), 2.37-2.46 (s, 2H), 3.11 (d, 3H), 3.26-3.43 (m, 5H), 3.44-3.57 (m, 1H), 3.73 (d, 3H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.05-4.25 (m, 1H), 5.06-5.22 (m, 1H), 5.25-5.50 (m, 1H), 6.55-6.61 (m, 1H), 6.93-7.02 (m, 1H), 7.07-7.24 (m, 2H), 7.76-7.86 (m, 2 H), 8.15 (m, 1H).

[0714] 실시예 42. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(1H-피라졸-1-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-42의 합성



[0715]

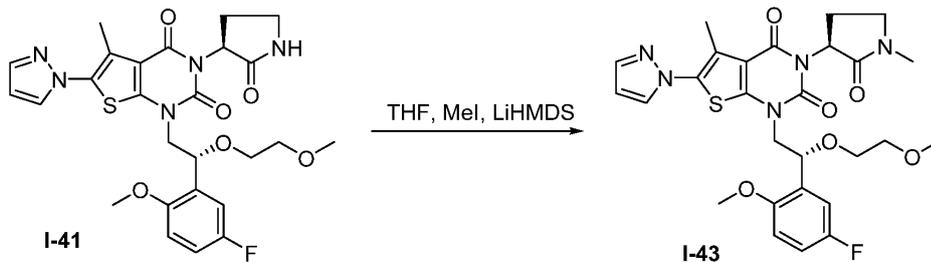
[0716] 화합물 42.2의 합성. 질소 하의 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, CH₂Cl₂ (200 mL) 중 41.1 (5 g, 19.90 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, -15~-20°C에서 트리포스젠 (2.36 g, 79.70 mmol, 0.40 당량) 및 Et₃N (6 g, 59.29 mmol, 3.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 물/빙조 내에서 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 화합물 26.2 (2 g, 19.98 mmol, 1.00 당량)를 상기 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하면서 반응하도록 하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 CH₂Cl₂로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 1:1 비의 석유 에테르/CH₂Cl₂로부터 재결정화하였다. 고체를 오븐 내에서 감압 하에 건조시켜 42.2 0.4 g (72%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0717] 화합물 42.3의 합성. 질소 하의 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 42.2 (5.4 g, 14.31 mmol, 1.00 당량), t-BuOH (160 mL), 및 Cs₂CO₃ (18.67 g, 57.12 mmol, 4.00 당량)을 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 70°C에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O 중에 용해시키고, 용액의 pH를 HCl (수성) (0.1 M)을 사용하여 5로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 오븐 내에서 감압 하에 건조시켜 42.3 3.5 g (74%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0718] 화합물 I-42의 합성. 질소 하의 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 42.3 (2 g, 6.04 mmol, 1.00 당량), THF (40 mL), 1.7 (2.21 g, 9.05 mmol, 1.50 당량), 및 DIAD (1.46 g, 7.25 mmol, 1.20 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (2.37 g, 9.04 mmol, 1.50 당량)을 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-42 141.1 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[0719] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 558; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.12-2.32 (m, 2H), 2.32-2.43 (d, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.33-3.41 (m, 5H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.65-3.80 (d, 3H), 3.97-4.20 (m, 2H), 5.08-5.20 (m, 1H), 5.23-5.53 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.93-7.04 (m, 1H), 7.07-7.23 (m, 2H), 7.76-7.84 (d, 2H), 8.16 (d, 1H).

[0720] 실시예 43. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(1H-피라졸-1-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-43의 합성

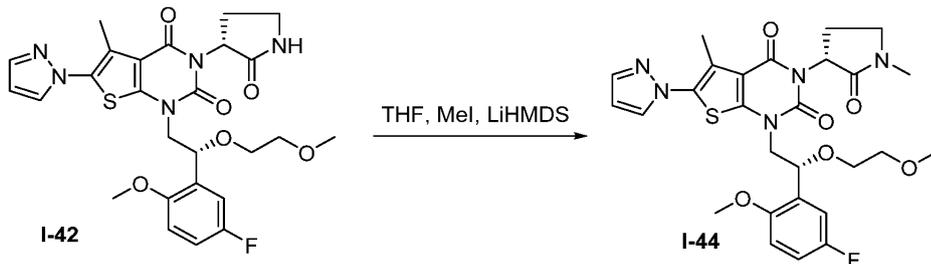


[0721]

[0722] 질소 하의 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, I-41 (200 mg, 0.36 mmol, 1.00 당량), THF (20 mL), 및 LiHMDS (0.72 mL, 0.72 mmol, 2.00 당량, 1M)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. MeI (204 mg, 1.42 mmol, 4.00 당량)를 상기 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 추가로 60분 동안 교반하면서 반응하도록 하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC 및 HPLC에 의해 정제하여 I-43 73.1 mg (36 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0723] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 572; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.11-2.32 (m, 2H), 2.32-2.45 (d, 3H), 2.75-2.83 (d, 3H), 3.07-3.15 (d, 3H), 3.26-3.32 (m, 1H), 3.32-3.58 (m, 5H), 3.70-3.80 (d, 3H), 3.81-4.04 (m, 1H), 4.08-4.28 (m, 1H), 5.05-5.22 (m, 1H), 5.30-5.65 (m, 1H), 6.55-6.62 (m, 1H), 6.94-7.05 (m, 1H), 7.07-7.25 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 1H), 8.11-8.19 (m, 1H).

[0724] 실시예 44. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(1H-피라졸-1-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-44의 합성

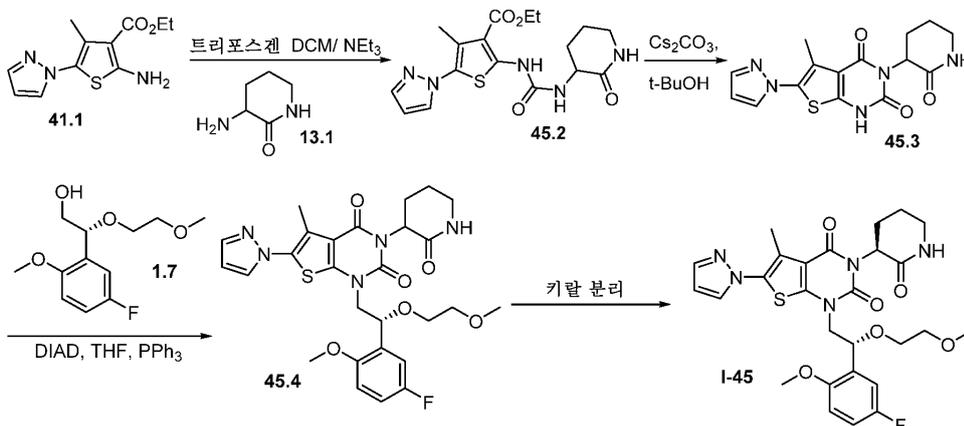


[0725]

[0726] I-44를 실시예 43에 기재된 바와 동등한 절차를 사용하여 I-42로부터 37% 수율로 제조하였다.

[0727] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 572; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.11-2.29 (m, 2H), 2.36-2.39 (d, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.11 (d, 3H), 3.31-3.54 (m, 6H), 3.66-3.77 (dd, 3H), 3.94-4.12 (m, 2H), 5.07-5.20 (m, 1H), 5.29-5.60 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.92-7.04 (m, H), 7.06-7.23 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.16 (t, 1H).

[0728] 실시예 45. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(1H-피라졸-1-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-45의 합성



[0729]

[0730] 화합물 45.2의 합성. 질소 하의 1000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 41.1 (11 g, 43.77 mmol, 1.00 당량) 및 CH₂Cl₂ (440 mL)를 넣었다. 이에 이어서, -15--20°C에서 트리포스겐 (5.2 g, 17.50 mmol, 0.40 당량) 및 Et₃N (13.3 g, 131.44 mmol, 3.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 물/빙조 내에서 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 화합물 13.1 (5 g, 43.8 mmol, 1.00 당량)을 상기 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하면서 반응하도록 하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 500 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 CH₂Cl₂로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 1:1 비의 석유 에테르/CH₂Cl₂로부터 재결정화하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 감압 하에 건조시켜 45.2 11 g (64%)을 백색 고체로서 수득하였다.

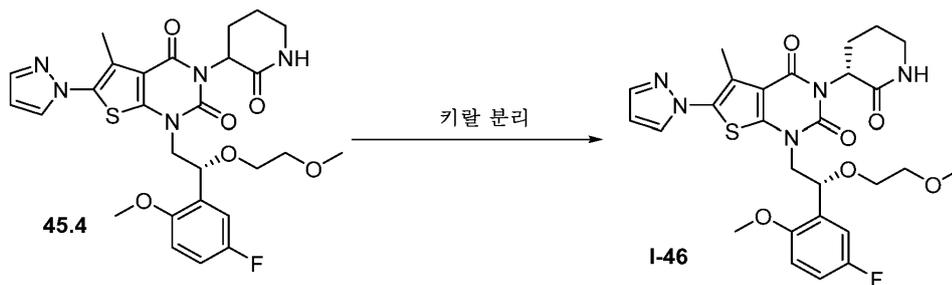
[0731] 화합물 45.3의 합성. 질소 하의 1000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 45.2 (11 g, 28.10 mmol, 1.00 당량), t-BuOH (350 mL), 및 Cs₂CO₃ (36.67 g, 112.20 mmol, 4.00 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 조 내에서 70°C에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O 중에 용해시키고, 용액의 pH를 HCl (수성, 0.1 M)을 사용하여 5로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 오븐 내에서 감압 하에 건조시켜 45.3 8.4 g (87%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0732] 화합물 45.4의 합성. 질소 하의 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 45.3 (2.0 g, 5.79 mmol, 1.00 당량), THF (40 mL), 1.7 (2.12 g, 8.68 mmol, 1.50 당량), 및 DIAD (2.34 g, 11.60 mmol, 2.00 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (3.04 g, 11.59 mmol, 2.00 당량)을 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 45.4 956 mg (29%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0733] 화합물 I-45의 합성. 화합물 45.4 (300 mg)를 키랄 크로마토그래피에 의해 분리하여 I-45 74.3 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[0734] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 572; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.69-2.00 (m, 3H), 2.00-2.25 (m, 1H), 2.30-2.44 (d, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.15-3.28 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 3H), 3.43-3.55 (m, 1H), 3.68-3.83 (d, 3H), 3.89-4.22 (m, 2H), 4.97-5.37 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.92-7.08 (m, 1H), 7.08-7.28 (m, 2H), 7.57-7.75 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.16 (t, 1H).

[0735] 실시예 46. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(1H-피라졸-1-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-46의 합성

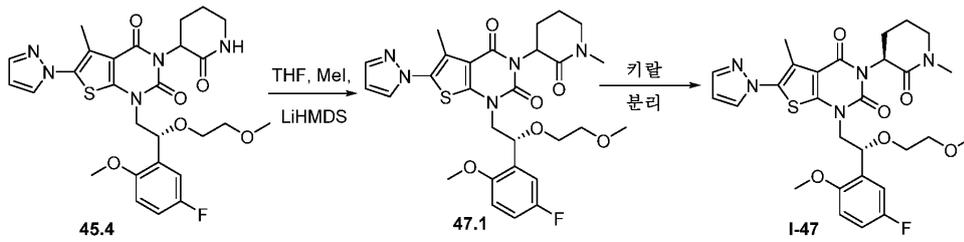


[0736]

[0737] I-46을 45.4의 키랄 분리에 의해 제조하였다.

[0738] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 572; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.71-2.02 (m, 3H), 2.02-2.28 (m, 1H), 2.30-2.46 (d, 3H), 3.09 (d, 3H), 3.15-3.28 (m, 2H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.43-3.57 (m, 1H), 3.76 (d, 3H), 3.84-4.31 (m, 2H), 4.79-5.35 (m, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.91-7.08 (m, 1H), 7.08-7.23 (m, 2H), 7.57-7.75 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.16 (s, 1H).

[0739] 실시예 47. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(1H-피라졸-1-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-47의 합성



[0740]

[0741]

화합물 47.1의 합성. 질소 하의 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 45.4 (500 mg, 0.87 mmol, 1.00 당량), THF (50 mL), 및 LiHMDS (3.5mL, 1.75 mL, 2.00 당량, 1M)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반 하였다. MeI (497.37 mg, 3.50 mmol, 4.00 당량)를 상기 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하고, NH₄Cl (수정) 20 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 47.1 480 mg (93%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0742]

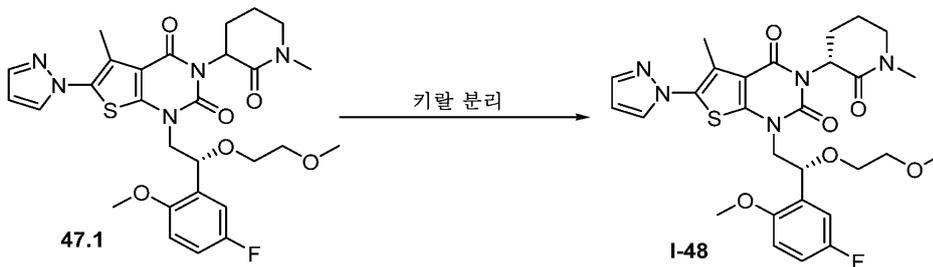
화합물 I-47의 합성. 조 47.1 (480 mg)을 키랄-정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-47을 수득하였다.

[0743]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 586; ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.71-2.05 (m, 3H), 2.06-2.27 (m, 1H), 2.30-2.46 (d, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.11 (d, 3H), 3.20-3.32 (m, 2H), 3.33-3.55 (m, 4H), 3.74 (d, 3H), 3.91-4.25 (m, 2H), 5.02-5.45 (m, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.89-7.07 (m, 1H), 7.08-7.29 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.16 (m, 1H).

[0744]

실시예 48. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(1H-피라졸-1-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-48의 합성



[0745]

[0746]

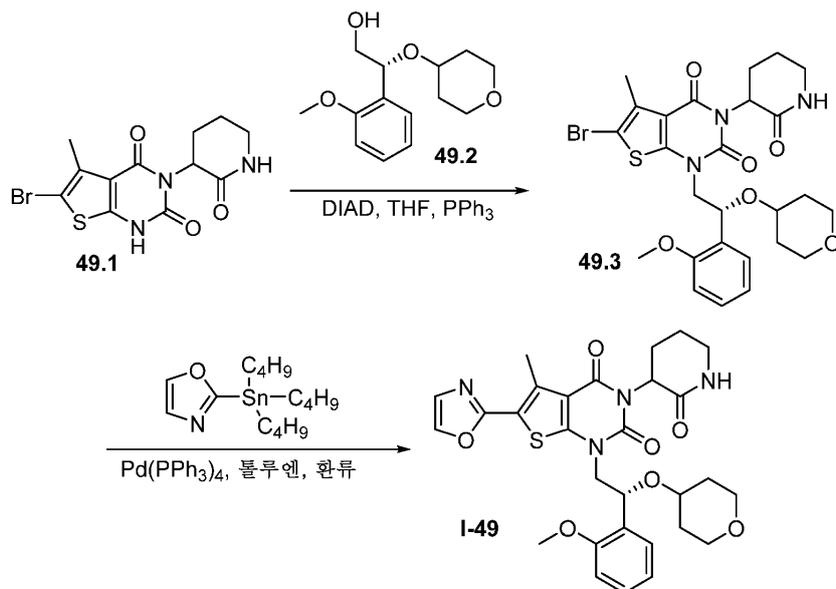
I-48을 47.1의 키랄 분리에 의해 제조하였다.

[0747]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 586; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.81-2.03 (m, 3H), 2.15-2.31 (m, 1H), 2.31-2.43 (d, 3H), 2.85 (d, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.20-3.32 (m, 2H), 3.33-3.59 (m, 4H), 3.76 (d, 3H), 3.8-4.38 (m, 2H), 5.02-5.40 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.89-7.07 (m, 1H), 7.08-7.25 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.15 (m, 1H).

[0748]

실시예 49. 1-((R)-2-(2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-3-(2-옥소피페리딘-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-49의 합성



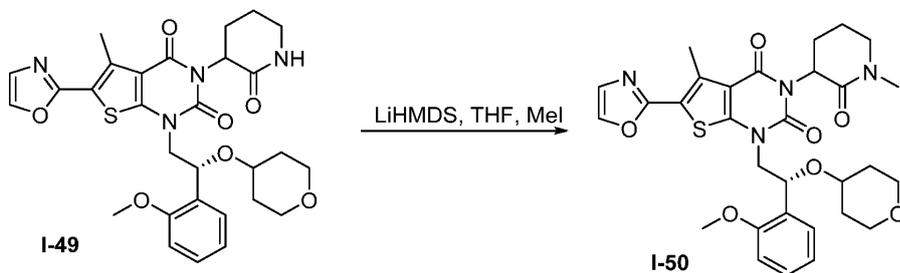
[0749]

[0750] 화합물 49.3의 합성. 질소 하의 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 49.1 (1.5 g, 4.20 mmol, 1.00 당량), THF (50 mL), 49.2 (1.59 g, 6.3 mmol, 1.50 당량), 및 DIAD (1.70 g, 8.40 mmol, 2.00 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (2.20 g, 8.40 mmol, 2.00 당량)을 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 49.2 1 g (43%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0751] 화합물 I-49의 합성. 질소 하의 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 49.2 (1 g, 1.69 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (10 mL), 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸 (1.21 g, 3.38 mmol, 2.00 당량), 및 Pd(PPh₃)₄ (0.196 g, 0.17 mmol, 0.10 당량)를 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 110°C에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-49 90 mg (9%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0752] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 581; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.12-1.40 (m, 2H), 1.50-1.72 (m, 2H), 1.76-2.02 (m, 3H), 2.05-2.31 (m, 1H), 2.82 (d, 3H), 3.13-3.30 (m, 4H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.42-3.63 (m, 2H), 3.83 (m, 3H), 3.90-4.38 (m, 2H), 4.95-5.53 (m, 2H), 6.91-7.19 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47-7.58 (m, 1H), 7.61-7.85 (m, H), 8.25 (d, 1H).

[0753] 실시예 50. 1-((R)-2-(2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-3-(1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(옥사졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-50의 합성

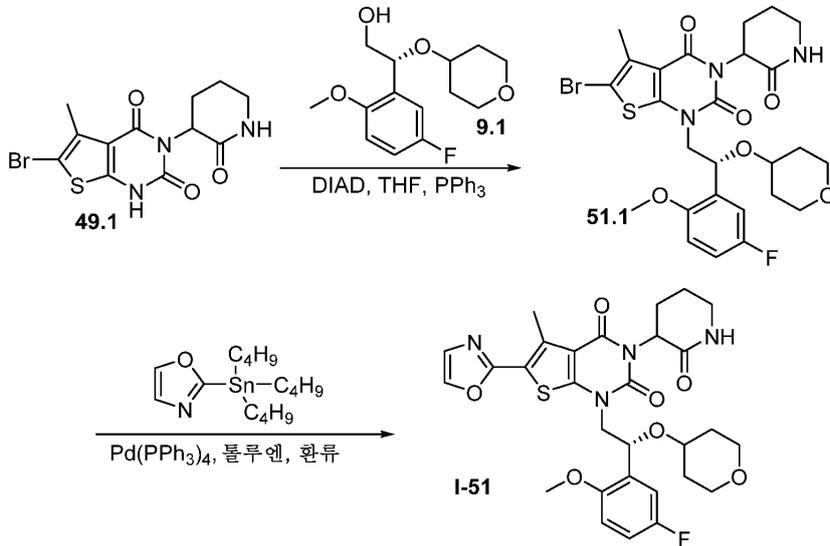


[0754]

[0755] 질소 하의 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, I-49 (30 mg, 0.07 mmol, 1.00 당량), THF (2 mL), 및 LiHMDS (0.14 mL, 2.00 당량, 1M)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. MeI (29 mg, 0.28 mmol, 4.00 당량)를 상기 용액에 첨가하였다. 이어서, 반응물을 NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-50 26.6 mg (87%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0756] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 595; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.16-1.36 (m, 2H), 1.50-1.74 (m, 2H), 1.78-2.05 (m, 3H), 2.19-2.37 (m, 1H), 2.75-2.94 (m, 6H), 3.12-3.30 (m, 3H), 3.35-3.63 (m, 4H), 3.78-3.89 (d, 3H), 3.89-4.31 (m, 2H), 5.12-5.45 (m, 2H), 6.95-7.11 (m, 2H), 7.22-7.37 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.43-7.61 (m, 1H), 8.25 (d, 1H).

[0757] 실시예 51. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-3-(2-옥소피페리딘-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-51의 합성



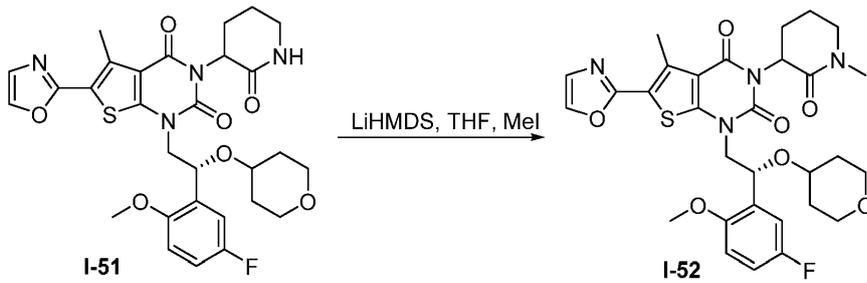
[0758]

[0759] 화합물 51.1의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 49.1 (1.5 g, 4.19 mmol, 1.00 당량), THF (50 mL), 9.1 (1.7 g, 6.29 mmol, 1.00 당량), 및 DIAD (1.7 g, 8.41 mmol, 2.00 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (2.2 g, 8.39 mmol, 2.00 당량)을 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 51.1 850 mg (33%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0760] 화합물 I-51의 합성. 질소 하의 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 51.1 (850 mg, 1.39 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (10 mL), 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸 (1000 mg, 2.79 mmol, 2.00 당량), 및 Pd(PPh₃)₄ (162 mg, 0.14 mmol, 0.10 당량)를 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 110°C에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-51 75 mg (9%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0761] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 599; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.12-1.48 (m, 2H), 1.50-1.75 (m, 2H), 1.76-2.02 (m, 3H), 2.05-2.36 (m, 1H), 2.83 (d, 3H), 3.11-3.30 (m, 4H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.46-3.68 (m, 2H), 3.73-3.88 (m, 3H), 3.89-4.31 (m, 2H), 4.90-5.42 (m, 2H), 6.91-7.10 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.58-7.87 (m, 1H), 8.25 (s, 1H).

[0762] 실시예 52. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-3-(1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(옥사졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-52의 합성



[0763]

[0764]

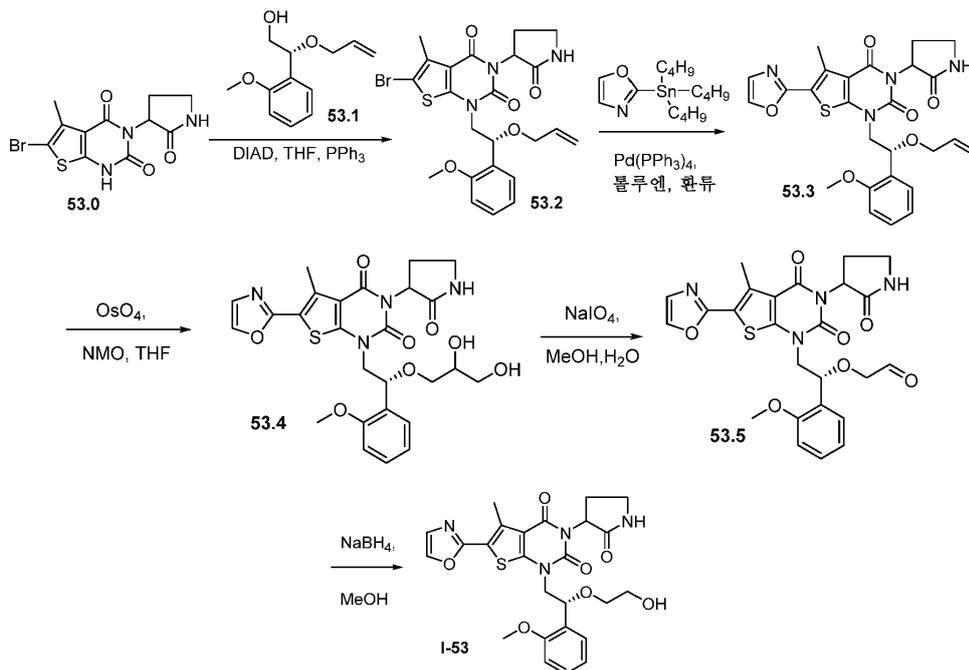
질소 하의 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, I-51 (20 mg, 0.03 mmol, 1.00 당량), THF (2 mL), 및 LiHMDS (55.9 mg, 0.07 mL, 2.00 당량, 1M)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. MeI (19 mg, 0.13 mmol, 4.00 당량)를 상기 용액에 첨가하였다. 이어서, 반응물을 NH_4Cl (수성)의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-52 14.6 mg (71%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0765]

LC-MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 613; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.11-1.23 (m, 1H), 1.26-1.41 (m, 1H), 1.55-1.75 (m, 2H), 1.84-2.01 (m, 3H), 2.19-2.38 (m, 1H), 2.75-2.91 (m, 6H), 3.15-3.31 (m, 3H), 3.36-3.66 (m, 4H), 3.72-3.89 (m, 3H), 3.89-4.21 (m, 2H), 5.09-5.41 (m, 2H), 6.95-7.09 (m, 1H), 7.09-7.19 (m, 1H), 7.19-7.33 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.23 (s, 1H).

[0766]

실시예 53. 1-((R)-2-(2-히드록시에톡시)-2-(2-메톡시페닐)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-3-(2-옥소피롤리딘-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-53의 합성



[0767]

[0768]

53.2의 합성. 질소 하의 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (30 mL) 중 53.0 (2 g, 5.81 mmol, 1.00 당량)의 용액, 53.1 (1.5 g, 7.20 mmol, 1.20 당량), 및 DIAD (1.4 g, 6.92 mmol, 1.20 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh_3 (2.3 g, 8.77 mmol, 1.50 당량)을 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 53.2 0.94 g (30%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0769]

53.3의 합성. 질소 하의 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 53.2 (940 mg, 1.76 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (10 mL), 2-(트리부틸스틸닐)-1,3-옥사졸 (1.26 g, 3.52 mmol, 2.00 당량), 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 mg, 0.09 mmol, 0.05 당량)를 넣었다. 반응물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고,

조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 53.3 140 mg (15%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

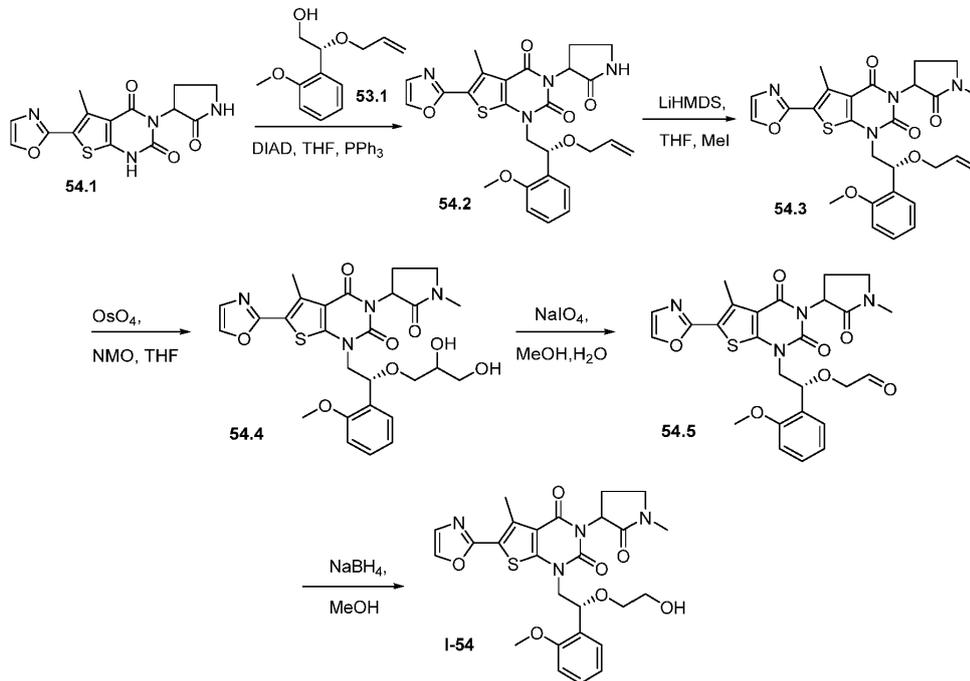
[0770] 53.4의 합성. 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (2 mL) 중 53.3 (140 mg, 0.27 mmol, 1.00 당량)의 용액, NMO (94 mg, 0.80 mmol, 3.00 당량), 및 OsO₄ (2 mg, 0.01 mmol, 0.03 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 H₂O로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켜 53.4 150 mg (조 물질)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0771] 53.5의 합성. 10 mL 둥근 바닥 플라스크에, 53.4 (150 mg, 0.27 mmol, 1.00 당량), 메탄올 (1 mL), 물 (0.5 mL), 및 NaIO₄ (116 mg, 0.54 mmol, 2.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, H₂O로 희석하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켜 53.5 140 mg (조 물질)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[0772] I-53의 합성. 10 mL 둥근 바닥 플라스크에, 메탄올 (1 mL) 중 53.5 (140 mg, 0.27 mmol, 1.00 당량)의 용액을 넣었다. 이에 이어서, 0°C에서 NaBH₄ (10 mg, 0.26 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-53 10.5 mg (7%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0773] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 527; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23-8.22 (d, 1H), 7.87-7.83 (d, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 5.50-5.14 (m, 2H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.32-4.10 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.55-3.35 (m, 4H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.85-2.75 (d, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H).

[0774] 실시예 54. 1-((R)-2-(2-히드록시에톡시)-2-(2-메톡시페닐)에틸)-5-메틸-3-(1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(옥사졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-54의 합성



[0775]

[0776] 화합물 54.2의 합성. 질소 하의 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (6 mL) 중 54.1 (250 mg, 0.75 mmol, 1.00 당량)의 용액, 53.1 (188 mg, 0.90 mmol, 1.20 당량), 및 DIAD (183 mg, 0.90 mmol, 1.20 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (296 mg, 1.13 mmol, 1.50 당량)을 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 54.2 145 mg (37%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0777] 화합물 54.3의 합성. 8 mL 바이알에, THF (2 mL) 중 54.2 (140 mg, 0.27 mmol, 1.00 당량)의 용액을 넣었다. 이에 이어서, 0°C에서 LiHMDS (1.08 mL, 0.54 mmol, 2.00 당량, 1M)를 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, MeI

(150 mg, 1.06 mmol, 4.00 당량)를 상기 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 54.3 95 mg (66%)을 백색 고체로서 수득하였다.

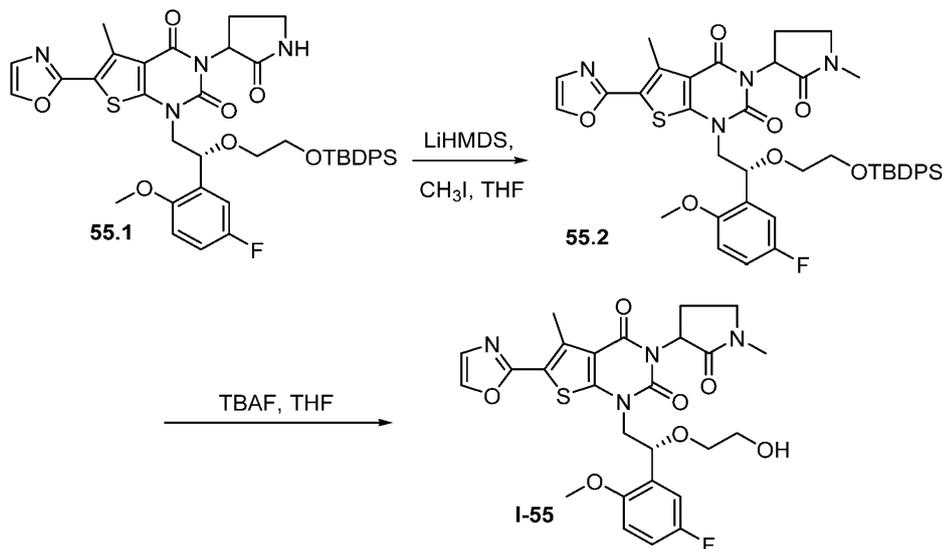
[0778] 화합물 54.4의 합성. 10 mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (2 mL) 중 54.3 (90 mg, 0.17 mmol, 1.00 당량)의 용액을, NMO (60 mg, 0.51 mmol, 3.00 당량) 및 OsO₄ (2 mg, 0.03 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 희석하고, H₂O로 세척하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 54.4 100 mg (조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0779] 화합물 54.5의 합성. 10 mL 둥근 바닥 플라스크에, 메탄올 (2 mL) 중 54.4 (100 mg, 0.18 mmol, 1.00 당량)의 용액을 넣었다. 이에 이어서, 교반하면서 물 (1 mL) 중 NaIO₄ (75 mg, 0.35 mmol, 2.00 당량)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켜 54.5 80 mg (85%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0780] 화합물 I-54의 합성. 10 mL 둥근 바닥 플라스크에, MeOH (2 mL) 중 54.5 (80 mg, 0.15 mmol, 1.00 당량)의 용액을 넣었다. 이에 이어서, 0°C에서 NaBH₄ (6 mg, 0.16 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-54 57.8 mg (72%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0781] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 541; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23-8.21 (d, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 5.58-5.24 (m, 1H), 5.24-5.04 (m, 1H), 4.55-4.40 (m, 1H), 4.40-4.10 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.55-3.35 (m, 5H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 5H), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.35-2.10 (m, 2H).

[0782] 실시예 55. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-(1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(옥사졸-2-일)티아노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-55의 합성



[0783]

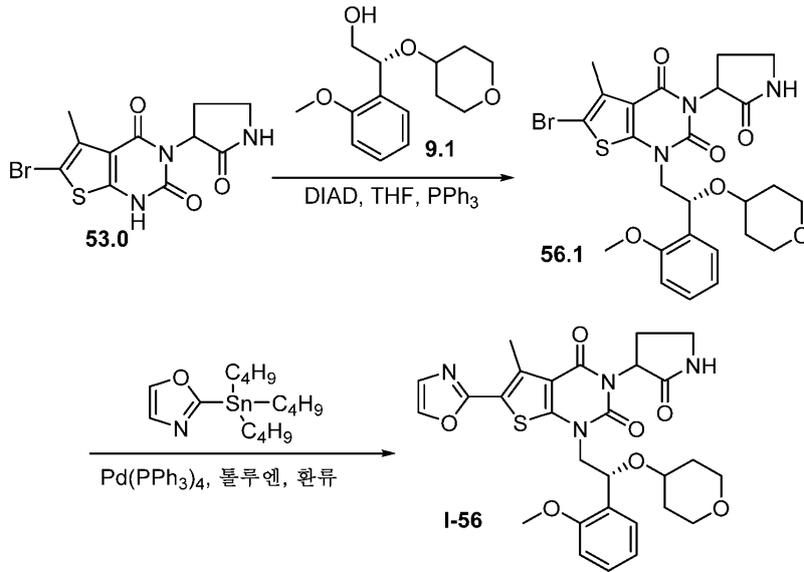
[0784] 화합물 55.2의 합성. 질소 하의 10 mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (2 mL) 중 55.1 (200 mg, 0.26 mmol, 1.00 당량)의 용액을 넣었다. 이에 이어서, 0°C에서 교반하면서 LiHMDS (1.02 mL 0.51 mmol, 2.00 당량, 1M)를 적가하였다. 30분 동안 교반한 후, CH₃I (145 mg, 1.02 mmol, 4.00 당량)를 0°C에서 교반하면서 상기 용액에 적가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 55.2 130 mg (64%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0785] 화합물 I-55의 합성. 10 mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (1 mL) 중 55.2 (130 mg, 0.16 mmol, 1.00 당량)의 용액 및 TBAF (130 mg, 0.50 mmol, 3.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된

용액을 H₂O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC 및 HPLC를 사용하여 정제하여 I-55 23.4 mg (26%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0786] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23-8.21 (d, 1H), 7.40-7.38 (d, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.58-5.30 (m, 1H), 5.20-5.04 (m, 1H), 4.62-4.40 (m, 1H), 4.35-3.80 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.55-3.35 (m, 5H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 6H), 2.35-1.90 (m, 2H).

[0787] 실시예 56. 1-((R)-2-(2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-3-(2-옥소피롤리딘-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-56의 합성



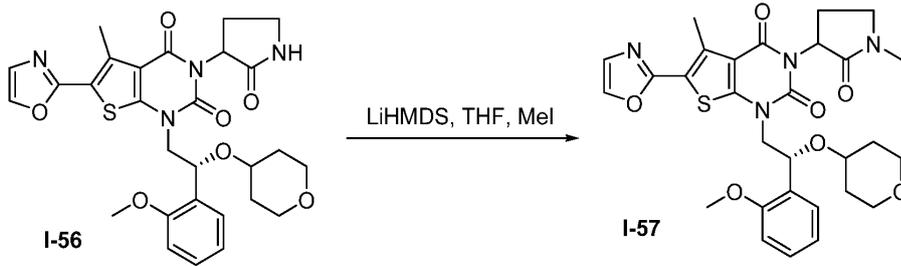
[0788]

[0789] 화합물 56.1의 합성. 질소 하의 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 53.0 (1 g, 2.91 mmol, 1.00 당량), 9.1 (879 mg, 3.48 mmol, 1.20 당량), THF (10 mL), DIAD (880 mg, 4.35 mmol, 1.50 당량), 및 PPh₃ (1.14 g, 4.35 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 56.1 1.6 g (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0790] 화합물 I-56의 합성. 질소 하의 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 56.1 (1.6 g, 2.77 mmol, 0.50 당량), 톨루엔 (20 mL), 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸 (1.98 g, 5.53 mmol, 1.00 당량), 및 Pd(PPh₃)₄ (479 mg, 0.41 mmol, 0.07 당량)를 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 110°C에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-56 80.8 mg을 황색 고체로서 수득하였다.

[0791] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 567; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.51-7.50 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 5.54-5.49 (t, 1H), 5.33-5.27 (m, 1H), 4.30-3.95 (m, 2H), 3.84-3.79 (dd, 3H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.83-2.77 (d, 3H), 2.68-2.51 (m, 1H), 2.34-2.32 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.35-1.21 (m, 2H).

[0792] 실시예 57. 1-((R)-2-(2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-3-(1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(옥사졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-57의 합성



[0793]

[0794]

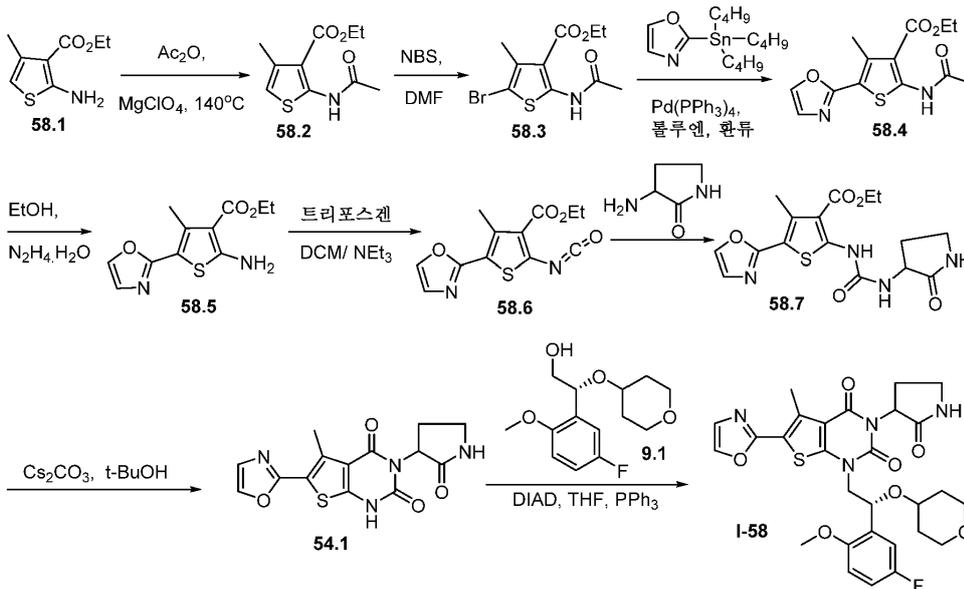
질소 하의 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (10 mL) 중 I-56 (500 mg, 0.88 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, LiHMDS (1.76 mL, 1M, 1.99 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. MeI (622 mg, 4.41 mmol, 5.00 당량)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 생성된 용액을 EtOAc 10 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물 (1 mL)을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-57 40.8 mg (8%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0795]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 581; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.26-8.24 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.41-7.40 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 5.54-5.49 (t, 1H), 5.33-5.27 (m, 1H), 4.30-3.95 (m, 2H), 3.85-3.80 (dd, 3H), 3.60-3.34 (m, 5H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 3H), 2.52-2.28 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 2H).

[0796]

실시예 58. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-3-(2-옥소피롤리딘-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-58의 합성



[0797]

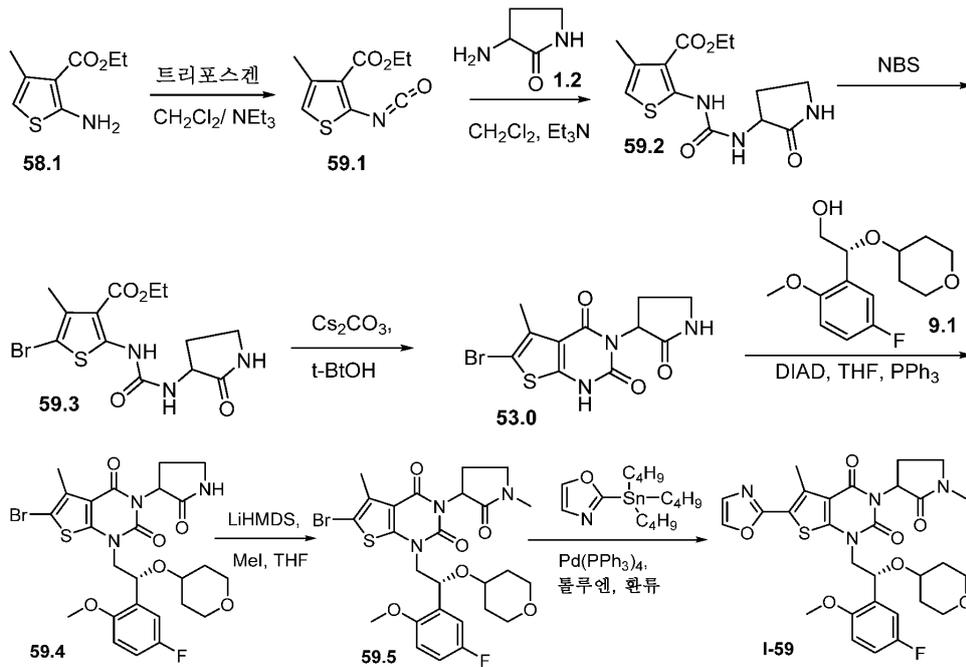
[0798]

화합물 58.2의 합성. 질소 하의 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 58.1 (20 g, 107.97 mmol, 1.00 당량), Mg(ClO₄)₂ (240 mg, 1.08 mmol, 0.01 당량), 및 아세트산 무수물 (11.03 g, 108.14 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 140℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물/빙조를 사용하여 15℃로 냉각시켰다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 500 mL로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 생성된 혼합물을 중탄산나트륨 2 x 500 mL로 세척하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 58.2 24.5 g (100%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0799]

화합물 58.3의 합성. 질소 하의 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, DMF (250 mL) 중 58.2 (23.3 g, 102.52 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. NBS (18.3 g, 102.81 mmol, 1.00 당량)를 0℃에서 상기 용액에 첨가하였다. 반응물을 빙조 내에서 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 H₂O 1 L로 희석하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 58.3 30.4 g (97%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

- [0800] 화합물 58.4의 합성. 질소 하의 1000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 톨루엔 (400 mL) 중 에틸 58.3 (40 g, 130.64 mmol, 1.00 당량), 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸 (94 g, 262.49 mmol, 2.00 당량), 및 Pd(PPh₃)₄ (9.1 mg, 0.01 mmol, 0.05 당량)를 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 110°C에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 58.4 15 g (39%)을 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0801] 화합물 58.5의 합성. 질소 하의 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 에탄올 (10 mL) 중 58.4 (1 g, 3.40 mmol, 1.00 당량) 및 N₂H₄·H₂O (3.4 g, 68.00 mmol, 20.00 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 조 내에서 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 15°C로 냉각시켰다. 생성된 용액을 H₂O 50 mL로 희석하고, EtOAc 2 x 100 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 58.5 0.5 g (58%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0802] 화합물 58.6의 합성. 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 58.5 (700 mg, 2.77 mmol, 1.00 당량), CH₂Cl₂ (21 mL), 및 트리포스젠 (330 mg)을 넣었다. 이에 이어서, 0°C에서 교반하면서 Et₃N (840 mg, 8.30 mmol, 2.99 당량)을 적가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.
- [0803] 화합물 58.7의 합성. 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 58.6의 용액 및 1.2 (277 mg, 2.77 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 CH₂Cl₂ 2 x 10 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 58.7 530 mg (50%)을 황색 고체로서 수득하였다.
- [0804] 화합물 54.1의 합성. 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, 58.7 (530 mg, 1.40 mmol, 1.00 당량), t-BtOH (10 mL), 및 Cs₂CO₃ (1.36 g, 4.17 mmol, 2.98 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 조 내에서 70°C에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 54.1 425 mg (91%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0805] 화합물 I-58의 합성. 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, 54.1 (170 mg, 0.63 mmol, 1.00 당량), 9.1 (175 mg, 0.53 mmol, 0.84 당량), THF (5 mL), DIAD (159 mg, 0.79 mmol, 1.25 당량), 및 PPh₃ (207 mg, 0.79 mmol, 1.25 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-58 60 mg (16%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0806] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 585; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25-8.24 (m, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.40-7.39 (d, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 7.12-6.98 (m, 1H), 5.54-5.47 (t, 1H), 5.31-5.24 (m, 1H), 4.20-3.89 (m, 2H), 3.81-3.76 (dd, 3H), 3.57-3.47 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.82-2.75 (d, 3H), 2.33-2.07 (m, 2H), 1.71-1.55 (m, 2H), 1.36-1.2 (m, 2H).
- [0807] 실시예 59. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-3-(1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(옥사졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-59의 합성



[0808]

[0809]

화합물 59.1의 합성. 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 58.1 (1.85 g, 9.99 mmol, 1.00 당량) 및 CH₂Cl₂ (40 mL)를 넣었다. 이에 이어서, 0℃에서 교반하면서 Et₃N (3.03 g, 29.94 mmol, 3.00 당량)을 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0810]

화합물 59.2의 합성. 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 최종 단계로부터의 용액 및 1.2 (1 g, 9.99 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 20 mL의 첨가에 의해 킨칭하였다. 생성된 용액을 CH₂Cl₂ 2 x 20 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 59.2 2.1 g (68%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0811]

화합물 59.3의 합성. 250 mL 둥근 바닥 플라스크에, CH₃CN (80 mL) 중 59.2 (2 g, 6.42 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 이에 이어서, NBS (1.25 g, 7.02 mmol, 1.09 당량)를 여러 부분으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 오븐 내에서 감압 하에 건조시켜 59.3 2.4 g (96%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0812]

화합물 53.0의 합성. 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 59.3 (2 g, 5.12 mmol, 1.00 당량), t-BuOH (40 mL), 및 Cs₂CO₃ (5 g, 15.35 mmol, 2.99 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 조 내에서 70℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O 20 mL 중에 용해시키고, 용액의 pH를 HCl (5%)을 사용하여 4로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 오븐 내에서 건조시켜 53.0 1.7 g (96%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0813]

화합물 59.4의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 9.1 (470 mg, 1.74 mmol, 1.00 당량), 59.3 (500 mg, 1.45 mmol, 0.84 당량), THF (20 mL), DIAD (440 mg, 2.18 mmol, 1.25 당량), 및 PPh₃ (571 mg, 2.18 mmol, 1.25 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 59.4 840 mg (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0814]

화합물 59.5의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (10 mL) 중 59.4 (700 mg, 1.17 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 이에 이어서, LiHMDS (2.45 mL, 1M, 2.09 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. MeI (828 mg)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 킨칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 10 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 59.5 180 mg (25%)을 황색 고체로서 수득하였다.

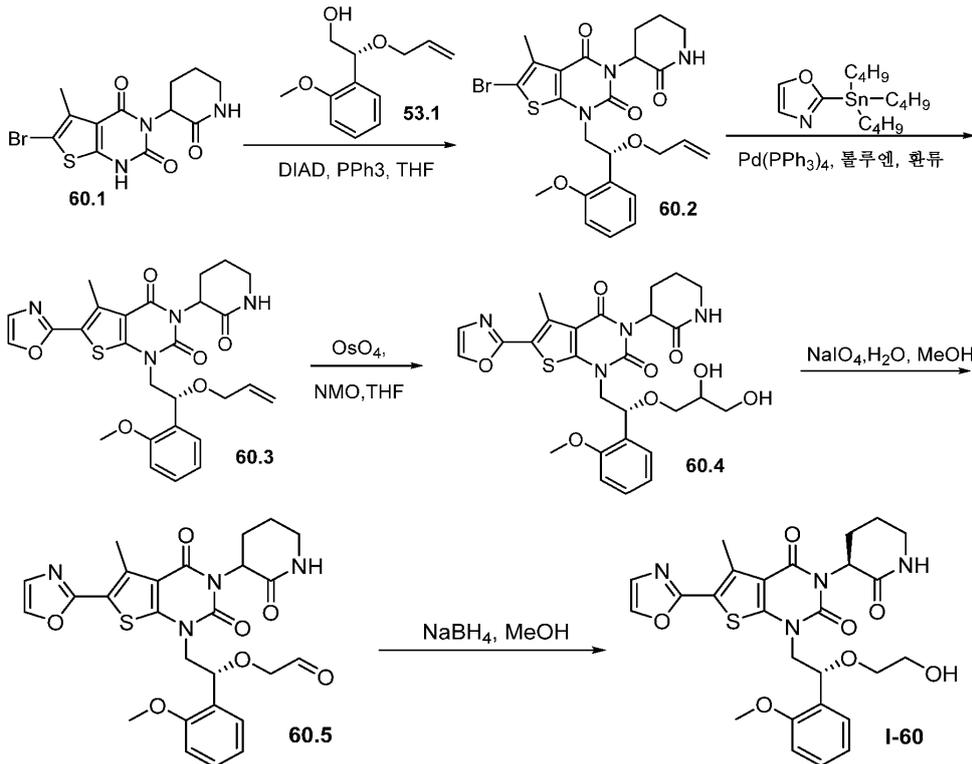
[0815]

화합물 I-59의 합성. 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, 59.5 (100 mg, 0.16 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (5 mL), 2-

(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸 (117 mg, 0.33 mmol, 1.99 당량), 및 Pd(PPh₃)₄ (173 mg, 0.15 mmol, 0.91 당량)를 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 환류 하에 밤새 가열하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 I-59 57.5 mg (59%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0816] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 599; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25-8.24 (d, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 5.58-5.33 (t, 1H), 5.30-5.23 (m, 1H), 4.20-3.99 (m, 2H), 3.82-3.76 (dd, 3H), 3.58-3.33 (m, 5H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 6H), 2.34-2.22 (m, 2H), 1.71-1.55 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 2H).

[0817] 실시예 60. 1-((R)-2-(2-히드록시에톡시)-2-(2-메톡시페닐)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-3-((S)-2-옥소피페리딘-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-60의 합성



[0818]

[0819] 60.2의 합성. 질소 하의 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (20 mL) 중 60.1 (2 g, 5.58 mmol, 1.00 당량), 53.1 (1.747 g, 8.39 mmol, 1.50 당량), DIAD (2.262 g, 11.19 mmol, 2.00 당량), 및 PPh₃ (2.934 g, 11.19 mmol, 2.00 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 60.2 850 mg (28%)을 담갈색 고체로서 수득하였다.

[0820] 60.3의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 60.2 (850 mg, 1.55 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (10 mL), 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸 (1.116 g, 3.12 mmol, 2.01 당량), 및 Pd(PPh₃)₄ (179.5 mg, 0.16 mmol, 0.10 당량)를 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 110°C에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 60.3 150 mg (18%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0821] 60.4의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 60.3 (70 mg, 0.13 mmol, 1.00 당량), THF (3 mL), NMO (30.4 mg, 0.26 mmol, 1.99 당량), 및 OsO₄ (3.3 mg)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 용액을 NH₄Cl (수성) 10 mL로 희석하고, EtOAc 2 x 10 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켜 60.4 102 mg (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

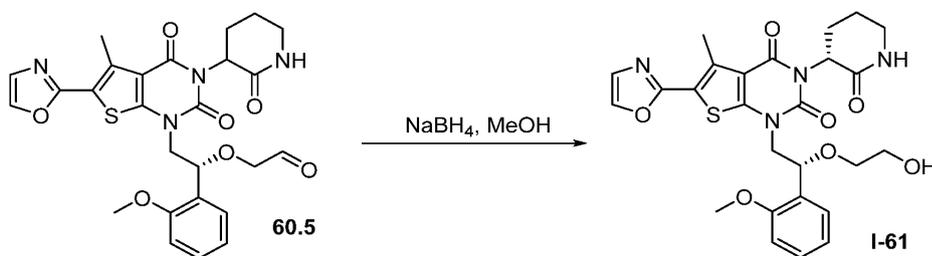
[0822] 60.5의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 60.4 (102 mg, 0.18 mmol, 1.00 당량), 메탄올 (1.5 mL), 물 (1.5

mL), 및 NaIO₄ (76.6 mg)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 20 mL로 희석하고, 물 2 x 15 mL로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 이와 같이 하여 60.5 80 mg (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0823] I-60의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 60.5 (80 mg, 0.15 mmol, 1.00 당량), 메탄올 (3 mL), 및 NaBH₄ (5.6 mg, 0.15 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 10 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC 및 HPLC에 의해 정제하여 I-60 3.4 mg (4%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0824] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 541; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.73-1.97 (m, 3H), 2.16-2.32 (m, 1H), 2.74-2.81 (m, 3H), 3.51-3.27 (m, 3H), 3.37-3.38 (m, 3H), 3.75-3.76 (d, 3H), 3.92-4.08 (m, 1H), 4.12-4.23 (m, 1H), 4.50-4.61 (t, 1H), 5.06-5.33 (m, 2H), 6.96-7.05 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.73-7.76 (m, 1H), 8.22-8.24 (d, 1H).

[0825] 실시예 61. 1-((R)-2-(2-히드록시에톡시)-2-(2-메톡시페닐)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-3-((R)-2-옥소피페리딘-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-61의 합성

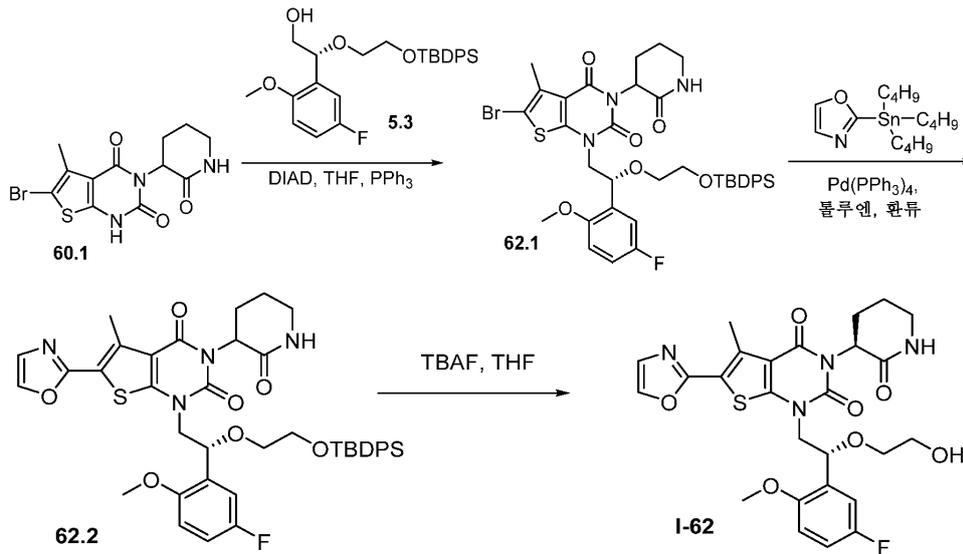


[0826]

[0827] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 60.5 (80 mg, 0.15 mmol, 1.00 당량), 메탄올 (3 mL), 및 NaBH₄ (5.6 mg, 0.15 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 10 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-61 11.6 mg (14%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0828] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 541; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.84 (m, 3H), 2.14-2.27 (m, 1H), 2.75-2.78 (m, 3H), 3.21-3.27 (m, 3H), 3.34-3.39 (m, 3H), 3.72-3.78 (d, 3H), 3.91-4.93 (m, 2H), 4.20-4.48 (m, 1H), 5.13-5.28 (m, 2H), 6.93-7.05 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.66-7.73 (m, 1H), 8.24 (s, 1H).

[0829] 실시예 62. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-3-((S)-2-옥소피페리딘-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-62의 합성



[0830]

[0831]

화합물 62.1의 합성. 질소 하의 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 60.1 (1.5 g, 4.19 mmol, 1.00 당량), THF (50 mL), 5.3 (2.95 g, 6.29 mmol, 1.50 당량), 및 DIAD (1.7 g, 8.41 mmol, 2.00 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (2.2 g, 8.39 mmol, 2.00 당량)을 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 62.1 618 mg (18%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0832]

화합물 62.2의 합성. 질소 하의 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 62.1 (618 mg, 0.76 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (10 mL), 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸 (548 mg, 1.53 mmol, 2.00 당량), 및 Pd(PPh₃)₄ (89 mg, 0.08 mmol, 0.10 당량)를 넣었다. 반응물을 110°C에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 62.2 450 mg (74%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0833]

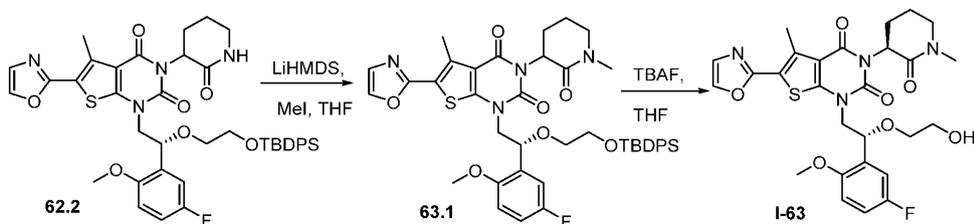
화합물 I-62의 합성. 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 62.2 (170 mg, 0.21 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), 물 (0.1 mL), 및 TBAF (336 mg, 0.85 mmol, 4.00 당량)를 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 30°C에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 NaCl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC 및 HPLC에 의해 정제하여 I-62 25.8 mg (22%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0834]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.75-2.36 (m, 4H), 2.80 (d, 3H), 3.15-3.30 (m, 3H), 3.35-3.53 (m, 3H), 3.71 (d, 3H), 3.96-4.29 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.96-5.46 (m, 2H), 6.79-7.04 (m, 1H), 7.04-7.20 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.23 (d, 1H).

[0835]

실시예 63. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(옥사졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-63의 합성



[0836]

[0837]

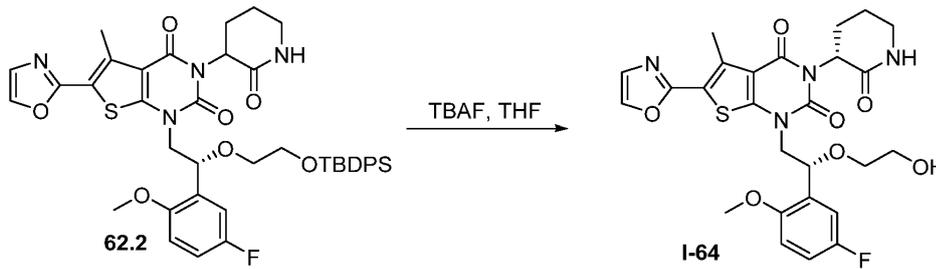
63.1의 합성. 질소 하의 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 63.1 (300 mg, 0.38 mmol, 1.00 당량) 및 THF (30 mL), LiHMDS (0.75 mL, 2.00 당량, 1M)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. MeI (214 mg, 1.51 mmol, 4.00 당량)를 상기 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하면서 반응하도록 하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 63.1 180 mg (59%)을 황색

고체로서 수득하였다.

[0838] I-63의 합성. 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 63.1 (180 mg, 0.22 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), 물 (0.1 mL), 및 TBAF (350 mg, 0.89 mmol, 4.00 당량)를 넣었다. 반응물을 30°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 NaCl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-63 25.4 mg (20%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0839] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.80-2.39 (m, 4H), 2.70-2.95 (m, 6H), 3.17-3.31 (m, 2H), 3.36-3.53 (m, 4H), 3.65-3.79 (d, 3H), 4.00-4.25 (m, 2H), 4.49-4.70 (m, 1H), 5.03-5.46 (m, 2H), 6.81-7.01 (m, 1H), 7.01-7.20 (m, 1H), 7.20-7.33 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.23 (d, 1H).

[0840] 실시예 64. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-3-((R)-2-옥소피페리딘-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-64의 합성

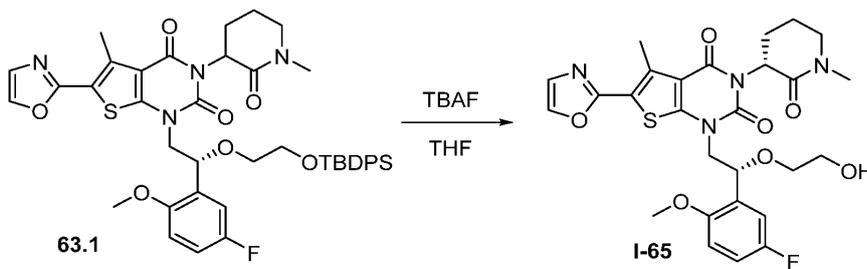


[0841]

[0842] I-64를 실시예 62에 기재된 바와 같이 62.2로부터 제조하였다.

[0843] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.75-2.02 (m, 3H), 2.08-2.27 (m, 1H), 2.78 (d, 3H), 3.17-3.30 (m, 3H), 3.35-3.50 (m, 3H), 3.68-3.75 (d, 3H), 3.86-4.13 (m, 1H), 4.13-4.32 (m, 1H), 4.39-4.69 (m, 1H), 4.93-5.37 (m, 2H), 6.82-7.02 (m, 1H), 7.02-7.17 (m, 1H), 7.17-7.32 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.61-7.81 (d, 1H), 8.23 (s, 1H).

[0844] 실시예 65. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(옥사졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-65의 합성

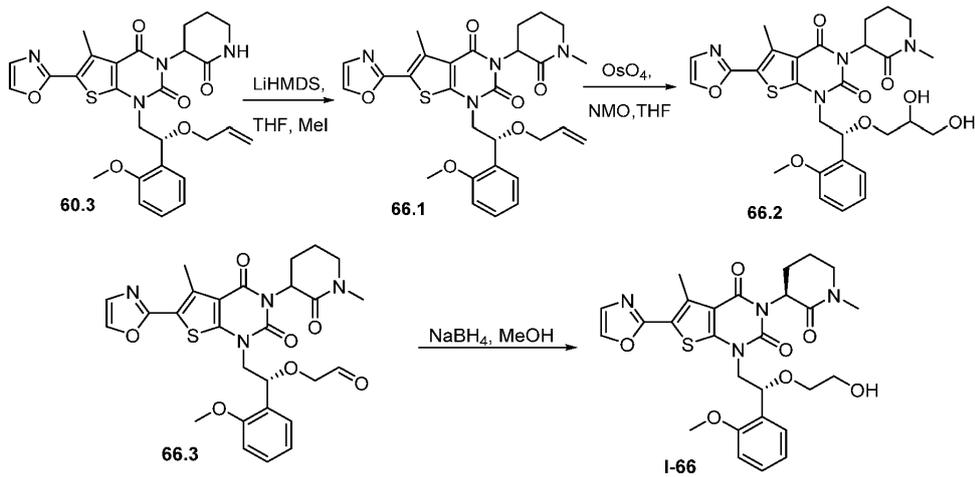


[0845]

[0846] I-65를 실시예 63에 기재된 바와 같이 63.1로부터 29.1 mg (23%)으로 제조하였다.

[0847] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.85-2.07 (m, 3H), 2.16-2.33 (m, 1H), 2.73-2.82 (d, 3H), 2.82-2.93 (d, 3H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.37-3.52 (m, 4H), 3.65-3.79 (d, 3H), 3.80-4.11 (m, 1H), 4.11-4.40 (m, 1H), 4.50-4.71 (m, 1H), 5.03-5.17 (m, 1H), 5.18-5.46 (m, 1H), 6.85-7.06 (m, 1H), 7.06-7.20 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.23 (d, 1H).

[0848] 실시예 66. 1-((R)-2-(2-히드록시에톡시)-2-(2-메톡시페닐)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(옥사졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-66의 합성



[0849]

[0850] 화합물 66.1의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 60.3 (80 mg, 0.15 mmol, 1.00 당량), THF (4 mL), 및 LiHMDS (0.4 mL, 1M), MeI (63.5 mg)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc 2 x 10 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켜 66.1 85 mg (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

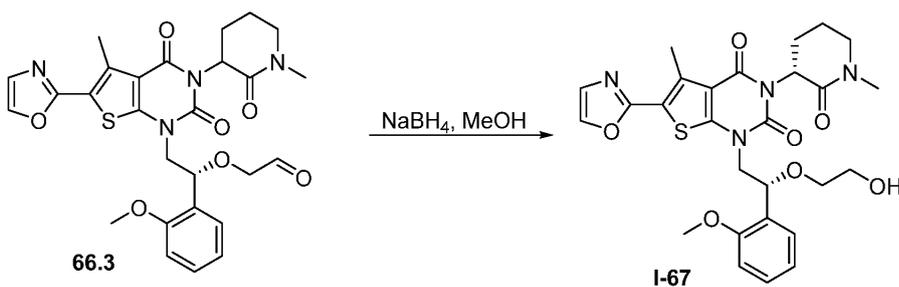
[0851] 화합물 66.2의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 66.1 (85 mg, 0.15 mmol, 1.00 당량), THF (3 mL), NMO (36 mg, 0.31 mmol, 1.99 당량), 및 OsO₄ (3.9 mg)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 용액을 NH₄Cl (수성) 10 mL로 희석하고, EtOAc 2 x 10 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켜 66.2 112 mg (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0852] 화합물 66.3의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 66.2 (112 mg, 0.19 mmol, 1.00 당량), 메탄올 (3 mL), 물 (3 mL), 및 NaIO₄ (81.7 mg)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물 15 mL로 희석하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 2 x 10 mL로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 66.3 80 mg (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0853] 화합물 I-66의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 66.3 (80 mg, 0.14 mmol, 1.00 당량), 메탄올 (3 mL), 및 NaBH₄ (5.5 mg, 0.15 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 10 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-66 3.5 mg (4%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0854] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 555; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.93 (m, 3H), 2.06-2.34 (m, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.83-2.87 (m, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.37-3.41 (m, 4H), 3.74-3.77 (d, 3H), 4.03-4.16 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 5.13-5.16 (m, 1H), 5.20-5.34 (m, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 8.24 (d, 1H).

[0855] 실시예 67. 1-((R)-2-(2-히드록시에톡시)-2-(2-메톡시페닐)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(옥사졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-67의 합성

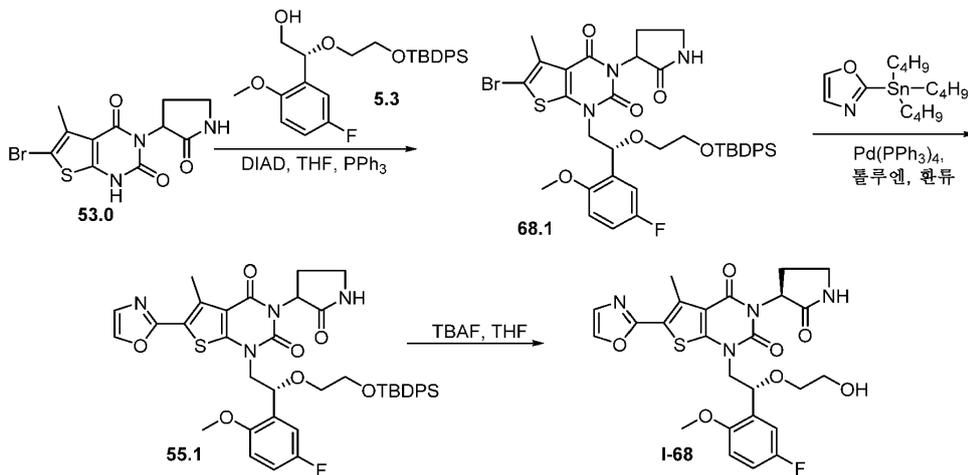


[0856]

[0857] I-67을 실시예 66에 기재된 바와 같이 66.3으로부터 제조하였다.

[0858] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 555; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.95 (m, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.76-2.80 (d, 3H), 2.86-2.87 (d, 3H), 3.23-3.28 (m, 2H), 3.40-3.43 (m, 4H), 3.67-3.77 (m, 4H), 4.02-4.36 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 5.13-5.15 (m, 1H), 5.18-5.36 (m, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.40-7.47 (m, 1H), 8.24 (s, 1H).

[0859] 실시예 68. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-68의 합성



[0860]

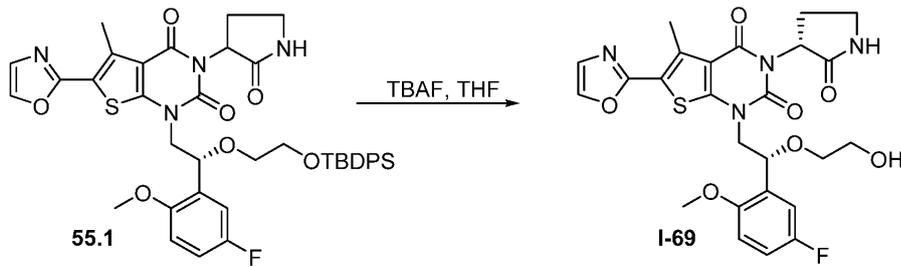
[0861] 화합물 68.1의 합성. 질소 하의 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (30 mL) 중 53.0 (2 g, 5.81 mmol, 1.00 당량)의 용액, 5.3 (3.3 g, 7.04 mmol, 1.20 당량), 및 DIAD (1.4 g, 6.92 mmol, 1.20 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (2.3 g, 8.77 mmol, 1.50 당량)을 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 68.1 1.5 g (32%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0862] 화합물 55.1의 합성. 질소 하의 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 68.1 (1.5 g, 1.89 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (30 mL), 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸 (1.4 g, 3.91 mmol, 2.00 당량), 및 Pd(PPh₃)₄ (109 mg, 0.09 mmol, 0.05 당량)를 넣었다. 반응물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 55.1 350 mg (24%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0863] 화합물 I-68의 합성. 10 mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (2 mL) 중 55.1 (150 mg, 0.19 mmol, 1.00 당량)의 용액 및 TBAF (150 mg, 0.57 mmol, 3.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 H₂O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC 및 HPLC에 의해 정제하여 I-68 25.1 mg (24%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0864] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 545; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23-8.21 (d, 1H), 7.87-7.83 (d, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.53-5.26 (m, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.62-4.60 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.05-3.85 (m, 1H), 3.80-3.70 (d, 3H), 3.55-3.35 (m, 4H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.80-2.70 (d, 3H), 2.35-2.25 (m, 2H).

[0865] 실시예 69. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-3-((R)-2-옥소피롤리딘-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-69의 합성

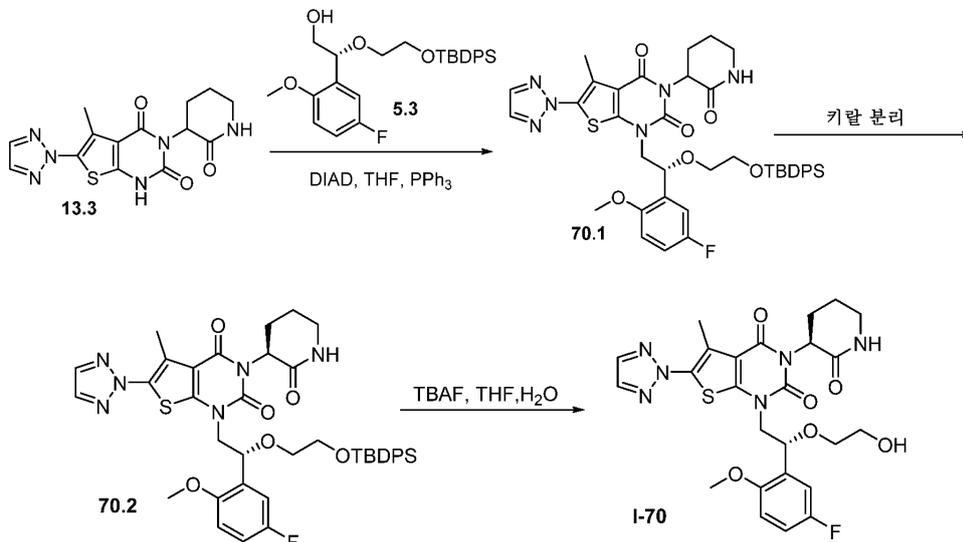


[0866]

[0867] I-69를 실시예 68에 기재된 바와 동일한 절차를 사용하여 55.1로부터 제조하였다.

[0868] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 545; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.53-5.26 (m, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 3H), 3.55-3.35 (m, 4H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.81-2.75 (d, 3H), 2.35-2.10 (m, 2H).

[0869] 실시예 70. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-70의 합성



[0870]

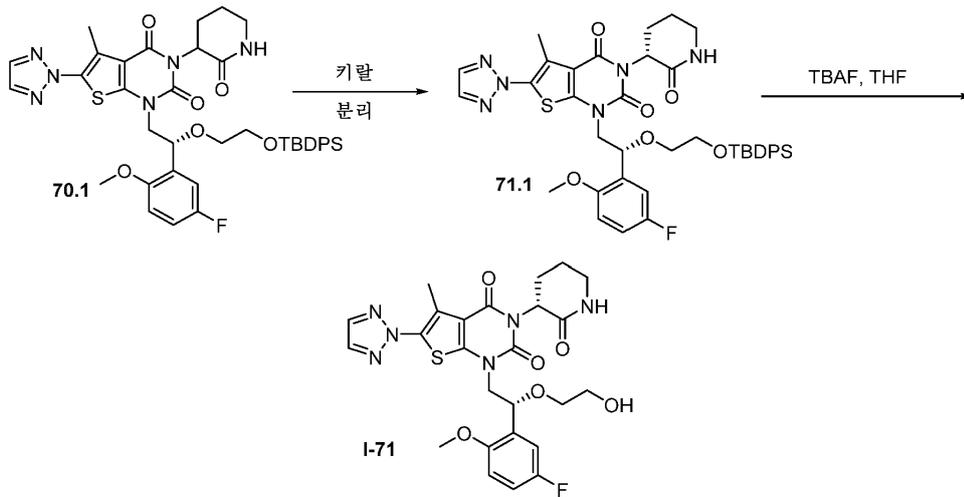
[0871] 화합물 70.1의 합성. 질소 하의 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 13.3 (2 g, 5.77 mmol, 1.00 당량), THF (30 mL), DIAD (1.4 g, 6.92 mmol, 1.20 당량), 5.3 (3.24 g, 6.91 mmol, 1.20 당량), 및 PPh₃ (2.27 g, 8.65 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 70.1 1.5 g (33%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0872] 화합물 70.2의 합성. 화합물 70.1 (500 mg)을 키랄-정제용 HPLC에 의해 정제하여 70.2 210 mg (42%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0873] 화합물 I-70의 합성. 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 70.2 (210 mg, 0.26 mmol, 1.00 당량), THF (4 mL), 물 (1 mL), 및 TBAF (275 mg, 1.05 mmol, 4.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물 30 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 I-70 107.2 mg (73%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0874] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.80-2.02 (m, 3H), 2.04-2.25 (m, 1H), 2.56-2.62 (d, 3H), 3.13-3.30 (m, 3H), 3.38-3.42 (m, 3H), 3.71-3.76 (d, 3H), 3.91-4.23 (m, 2H), 4.54-4.58 (m, 1H), 5.04-5.32 (m, 2H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.04-7.14 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 8.19 (s, 2H).

[0875] 실시예 71. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-71의 합성



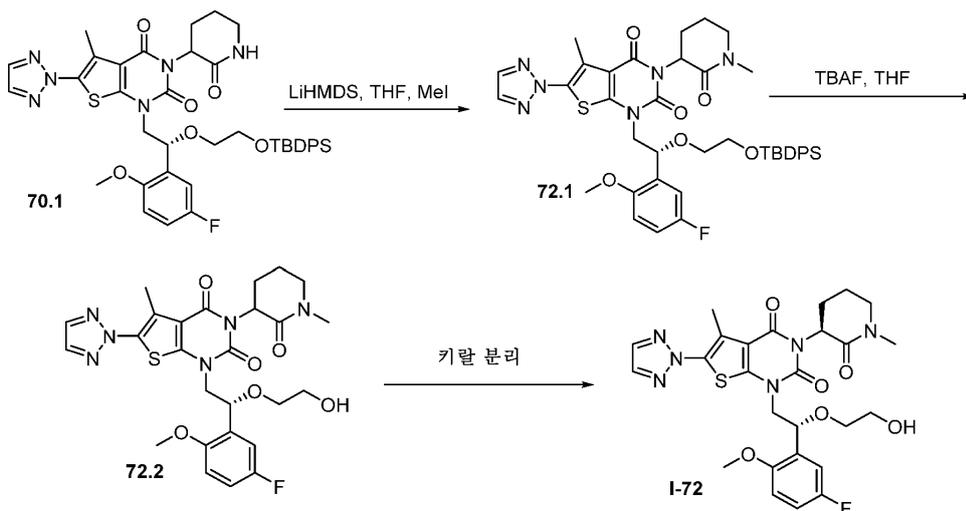
[0876]

[0877] 화합물 71.1의 합성. 화합물 70.1 (500 mg)을 키랄-정제용 HPLC에 의해 정제하여 71.1 220 mg을 수득하였다.

[0878] 화합물 I-71의 합성. 질소 하의 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 71.1 (220 mg, 0.28 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), TBAF (280 mg, 1.07 mmol, 4.00 당량), 및 물 (1 mL)을 넣었다. 반응물을 주위 온도에서 10시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물 50 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 합하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 I-71 119.6 mg (78%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0879] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.75-2.35 (m, 4H), 2.50-2.63 (d, 3H), 3.20-3.38 (m, 3H), 3.41-3.43 (m, 3H), 3.72-3.75 (d, 3H), 4.02-4.12 (m, 2H), 4.58-4.61 (t, 1H), 5.05-5.27 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.71-7.73 (m, 1H), 8.18-8.19 (d, 2H).

[0880] 실시예 72. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-72의 합성



[0881]

[0882] 화합물 72.1의 합성. 질소 하의 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (15 mL) 중 70.1 (1 g, 1.25 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, LiHMDS (1mol/L. 2.45 mL, 2.45 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. MeI (0.71 g, 3.00 당량)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, NH₄Cl (수정) 30 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 진공

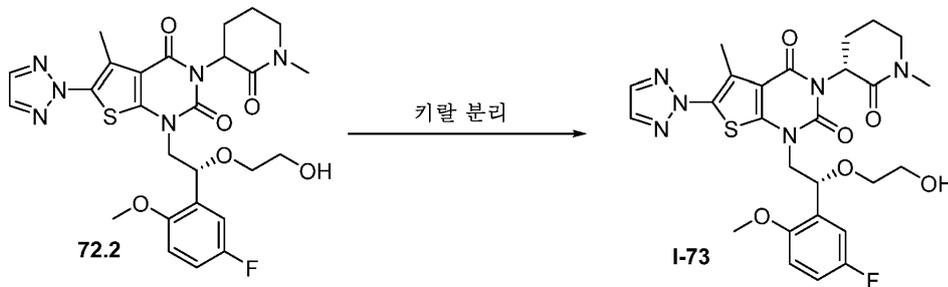
하에 농축시키고, CH₂Cl₂로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 72.1 810 mg (80%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0883] 화합물 72.2의 합성. 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 72.1 (810 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량), THF (15 mL), 물 (3 mL), 및 TBAF (1.04 g, 3.98 mmol, 4.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물 50 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 72.2 500 mg (87%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0884] 화합물 I-72의 합성. 화합물 72.2 (500mg)를 키랄-정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-72 170.1 mg (34%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0885] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573, [M+Na]⁺ 595; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.91 (m, 3H), 2.24-2.28 (m, 1H), 2.51-2.61 (d, 3H), 2.85-2.90 (t, 3H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.43-3.61 (m, 4H), 3.71-4.87 (m, 3H), 3.91-4.30 (m, 2H), 4.56-4.59 (t, 1H), 5.09-5.37 (m, 2H), 6.95-7.14 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 1H), 8.19 (d, 2H).

[0886] 실시예 73. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-73의 합성

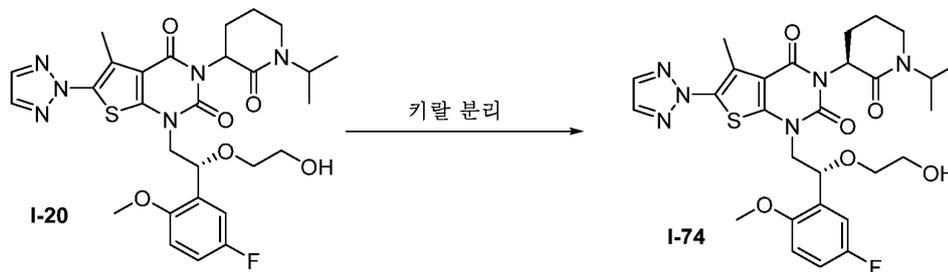


[0887]

[0888] I-73을 화합물 72.2의 키랄 정제에 의해 39% 수율로 제조하였다.

[0889] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573, [M+Na]⁺ 595; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.81-2.00 (m, 3H), 2.04-2.28 (m, 1H), 2.51-2.68 (d, 3H), 2.86-2.97 (d, 3H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.38-3.70 (m, 4H), 3.70-3.75 (d, 3H), 3.91-4.25 (m, 2H), 4.56-4.59 (t, 1H), 5.09-5.37 (m, 2H), 6.97-7.01 (t, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 8.19 (d, 2H).

[0890] 실시예 74. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-3-((S)-1-이소프로필-2-옥소피페리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-74의 합성

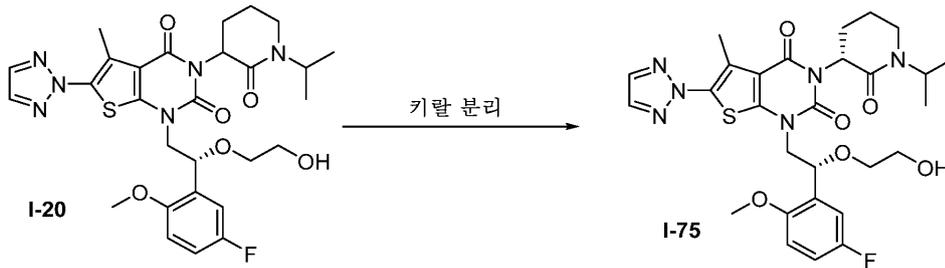


[0891]

[0892] I-74를 조 I-20의 정제용 HPLC 분리에 의해 13% 수율로 제조하였다.

[0893] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 601; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17-8.15 (d, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.53-5.05 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 4.10-3.85 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 3H), 3.55-3.35 (m, 3H), 3.28-3.15 (m, 3H), 2.61-2.55 (d, 3H), 2.15-1.70 (m, 4H), 1.10-1.06 (m, 6H).

[0894] 실시예 75. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-3-((R)-1-이소프로필-2-옥소피페리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-75의 합성

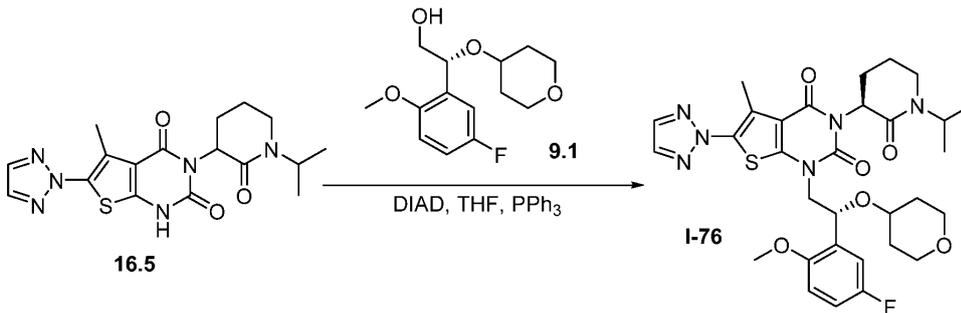


[0895]

[0896] I-74를 조 I-20의 정제용 HPLC 분리에 의해 13% 수율로 제조하였다.

[0897] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 601; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17-8.15 (d, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.35-5.05 (m, 2H), 4.70-4.55 (m, 2H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.75-3.65 (d, 3H), 3.50-3.35 (m, 3H), 3.28-3.10 (m, 3H), 2.62-2.55 (d, 3H), 2.20-1.70 (m, 4H), 1.10-1.06 (m, 6H).

[0898] 실시예 76. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-3-((S)-1-이소프로필-2-옥소피페리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-76의 합성

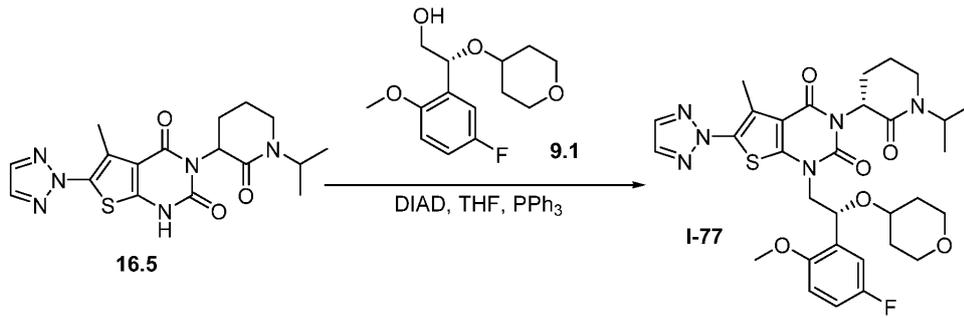


[0899]

[0900] 질소 하의 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (20 mL) 중 16.5 (1 g, 2.57 mmol, 1.00 당량)의 용액, 9.1 (830 mg, 3.07 mmol, 1.20 당량), 및 DIAD (630 mg, 3.12 mmol, 1.20 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (1.0 g, 3.81 mmol, 1.50 당량)을 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-76 272.5 mg (17%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0901] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 641; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18-8.15 (d, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.08-6.95 (m, 1H), 5.35-5.25 (m, 1H), 5.25-5.05 (m, 1H), 4.72-4.60 (m, 1H), 4.20-3.87 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 3H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.28-3.10 (m, 4H), 2.65-2.55 (d, 3H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 2H), 1.10-1.06 (m, 6H).

[0902] 실시예 77. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-3-((R)-1-이소프로필-2-옥소피페리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-77의 합성

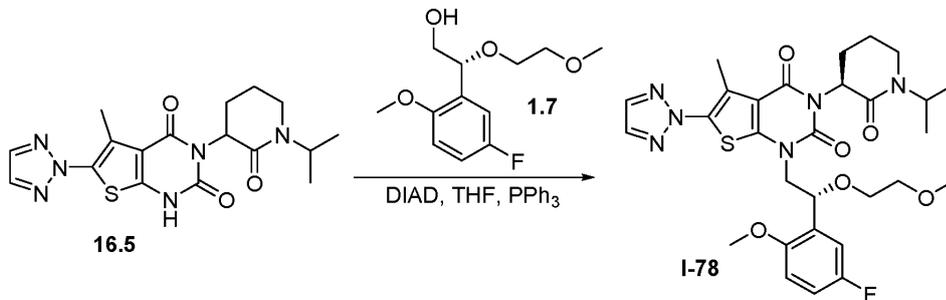


[0903]

[0904] I-77을 실시예 76에 기재된 바와 동등한 절차를 사용하여 16.5 및 9.1로부터 17% 수율로 제조하였다.

[0905] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 641; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.19-8.18 (d, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 1H), 7.08-6.95 (m, 1H), 5.35-5.05 (m, 2H), 4.72-4.60 (m, 1H), 4.30-4.05 (m, 1H), 4.05-3.80 (m, 1H), 3.80-3.75 (d, 3H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.63-2.58 (d, 3H), 2.30-1.70 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.30-1.15 (m, 1H), 1.10-1.06 (m, 6H).

[0906] 실시예 78. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-3-((S)-1-이소프로필-2-옥소피페리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-78의 합성

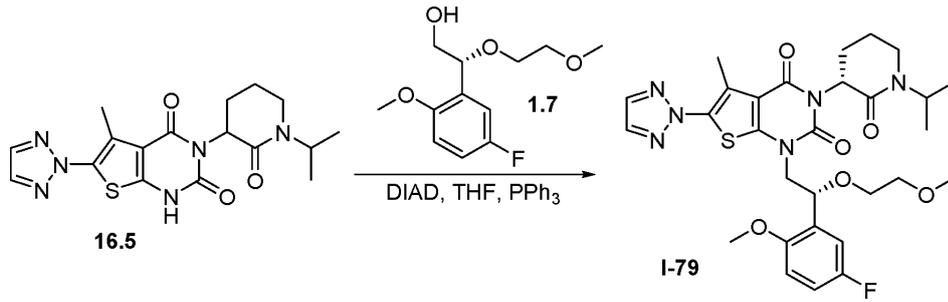


[0907]

[0908] 질소 하의 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (20 mL) 중 16.5 (1 g, 2.57 mmol, 1.00 당량)의 용액, 1.7 (750 mg, 3.07 mmol, 1.20 당량), 및 DIAD (630 mg, 3.12 mmol, 1.20 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (1.0 g, 3.81 mmol, 1.50 당량)을 0℃에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을, 디클로로메탄/메탄올 (100:1)을 사용하면서 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-78 264.1 mg (17%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0909] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 615; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18-8.17 (d, 2H), 7.25-7.10 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 1H), 5.35-5.05 (m, 2H), 4.72-4.60 (m, 1H), 4.30-3.80 (m, 2H), 3.80-3.75 (d, 3H), 3.62-3.45 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.63-2.56 (d, 3H), 2.15-2.02 (m, 1H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 1H), 1.10-1.06 (m, 6H).

[0910] 실시예 79. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-3-((R)-1-이소프로필-2-옥소피페리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-79의 합성

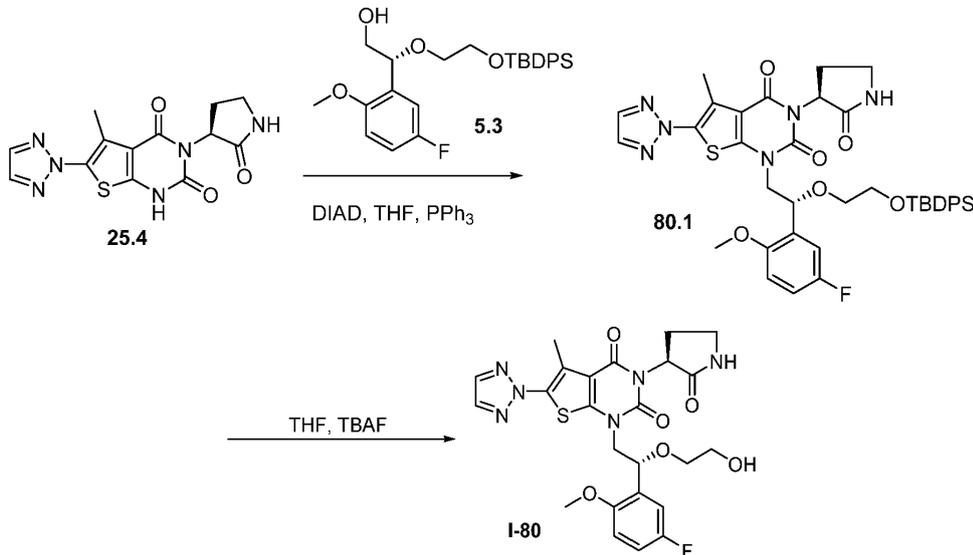


[0911]

[0912] I-79를 실시예 78에 기재된 바와 동등한 절차를 사용하여 16.5 및 1.7로부터 17% 수율로 제조하였다.

[0913] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 615; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18-8.17 (d, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 5.35-5.05 (m, 2H), 4.72-4.60 (m, 1H), 4.22-3.90 (m, 2H), 3.80-3.75 (d, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.63-2.56 (d, 3H), 2.20-1.70 (m, 4H), 1.10-1.06 (m, 6H).

[0914] 실시예 80. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-80의 합성



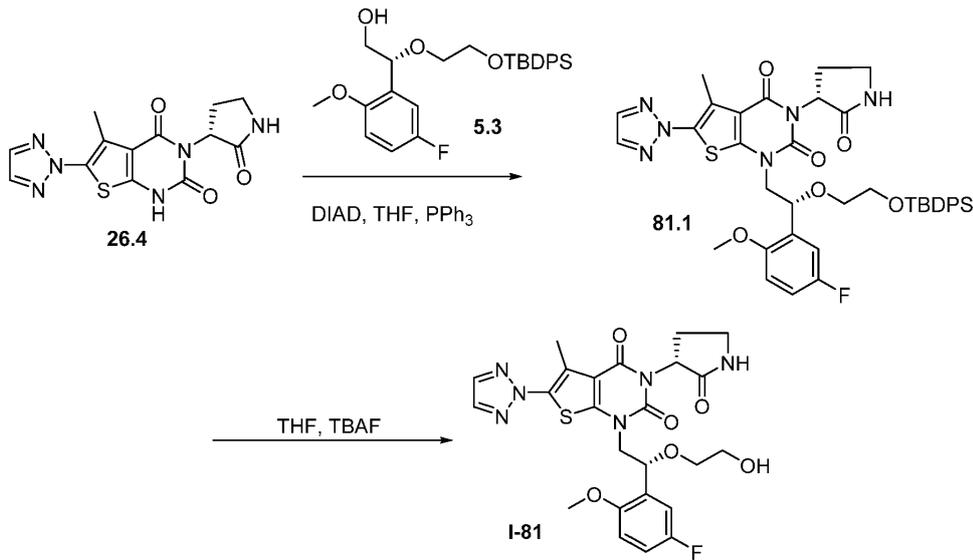
[0915]

[0916] 화합물 80.1의 합성. 질소 하에 퍼징된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 25.4 (1.5 g, 4.51 mmol, 1.00 당량), 5.3 (2.53 g, 5.40 mmol, 1.20 당량), THF (20 mL), DIAD (1.36 g, 6.73 mmol, 1.49 당량), 및 PPh₃ (1.77 g, 6.75 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 80.1 804 mg (23%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0917] 화합물 I-80의 합성. 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, 80.1 (250 mg, 0.32 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), 및 TBAF (250 mg, 0.96 mmol, 2.99 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 5 mL의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 생성된 용액을 EtOAc 5 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-80 116 mg (67%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0918] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 545; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.16 (s, 2H), 7.86-7.81 (d, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.21-7.07 (m, 1H), 7.06-6.94 (m, 1H), 5.52-5.27 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.74-3.70 (d, 3H), 3.45-3.35 (m, 5H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.60-2.51 (d, 3H), 2.33-2.28 (m, 2H).

[0919] 실시예 81. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-81의 합성



[0920]

[0921]

화합물 81.1의 합성. 질소 하의 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 26.4 (1.5 g, 4.51 mmol, 1.00 당량), 5.3 (2.53 g, 5.40 mmol, 1.20 당량), THF (20 mL), DIAD (1.36 g, 6.73 mmol, 1.49 당량), 및 PPh₃ (1.77 g, 6.75 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 81.1 1.02 g (29%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0922]

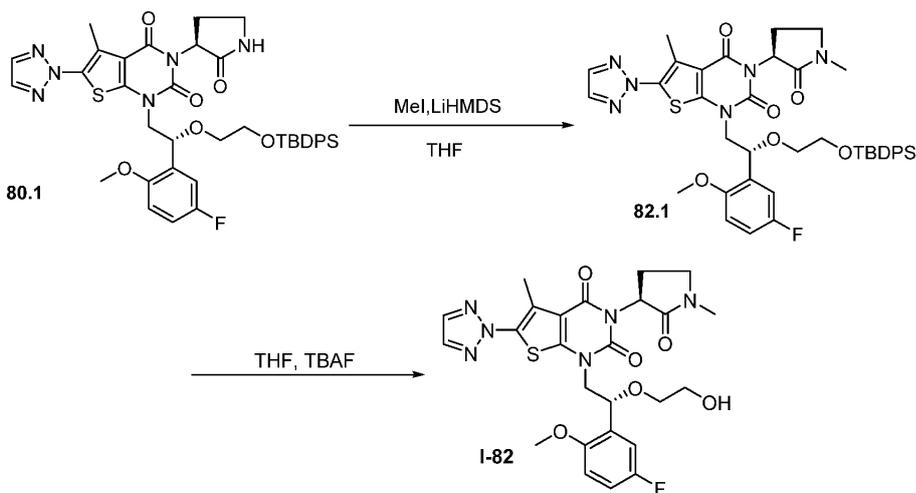
화합물 I-81의 합성. 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, 81.1 (300 mg, 0.38 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), 및 TBAF (300 mg, 1.15 mmol, 2.99 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 5 mL의 첨가에 의해 쉐이크하고, EtOAc 5 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-81 175.4 mg (84%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0923]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 545; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.27 (m, 2H), 2.57 (d, 3H), 3.27-3.29 (m, 2H), 3.39 (m, 4H), 3.71 (d, 3H), 3.95-4.07 (m, 1H), 4.10-4.21 (m, 1H), 4.52-4.65 (m, 1H), 5.13 (dt, 1H), 5.27 (t, 0.5H), 5.48 (t, 0.5H), 6.89-7.02 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.17 (s, 2H).

[0924]

실시예 82. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-82의 합성



[0925]

[0926]

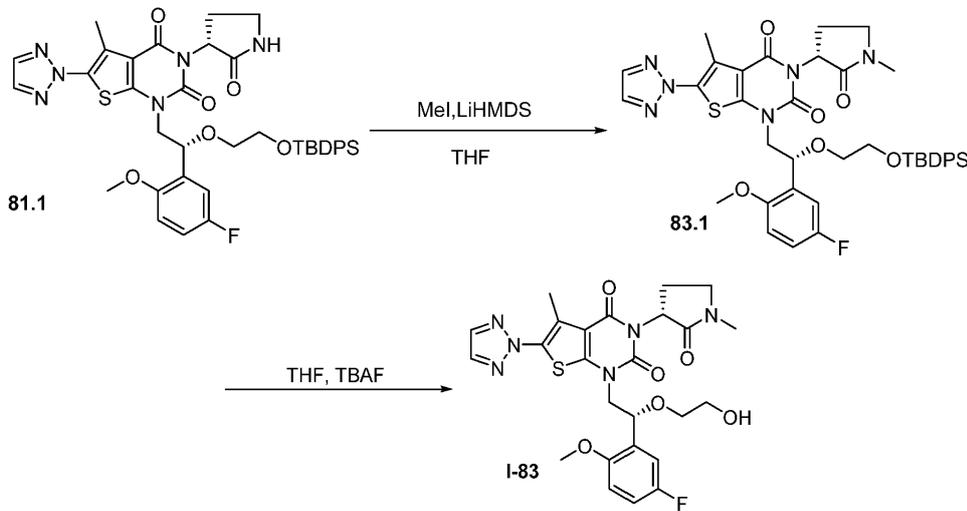
화합물 82.1의 합성. 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (5 mL) 중 80.1 (250 mg, 0.32 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, LiHMDS (0.64 mL, 0.64 mmol, 2.00 당량, 1M)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. MeI (225 mg, 1.60 mmol, 5.00 당량)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새

교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 5 mL의 첨가에 의해 켜졌다. 생성된 용액을 EtOAc 5 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켜 mg (조 물질)의 82.1을 황색 고체로서 수득하였다.

[0927] 화합물 I-82의 합성. 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, 82.1 (310 mg, 0.39 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), 및 TBAF (310 mg, 1.19 mmol, 3.05 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 5 mL의 첨가에 의해 켜졌다. 생성된 용액을 EtOAc 5 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-82 126.4 mg (58%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0928] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.14-2.34 (m, 2H), 2.52-2.60 (d, 3H), 2.77 (d, 3H), 3.32-3.44 (m, 6H), 3.72 (d, 3H), 3.77-4.01 (m, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.52-4.59 (m, 1H), 5.05-5.20 (m, 1H), 5.35-5.55 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 1H), 8.15 (d, 2 H).

[0929] 실시예 83. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-83의 합성

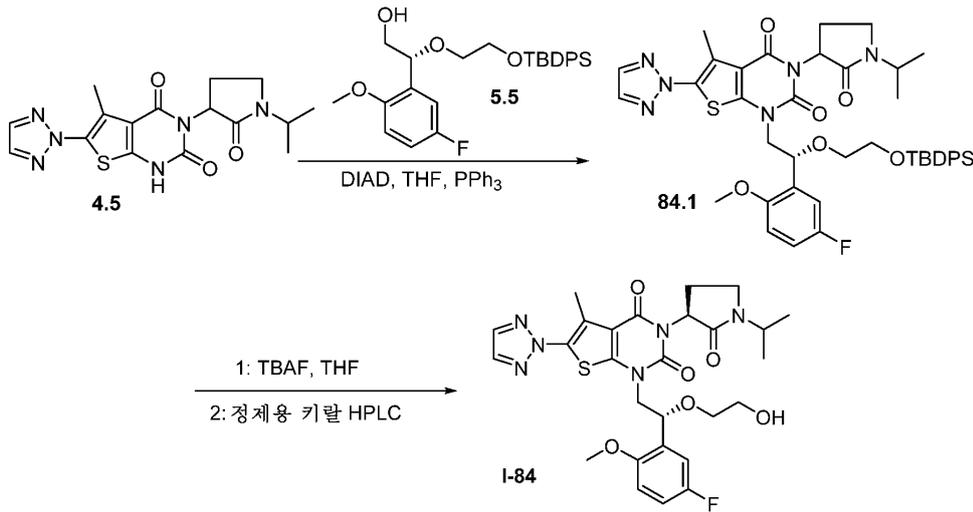


[0930] 화합물 83.1의 합성. 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (5 mL) 중 81.1 (300 mg, 0.38 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, LiHMDS (0.76 mL, 0.76 mmol, 1.9 당량, 1M)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. MeI (270 mg)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 5 mL의 첨가에 의해 켜졌다. 생성된 용액을 EtOAc 5 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켜 83.1 360 mg (조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0932] 화합물 I-83의 합성. 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, 83.1 (360 mg, 0.45 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), 및 TBAF (360 mg, 1.38 mmol, 3.05 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 5 mL의 첨가에 의해 켜졌다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 5 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-83 156.0 mg (62%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0933] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.06-2.35 (m, 2H), 2.53-2.60 (d, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.29-3.30 (m, 1H), 3.31-3.44 (m, 5H), 3.71 (d, 3H), 3.95-4.21 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 5.07-5.16 (m, 1H), 5.33-5.57 (m, 1H), 6.91-6.99 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 8.17 (s, 2H).

[0934] 실시예 84. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-3-((S)-1-이소프로필-2-옥소피롤리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-84의 합성



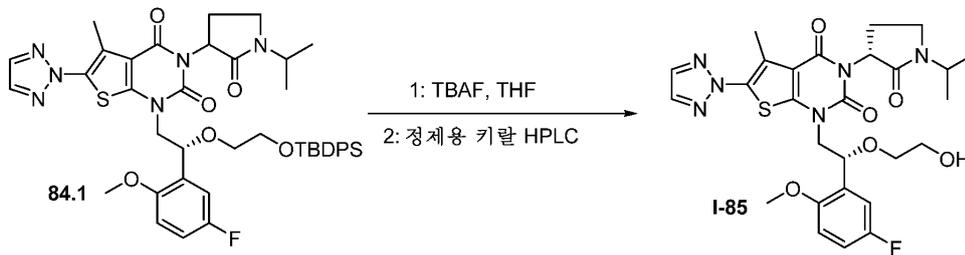
[0935]

[0936] 화합물 84.1의 합성. 질소 하의 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 4.5 (800 mg, 2.14 mmol, 1.00 당량), THF (30 mL), 5.5 (1.50 g, 3.20 mmol, 1.50 당량), 및 DIAD (648 mg, 3.20 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (1.12 g, 4.28 mmol, 2.00 당량)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 84.1 571 mg (32.9%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0937] 화합물 I-84의 합성. 질소 하의 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 84.1 (571 mg, 0.69 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), 물 (0.05 mL), 및 TBAF (873 mg, 3.34 mmol, 4.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NaCl (수성)의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 이어서 키랄-정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-84 143.6 mg (35%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0938] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09-1.20 (m, 6H), 2.00-2.40 (m, 2H), 2.55-2.59 (m, 2H), 2.59-2.69 (dd, 3H), 3.12-3.34 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 5H), 3.72 (d, H), 3.80-4.08 (m, 1H), 4.08-4.37 (m, 2H), 4.48-4.71 (m, 1H), 4.98-5.13 (m, 1H), 5.13-5.70 (m, 1H), 6.80-7.03 (m, 1H), 7.03-7.19 (m, 1H), 7.20-7.45 (m, 1H), 8.19 (d, 2H).

[0939] 실시예 85. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-3-((S)-1-이소프로필-2-옥소피롤리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-85의 합성

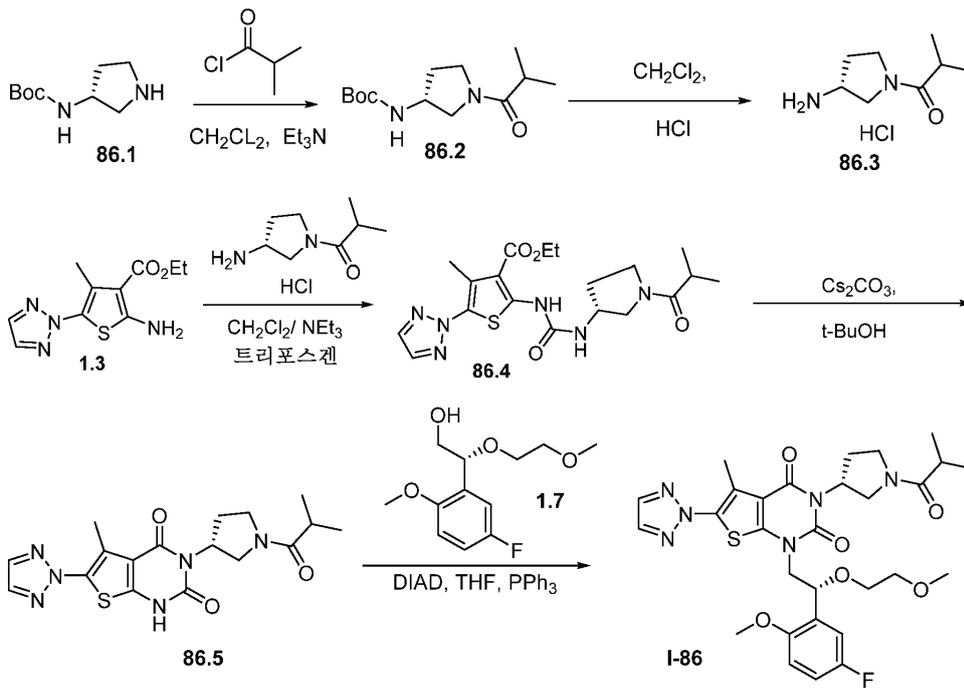


[0940]

[0941] I-85를 실시예 84에 기재된 프로토콜을 사용하여 84.1로부터 제조하였다.

[0942] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.05-1.20 (dd, 6H), 2.00-2.39 (m, 2H), 2.53-2.68 (d, 3H), 3.27-3.34 (m, 1H), 3.36-3.52 (m, 5H), 3.71 (d, 3H), 3.86-4.29 (m, 3H), 4.59-4.61 (t, 1H), 4.87-5.26 (m, 1H), 5.28-5.65 (m, 1H), 6.85-7.03 (m, 1H), 7.03-7.20 (m, 1H), 7.20-7.34 (m, 1H), 8.19 (s, 2H).

[0943] 실시예 86. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-3-((R)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-86의 합성



[0944]

[0945]

화합물 86.2의 합성. 질소 하의 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 86.1 (3 g, 16.11 mmol, 1.00 당량), CH₂Cl₂ (30 mL), Et₃N (3.2 g, 31.62 mmol, 2.00 당량), 및 2-메틸프로파노일 클로라이드 (1.7 g, 15.95 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수정) 50 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 CH₂Cl₂로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 86.2 4 g (97%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0946]

화합물 86.3의 합성. 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 86.2 (4 g, 15.60 mmol, 1.00 당량)를 넣고, 이어서 CH₂Cl₂ (50 mL)를 첨가하였다. 상기 용액에, 염화수소 (기체)를 도입하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 86.3 3 g (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0947]

화합물 86.4의 합성. 질소 하의 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 1.3 (3.94 g, 15.62 mmol, 1.00 당량) 및 CH₂Cl₂ (25 mL)를 넣었다. 이에 이어서, 트리포스젠 (1.85 g, 0.40 당량)을 첨가하였다. 반응물을 -20℃로 냉각시켰다. NEt₃ (6.3 g, 4.00 당량)을 상기 반응물에 2분의 과정에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 화합물 86.3 (3 g, 15.57 mmol, 1.00 당량)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 NH₄Cl (수정) 100 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 재결정화시켜 86.4 5.1 g (75%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0948]

화합물 86.5의 합성. 질소 하의 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 86.4 (5.1 g, 11.74 mmol, 1.00 당량), t-BuOH (100 mL), 및 Cs₂CO₃ (15.3 g, 46.96 mmol, 4.00 당량)을 넣었다. 반응물을 70℃에서 24시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 용액의 pH를 HCl (2 M)을 첨가하여 3.0으로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 86.5 4 g (88%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0949]

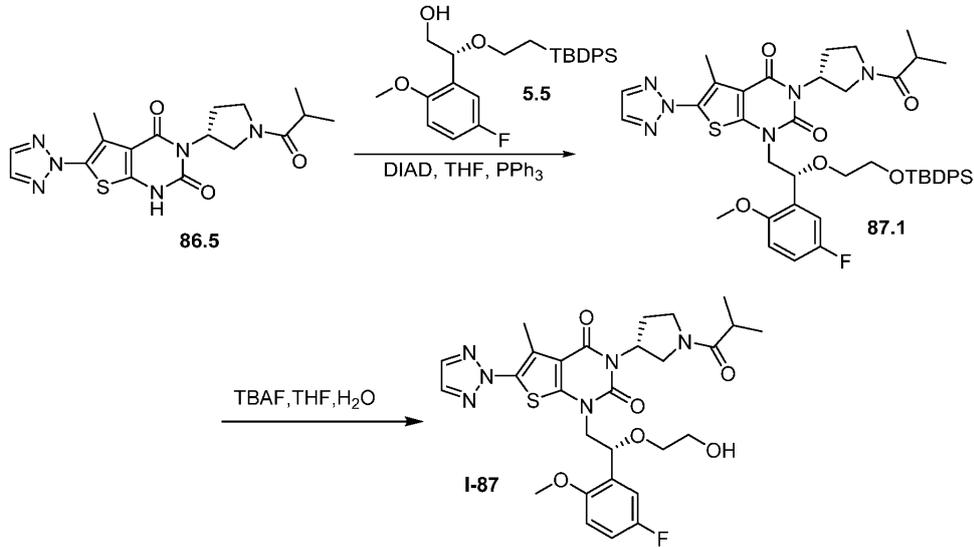
화합물 I-86의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 86.5 (1 g, 2.57 mmol, 1.00 당량), THF (15 mL), 1.7 (750 mg, 3.07 mmol, 1.20 당량), DIAD (620 mg, 3.07 mmol, 1.20 당량), 및 PPh₃ (1.01 g, 3.85 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 I-86 517 mg (33%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0950]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 615, [M+Na]⁺ 637; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.00-1.05 (m, 6H), 2.02-2.18 (m, 1H), 2.27-2.45 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.72 (t, 1H), 3.09-3.10 (d, 3H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.36-3.48 (m, 2H), 3.50-3.62 (m, 3H), 3.72-3.82 (m, 5H), 4.03-5.16 (m, 2H), 5.11-5.15 (t, 1H), 5.57-5.17

(m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.08- 7.20 (m, 2H), 8.17 (s, 2H).

[0951] 실시예 87. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-3-((R)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-87의 합성



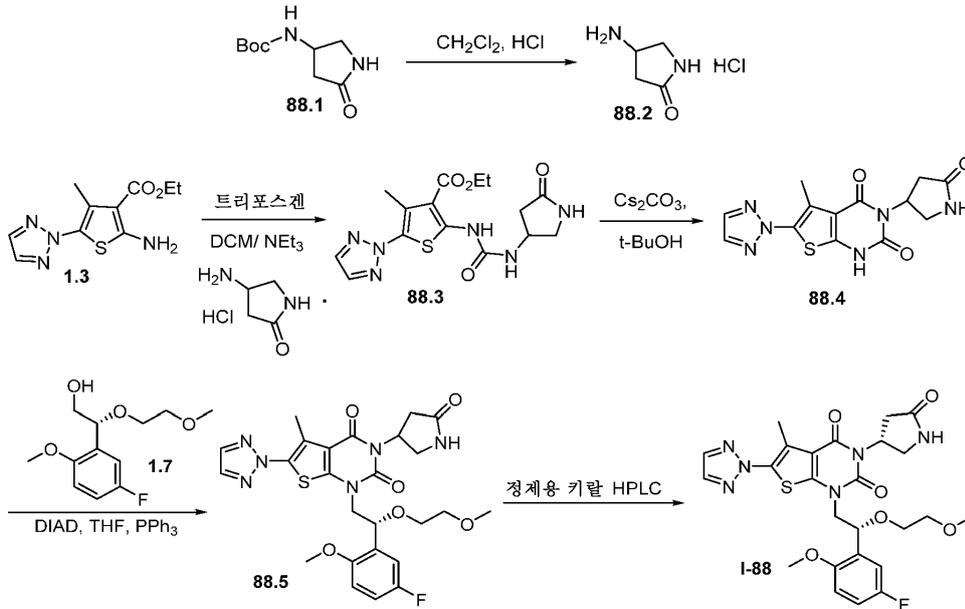
[0952]

[0953] 화합물 87.1의 합성. 질소 하의 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 86.5 (1 g, 2.57 mmol, 1.00 당량), THF (15 mL), DIAD (620 mg, 3.07 mmol, 1.20 당량), 5.5 (1.45 g, 3.09 mmol, 1.20 당량), 및 PPh₃ (1.0 g, 3.81 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 87.1 2.4 g (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0954] 화합물 I-87의 합성. 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 87.1 (2.4 g, 2.86 mmol, 1.00 당량), THF (30 mL), 물 (5 mL), 및 TBAF (2.9 g, 11.09 mmol, 4.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물 100 mL의 첨가에 의해 쉐킹하였다. 생성된 용액을 EtOAc 3 x 20 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 제거하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 I-87 370.5 mg (22%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0955] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 601; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.95-1.05 (m, 6H), 2.02-2.18 (m, 1H), 2.49-2.55 (m, 1H), 2.57-2.58 (d, 3H), 2.70-2.75 (t, 3H), 3.32-3.97 (m, 11H), 4.00-4.12 (m, 2H), 4.53-4.57 (m, 1H), 5.12-5.14 (m, 1H), 5.57-5.66 (m, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 8.17 (s, 2H).

[0956] 실시예 88. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-5-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-88의 합성



[0957]

[0958]

화합물 88.2의 합성. 1000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 88.1 (10 g, 49.94 mmol, 1.00 당량), CH_2Cl_2 (300 mL)를 넣었다. 상기에, HCl (g)을 도입하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 오븐 내에서 감압 하에 건조시켜 88.2 6.8 g (100%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0959]

화합물 88.3의 합성. 질소 하의 1 L 3구 둥근 바닥 플라스크에, 1.3 (11.76 g, 46.61 mmol, 1.00 당량), CH_2Cl_2 (450 mL), 및 BTC (5.54 g, 0.40 당량)를 넣었다. 이에 이어서, -15 내지 -20°C 에서 Et_3N (21.21 g, 209.61 mmol, 4.50 당량)을 첨가하였다. 반응물을 물/빙조 내에서 0°C 에서 30분 동안 교반하였다. 화합물 88.2 (6.35 g, 46.49 mmol, 1.00 당량)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하면서 반응하도록 하였다. 반응물을 NH_4Cl (수성)의 첨가에 의해 킨칭하였다. 생성된 용액을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 재결정화시켜 88.3 15 g (85%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0960]

화합물 88.4의 합성. 질소 하의 1 L 3구 둥근 바닥 플라스크에, 88.3 (15 g, 39.64 mmol, 1.00 당량), $t\text{-BuOH}$ (450 mL), Cs_2CO_3 (51.7 g, 158.68 mmol, 4.00 당량), 및 물 (45 mL)을 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 90°C 에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 중에 용해시키고, 용액의 pH를 HCl (1 M)을 첨가하여 3-5로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 오븐 내에서 감압 하에 건조시켜 88.4 12.3 g (93%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0961]

화합물 88.5의 합성. 질소 하의 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 88.4 (3 g, 9.03 mmol, 1.00 당량), NMP (30 mL), DIAD (2.1 g, 10.39 mmol, 1.20 당량), 1.7 (2.6 g, 10.64 mmol, 1.20 당량), 및 PPh_3 (3.55 g, 13.53 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 88.5 1.4 g (28%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0962]

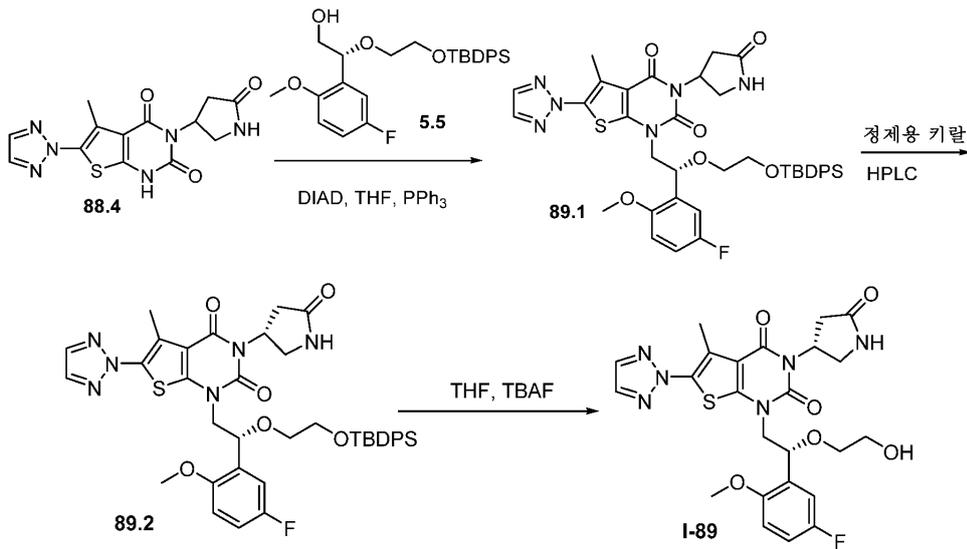
화합물 I-88의 합성. 화합물 88.5를 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-88 300 mg (38%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0963]

LC-MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 559; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.49 (s, 1H), 2.50-2.51 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.29-3.38 (m, 4H), 3.48-3.59 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.95-4.18 (m, 2H), 5.11-5.16 (m, 1H), 5.75-5.80 (m, 1H), 6.98-7.21 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 8.15-8.17 (d, 2H).

[0964]

실시예 89. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-5-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-89의 합성



[0965]

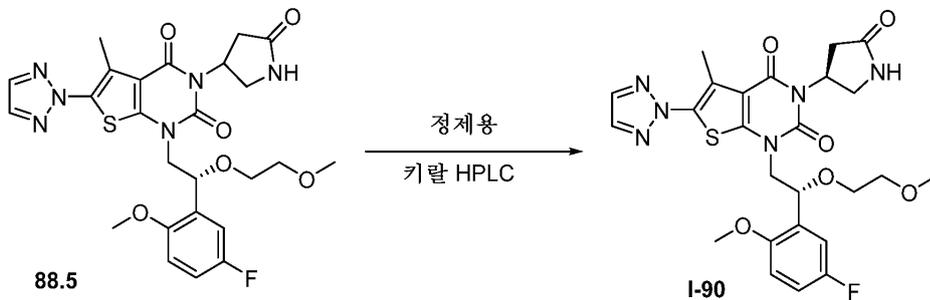
[0966] 화합물 89.1의 합성. 질소 하의 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 88.4 (4 g, 12.04 mmol, 1.00 당량), THF (120 mL), 5.5 (6.77 g, 14.45 mmol, 1.20 당량), 및 DIAD (2.92 g, 1.20 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (4.73 g, 18.03 mmol, 1.50 당량)을 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 89.1 950 mg (10%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0967] 화합물 89.2의 합성. 화합물 89.1을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 89.2 120 mg (70%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0968] 화합물 I-89의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 89.2 (120 mg, 0.15 mmol, 1.00 당량), THF (4 mL), 및 TBAF (160 mg, 0.61 mmol, 4.00 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NaCl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-89 76.1 mg (91%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0969] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 545; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.39-2.49 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.19-3.32 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 4H), 3.55 (t, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.90-4.06 (m, 1H), 4.06-4.24 (m, 1H), 4.55 (t, 1H), 5.15 (t, 1H), 5.64-5.86 (m, 1H), 6.89-7.02 (m, 1H), 7.02-7.19 (m, 1H), 7.19-7.37 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.17 (s, 2H).

[0970] 실시예 90. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-5-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-90의 합성

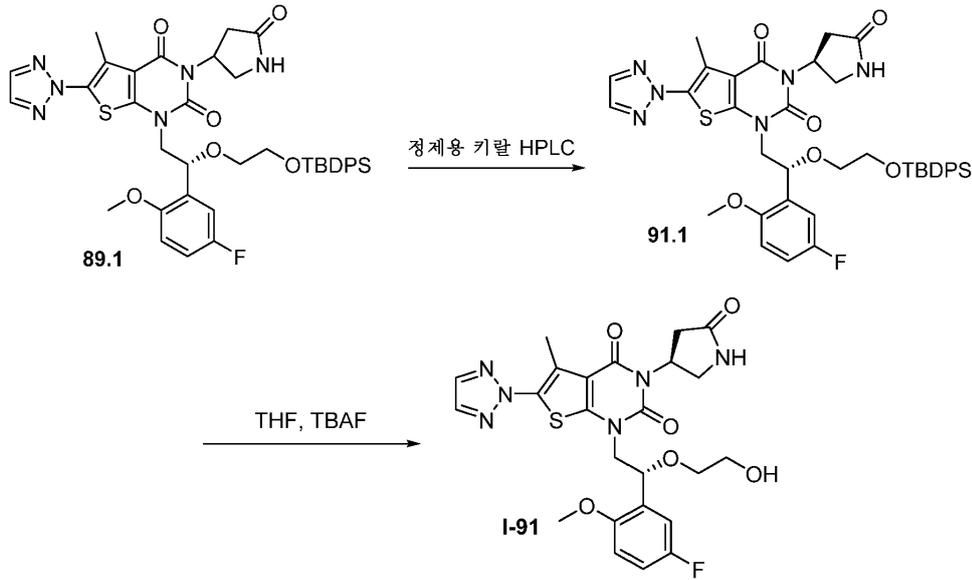


[0971]

[0972] 화합물 88.5 (800 mg)를 키랄 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-90 302 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[0973] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.46 (s, 1H), 2.49-2.51 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.29-3.39 (m, 4H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.96-4.18 (m, 2H), 5.11-5.16 (m, 1H), 5.75-5.80 (m, 1H), 6.98-7.21 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 8.15-8.17 (d, 2H).

[0974] 실시예 91. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-5-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-91의 합성



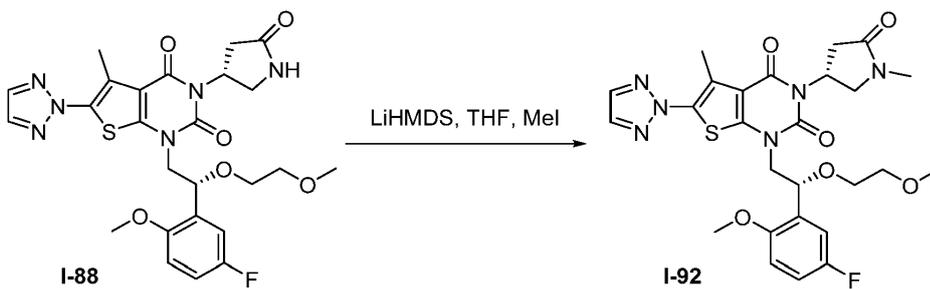
[0975]

[0976] 화합물 91.1의 합성. 화합물 89.1 (340 mg)을 정제용 키랄 HPLC에 의해 정제하여 91.1 120 mg (70%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0977] 화합물 I-91의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 91.1 (120 mg, 0.15 mmol, 1.00 당량), THF (4 mL), 및 TBAF (160 mg, 0.61 mmol, 4.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NaCl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-91 75.8 mg (91%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0978] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 545; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.41-2.49 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.32-3.62 (m, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.90-4.27 (m, 2H), 4.53 (t, 1H), 5.15 (t, 1H), 5.59-5.99 (m, 1H), 6.88-7.20 (m, 2H), 7.20-7.36 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.17 (s, 2H).

[0979] 실시예 92. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-92의 합성



[0980]

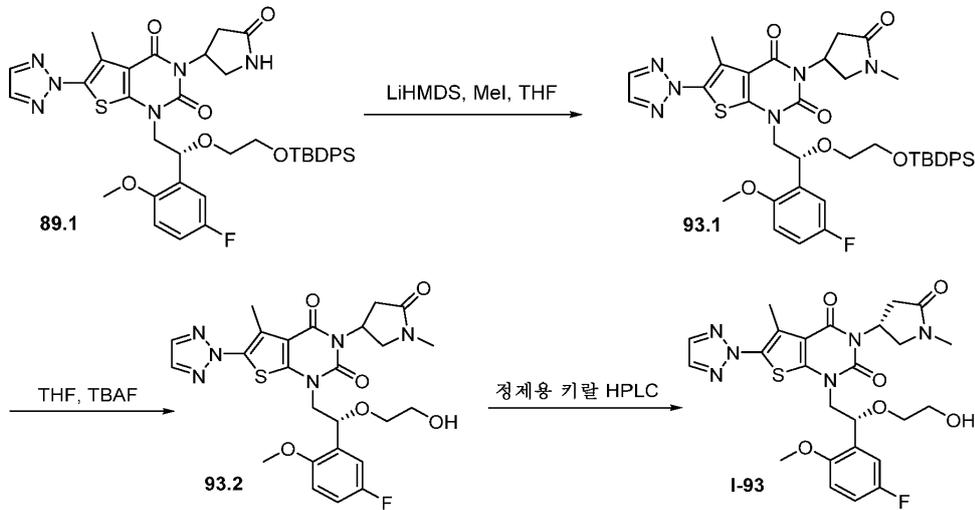
[0981] 질소 하의 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 89.1 (200 mg, 0.36 mmol, 1.00 당량) 및 THF (4 mL)를 넣었다. 이에 이어서, LiHMDS (597.49 mg, 1M, 2.00 당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. MeI (203 mg, 4.00 당량)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-92 119.4 mg (58%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0982] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573, [M+Na]⁺ 595; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.54-2.63 (m, 5H), 2.74 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.32-3.37 (m, 3H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.52-3.69 (m, 1H), 3.74

(d, 3H), 3.96-3.97 (m, 1H), 4.01-4.20 (m, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 5.68-5.72 (m, 1H), 6.98-7.09 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H) 8.17-8.18 (d, 2H).

[0983]

실시예 93. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-93의 합성



[0984]

[0985]

화합물 93.1의 합성. 질소 하의 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 89.1 (600 mg, 0.77 mmol, 1.00 당량), THF (20 mL), 및 LiHMDS (1.53 mL, 2.00 당량, 1M)를 넣었다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. MeI (435.8 mg, 4.00 당량)를 상기 반응물에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하면서 반응하도록 하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 93.2 330 mg (54%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0986]

화합물 93.2의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 93.1 (330 mg, 0.41 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), 및 TBAF (650 mg, 2.49 mmol, 5.00 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NaCl (수성)의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 93.2 200 mg (86%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0987]

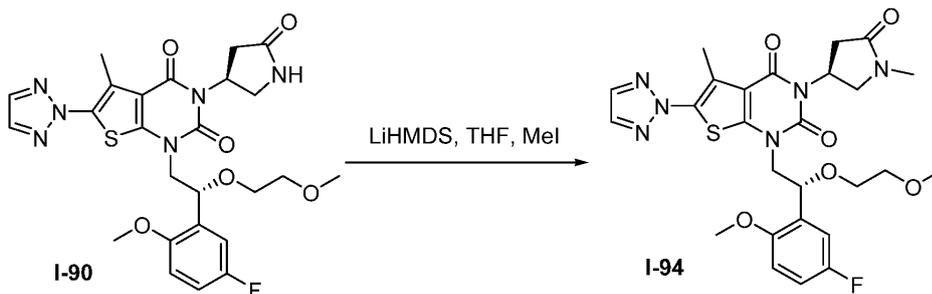
화합물 I-93의 합성. 화합물 93.2를 키랄 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-93 81.2 mg (41%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0988]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.40-2.50 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.39-3.50 (m, 3H), 3.59-3.70 (t, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.83-4.10 (m, 1H), 3.83-4.10 (m, 1H), 4.55 (t, 1H), 5.14 (t, 1H), 5.50-5.81 (m, 1H), 6.85-7.04 (m, 1H), 7.04-7.17 (m, 1H), 7.17-7.36 (m, 1H), 8.18 (s, 2H).

[0989]

실시예 94. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-94의 합성



[0990]

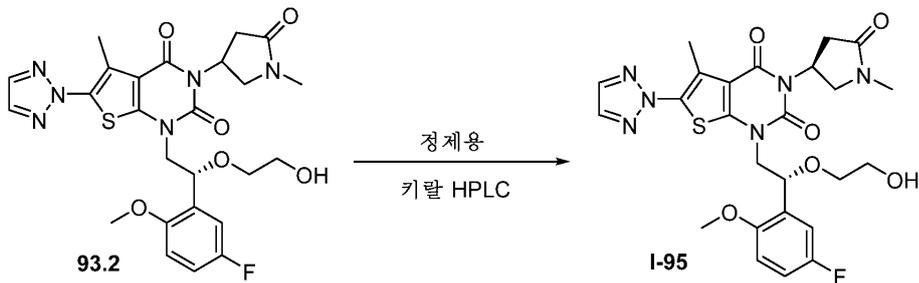
[0991]

질소 하의 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, I-90 (200 mg, 0.36 mmol, 1.00 당량) 및 THF (4 mL)를 넣었다.

이에 이어서, LiHMDS (597.49 mg, 1M, 2.00 당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. MeI (203 mg, 4.00 당량)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-94 111.4 mg (54%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0992] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573, [M+Na]⁺ 595; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.46-2.49 (m, 1H), 2.50-2.51 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.33-3.37 (m, 3H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.52-3.72 (m, 4H), 3.96-4.0 (m, 1H), 4.01-4.20 (m, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 5.68-5.72 (m, 1H), 6.98-7.06 (m, 1H), 7.10-7.21 (m, 2H), 8.17-8.18 (d, 2H).

[0993] 실시예 95. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-95의 합성

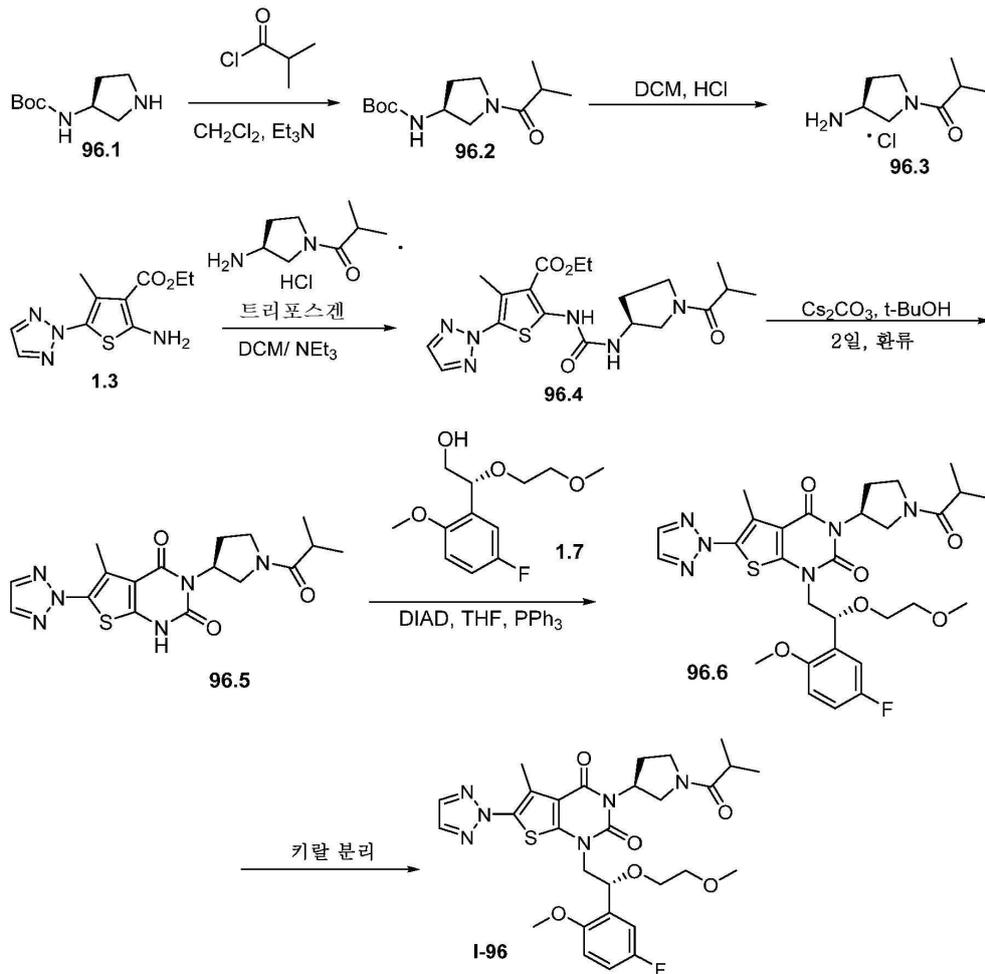


[0994]

[0995] 화합물 93.2 (200 mg)를 정제용 키랄 HPLC에 의해 정제하여 I-95 87.3 mg (44%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0996] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.51-2.53 (m, 1H), 2.54-2.63 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 3.26-3.32 (m, 2H), 3.36-3.49 (m, 3H), 3.59-3.77 (m, 4H), 3.88-4.09 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 1H), 4.55-4.57 (t, 1H), 5.13-5.16 (t, 1H), 5.56-5.83 (m, 1H), 6.80-7.04 (m, 1H), 7.04-7.17 (m, 1H), 7.17-7.35 (m, 1H), 8.18 (s, 2H).

[0997] 실시예 96. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-3-((S)-1-이소부틸릴피롤리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-96의 합성



[0998]

[0999]

화합물 96.2의 합성. 질소 하의 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 96.1 (3.1 g, 16.64 mmol, 1.00 당량), CH₂Cl₂ (30 mL), Et₃N (3.3 g, 32.61 mmol, 2.00 당량), 및 2-메틸프로파노일 클로라이드 (1.75 g, 16.42 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 10시간 동안 교반하고, NH₄Cl (수성) 50 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 CH₂Cl₂로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 96.2 4.4 g (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1000]

화합물 96.3의 합성. 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 96.2 (4.4 g, 17.16 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 이에 이어서, CH₂Cl₂ (50 mL)를 첨가하였다. HCl (기체)를 상기 용액에 도입하였다. 생성된 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켜 96.3 3.8 g (조 물질)을 고체로서 수득하였다.

[1001]

화합물 96.4의 합성. 질소 하의 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 1.3 (5 g, 19.82 mmol, 1.00 당량), CH₂Cl₂ (60 mL), 및 BTC (2.35 g, 0.40 당량)를 넣었다. 이에 이어서, -15 내지 -20℃에서 Et₃N (21.2 g, 209.61 mmol, 4.50 당량)을 첨가하였다. 반응물을 물/빙조 내에서 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 화합물 96.3 (3.8 g, 19.72 mmol, 1.00 당량)을 상기 반응물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, NH₄Cl (수성) 100 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 재결정화시켜 96.4 4.9 g (57%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1002]

화합물 96.5의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 96.4 (2.9 g, 6.67 mmol, 1.00 당량), tert-부탄올 (50 mL), 및 Cs₂CO₃ (8.6 g, 26.39 mmol, 4.00 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 용액의 pH를 HCl (2 M)을 첨가하여 3으로 조정하였다. 이와 같이 하여 96.5 2 g (77%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1003]

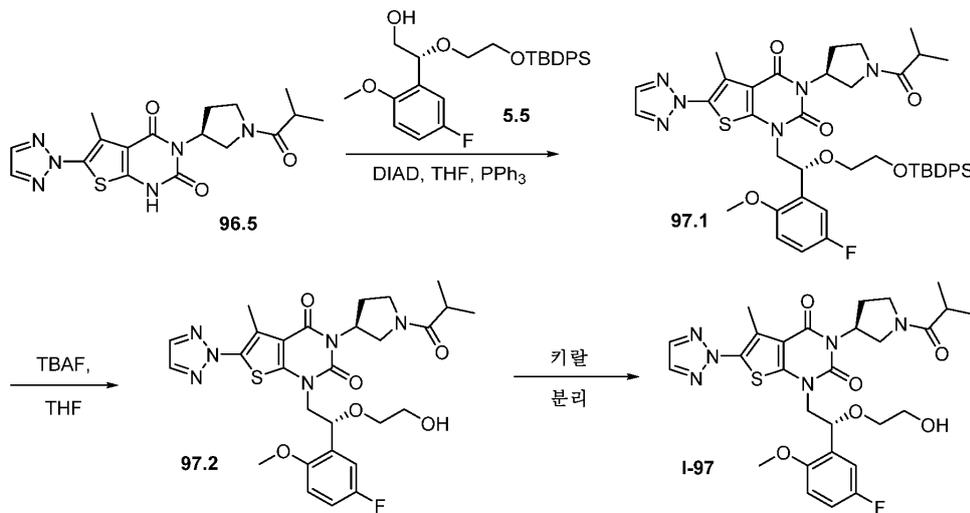
화합물 96.6의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 96.5 (1 g, 2.57 mmol, 1.00 당량), THF (10 mL), 1.7 (750 mg, 3.07 mmol, 1.20 당량), DIAD (620 mg, 3.07 mmol, 1.20

당량), 및 PPh₃ (1.014 g, 3.87 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 96.6 420 mg (27%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1004] 화합물 I-96의 합성. 조 96.6 420 mg (de: 93%)을 키랄-정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-96 328.5 g (78%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1005] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 615, [M+Na]⁺ 637; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.98-1.04 (m, 6H), 2.01-2.21 (m, 1H), 2.20-2.38 (m, 1H), 2.54-2.57 (m, 3H), 2.69-2.73 (m, 1H), 3.10-3.12 (d, 3H), 3.32-3.40 (m, 3H), 3.48-3.65 (m, 3H), 3.67-3.81 (m, 5H), 3.98-4.21 (m, 2H), 5.11-5.16 (m, 1H), 5.56-5.65 (m, 1H), 6.93-7.03 (m, 1H), 7.13-7.25 (m, 2H), 8.18-8.19 (d, 2H).

[1006] 실시예 97. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-3-((S)-1-이소부틸피롤리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-97의 합성



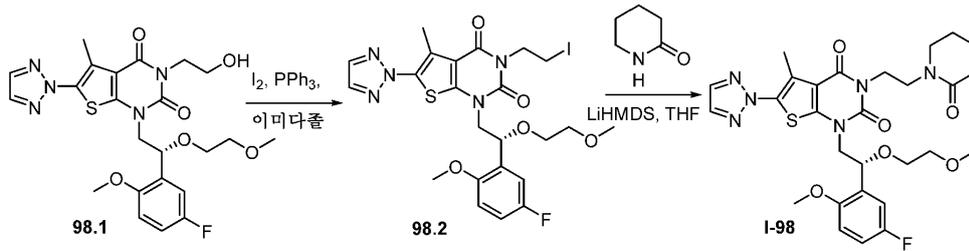
[1007] 화합물 97.1의 합성. 질소 하의 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 96.5 (1 g, 2.57 mmol, 1.00 당량), THF (15 mL), 5.5 (1.45 g, 3.09 mmol, 1.20 당량), DIAD (620 mg, 3.07 mmol, 1.20 당량), 및 PPh₃ (1 g, 3.81 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 97.1 2.4 g (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1009] 화합물 97.2의 합성. 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 97.1 (2.4 g, 2.86 mmol, 1.00 당량), THF (20 mL), 물 (5 mL), 및 TBAF (2.9 g, 11.09 mmol, 4.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물 100 mL의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 생성된 용액을 EtOAc 3 x 20 mL로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 조 생성물을 실리카 칼럼에 의해 정제하여 97.2 400 mg (23%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1010] 화합물 I-97의 합성. 화합물 97.2 (400 mg, de: 93%)를 키랄-정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-97 373.7 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[1011] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 601; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.98-1.04 (m, 6H), 1.98-2.18 (m, 1H), 2.20-2.38 (m, 1H), 2.54-2.57 (m, 3H), 2.69-2.73 (t, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.36-3.40 (m, 3H), 3.58-3.65 (d, 1H), 3.65-3.81 (m, 5H), 3.98-4.13 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 4.52-4.58 (m, 1H), 5.11-5.16 (m, 1H), 5.56-5.65 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.11-7.23 (m, 1H), 8.16-8.17 (d, 2H).

[1012] 실시예 98. (R)-1-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-(2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-98의 합성



[1013]

[1014]

화합물 98.2의 합성. 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 98.1 (500 mg, 0.96 mmol, 1.00 당량), THF (20 mL), 이미다졸 (78 mg), PPh₃ (377 mg, 1.44 mmol, 1.49 당량), 및 I₂ (291 mg)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 Na₂SO₃ (수성) 20 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 20 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 98.2 520 mg (86%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1015]

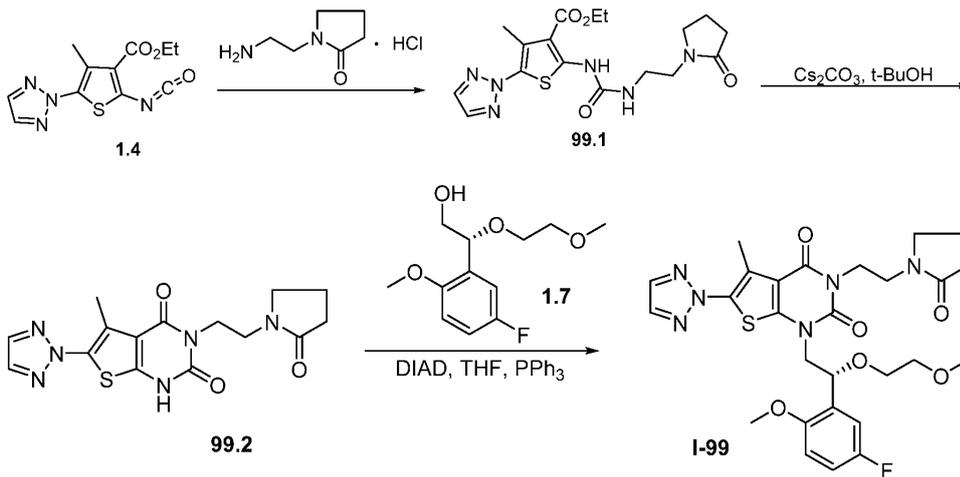
화합물 I-98의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 피페리딘-2-온 (157 mg, 1.58 mmol, 1.99 당량), 및 THF (20 mL)를 넣었다. 이에 이어서, LiHMDS (1.32 g, 1.58 mmol, 1.99 당량, 1M)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 화합물 98.2 (500 mg, 0.79 mmol, 1.00 당량)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 10 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-98 23.2 mg (5%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1016]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 601; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.57-1.66 (m, 4H), 2.08-2.10 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.26-3.29 (m, 2H), 3.30-3.39 (m, 3H), 3.45-3.56 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 3H), 5.11-5.13 (t, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 8.18 (s, 2H).

[1017]

실시예 99.
(R)-1-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-(2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티오펜-3-카르복실레이트, I-99의 합성



[1018]

[1019]

화합물 99.1의 합성. 질소 하의 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 2-아미노-4-메틸-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티오펜-3-카르복실레이트 (1.53 g, 6.06 mmol, 1.00 당량), CH₂Cl₂ (30 mL), 및 트리포스겐 (720 mg, 2.42 mmol, 0.40 당량)을 넣었다. Et₃N (2.46 g, 4.00 당량)을 -15°C에서 신속하게 상기 플라스크에 첨가하였다. 생성된 용액을 -15°C에서 15분 동안 교반하여 계내 1.4를 제공하였다. 1.4의 용액에 1-(2-아미노에틸)-2-옥소피롤리딘-3-일 히드록로라이드 (1 g, 6.11 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하면서 반응하도록 하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성) 50 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 재결정화시켜 99.1 1.43 g (58%)을 황색 고체로서 수득하였

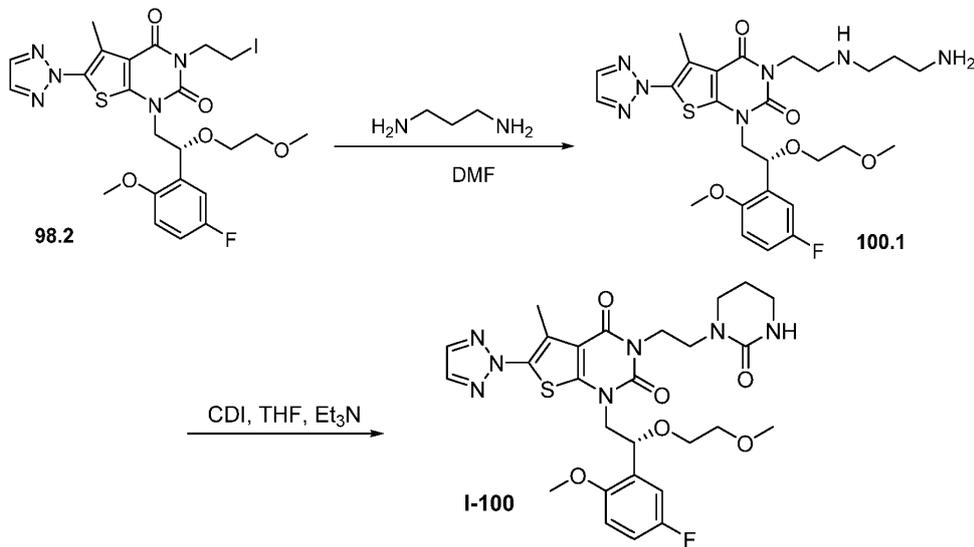
다.

[1020] 화합물 99.2의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 99.1 (1.43 g, 3.52 mmol, 1.00 당량), t-부탄올 (150 mL), 및 Cs₂CO₃ (4.6 g, 14.12 mmol, 4.00 당량)을 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 용액의 pH를 염화수소를 첨가하여 3-4로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 99.2 1.25 g (99%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[1021] 화합물 I-99의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 99.2 (300 mg, 0.83 mmol, 1.00 당량), THF (10 mL), 1.7 (244 mg, 1.00 mmol, 1.20 당량), DIAD (336.67 mg, 1.66 mmol, 2.00 당량), 및 PPh₃ (436.67 mg, 1.66 mmol, 2.00 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 실리카 겔 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-99 110.4 mg (23%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1022] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.87-1.92 (m, 2H), 2.08-2.13 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.268-3.299 (m, 2H), 3.32-3.51 (m, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.99-4.09 (m, 4H), 5.08-5.12 (t, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 8.17 (s, 2H).

[1023] 실시예 100. (R)-1-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-(2-(2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)에틸)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-100의 합성



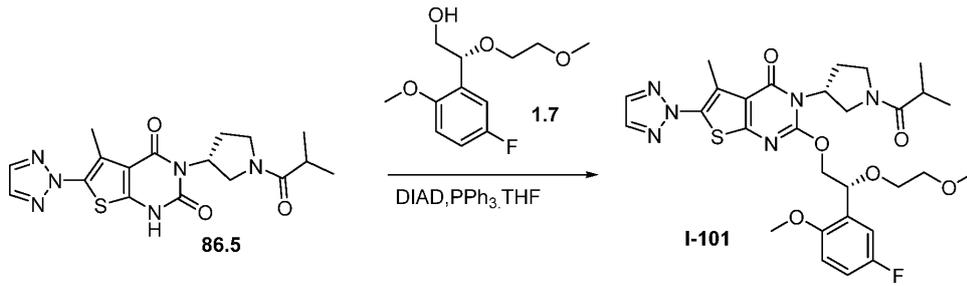
[1024]

[1025] 화합물 100.1의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 98.2 (500 mg, 0.79 mmol, 1.00 당량), DMF (20 mL), 및 프로판-1,3-디아민 (588 mg, 7.93 mmol, 9.99 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 물 50 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 50 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 100.1 280 mg (61%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1026] 화합물 I-100의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 100.1 (280 mg, 0.49 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), Et₃N (147 mg, 1.45 mmol, 2.99 당량), 및 CDI (236 mg, 1.46 mmol, 2.99 당량)를 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 60°C에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 I-100 184.3 mg (63%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1027] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 602; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.79-1.81 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.07 (s, 5H), 3.25-3.31 (m, 3H), 3.34-3.51 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.96-4.12 (m, 4H), 5.11-5.14 (t, 3H), 6.07 (s, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 8.18 (s, 2H).

[1028] 실시예 101. 2-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에톡시)-3-((R)-1-이소부틸릴피롤리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온, I-101의 합성

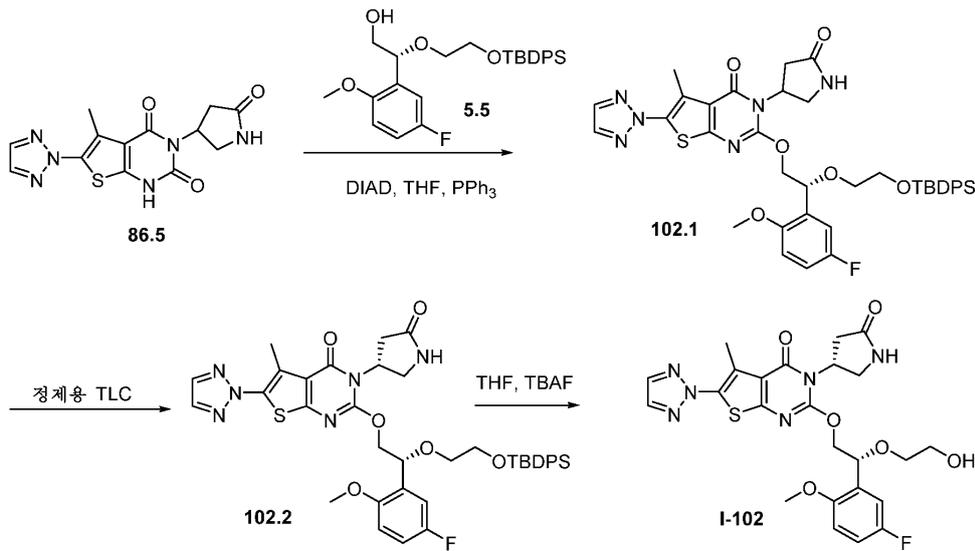


[1029]

[1030] 질소 하의 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 86.5 (1 g, 2.57 mmol, 1.00 당량), THF (10 mL), 1.7 (750 mg, 3.07 mmol, 1.20 당량), DIAD (620 mg, 3.07 mmol, 1.20 당량), 및 PPh₃ (1.014 mg, 1.50 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-101 591.5 mg (41%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1031] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 615, [M+Na]⁺ 637; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.99-1.09 (m, 6H), 2.01-2.19 (m, 1H), 2.20-2.38 (m, 1H), 2.63-2.66 (m, 4H), 3.21-3.22 (d, 3H), 3.42-3.50 (m, 4H), 3.51-3.92 (m, 7H), 4.46-4.52 (m, 2H), 5.03-5.06 (m, 1H), 5.65-5.85 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 8.15-8.17 (d, 2H).

[1032] 실시예 102. 2-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에톡시)-5-메틸-3-((R)-5-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온, I-102의 합성



[1033]

[1034] 화합물 102.1의 합성. 질소 하의 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 86.5 (4 g, 12.04 mmol, 1.00 당량), THF (120 mL), 5.5 (6.77 g, 14.45 mmol, 1.20 당량), DIAD (2.92 g, 14.44 mmol, 1.20 당량), 및 PPh₃ (4.73 g, 18.03 mmol, 1.50 당량)을 채웠다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 102.1 2 g (21%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1035] 화합물 102.2의 합성. 화합물 102.1 (2 g)을 정제용 TLC에 의해 정제하여 102.2 847.3 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

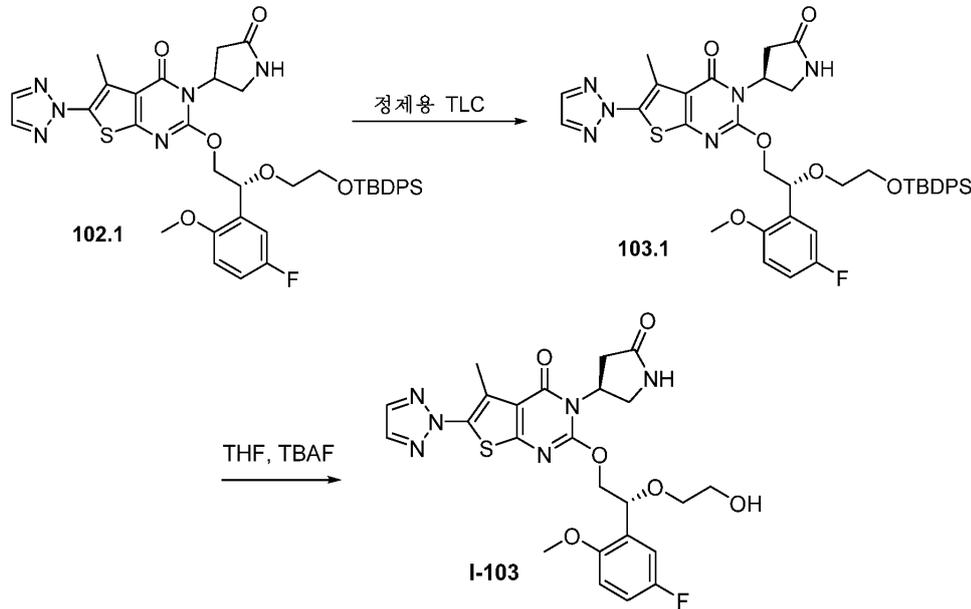
[1036] 화합물 I-102의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 102.2 (400 mg, 0.51 mmol, 1.00 당량), THF (8 mL), TBAF (400 mg, 1.53 mmol, 3.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 3 x 10 mL로 세척하였다. 잔류물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-102 247 mg (89%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1037] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 545; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.48-2.72 (m, 5H), 3.30-3.38 (m, 1H), 3.44-

3.64 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 4.38-4.44 (m, 2H), 4.86-4.89 (t, 1H), 5.05-5.08 (m, 1H), 5.89-5.92 (m, 1H), 7.04-7.15 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.15 (s, 2H).

[1038]

실시예 103. 2-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에톡시)-5-메틸-3-((S)-5-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온, I-103의 합성



[1039]

[1040]

화합물 103.1의 합성. 화합물 102.1 (2 g)을 정제용 TLC에 의해 정제하여 103.1 850.5 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[1041]

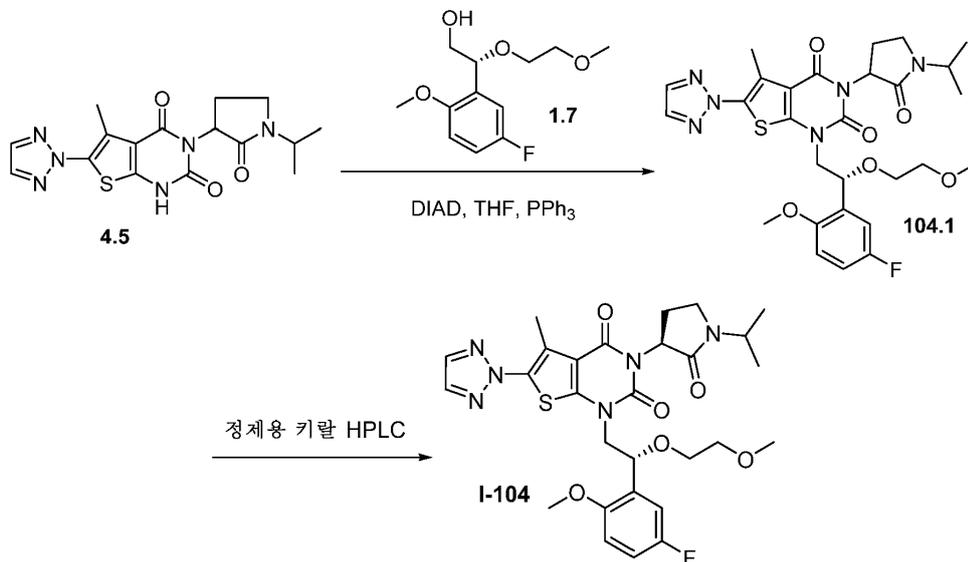
화합물 I-103의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 103.1 (400 mg, 0.51 mmol, 1.00 당량), THF (8 mL), 및 TBAF (400 mg, 1.53 mmol, 3.00 당량)를 채웠다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 H₂O 3 x 10 mL로 세척하였다. 잔류물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-103 234.9 mg (84%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1042]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 545; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.49-2.63 (m, 5H), 3.31-3.50 (m, 1H), 3.54-3.58 (m, 6H), 3.82 (s, 3H), 4.43-4.52 (m, 2H), 4.65-4.69 (t, 1H), 5.06-5.07 (m, 1H), 5.87-5.89 (m, 1H), 7.04-7.18 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.15 (s, 2H).

[1043]

실시예 104. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-3-((S)-1-이소프로필-2-옥소피롤리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-104의 합성



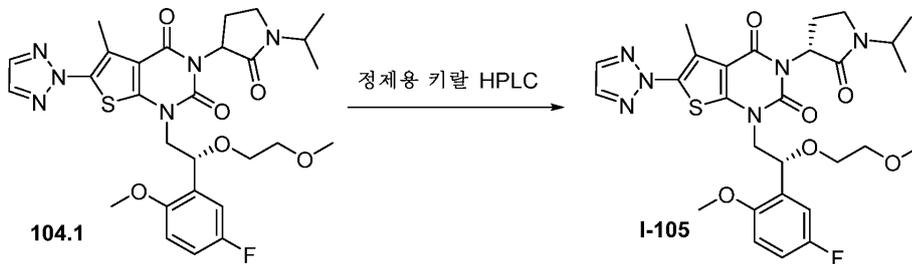
[1044]

[1045] 화합물 104.1의 합성. 질소 하의 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 4.5 (1 g, 2.67 mmol, 1.00 당량), THF (15 mL), 1.7 (780 mg, 3.19 mmol, 1.20 당량), 및 DIAD (650 mg, 3.21 mmol, 1.20 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (1.05 g, 4.00 mmol, 1.50 당량)을 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 104.1 720 mg (45%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1046] 화합물 I-104의 합성. 화합물 104.1 (200 mg)을 정제용 키랄 크로마토그래피에 의해 정제하여 I-104 100.7 mg (50%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1047] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 601; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.03-1.21 (m, 6H), 2.00-2.40 (m, 2H), 2.55-2.68 (d, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.33-3.41 (m, 4H), 3.41-3.58 (m, 2H), 3.65-3.85 (d, 3H), 3.97-4.28 (m, 3H), 4.95-5.28 (m, 1H), 5.28-5.66 (m, 1H), 6.89-7.07 (m, 1H), 7.08-7.19 (m, 1H), 7.19-7.30 (m, 1H), 8.18 (s, 2H).

[1048] 실시예 105. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-3-((R)-1-이소프로필-2-옥소피롤리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-105의 합성

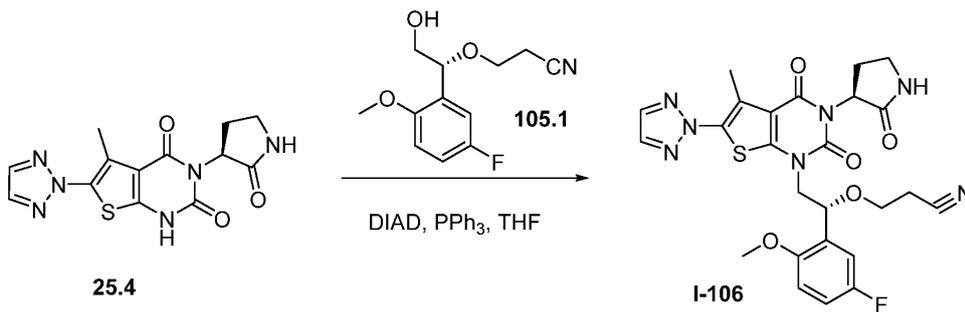


[1049]

[1050] I-105를 104.1의 키랄 분리에 의해 38% 수율로 제조하였다.

[1051] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 601; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.05-1.19 (m, 6H), 2.02-2.41 (m, 2H), 2.55-2.69 (d, 3H), 2.97-3.18 (d, 3H), 3.33-3.57 (m, 6H), 3.65-3.83 (d, 3H), 3.89-4.09 (m, 1H), 4.10-4.32 (m, 2H), 4.99-5.28 (m, 1H), 5.28-5.64 (m, 1H), 6.89-7.08 (m, 1H), 7.09-7.35 (m, 2H), 8.03-8.31 (d, 2H).

[1052] 실시예 106. 3-((R)-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(5-메틸-2,4-디옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-1(2H)-일)에톡시)프로판니트릴, I-106의 합성



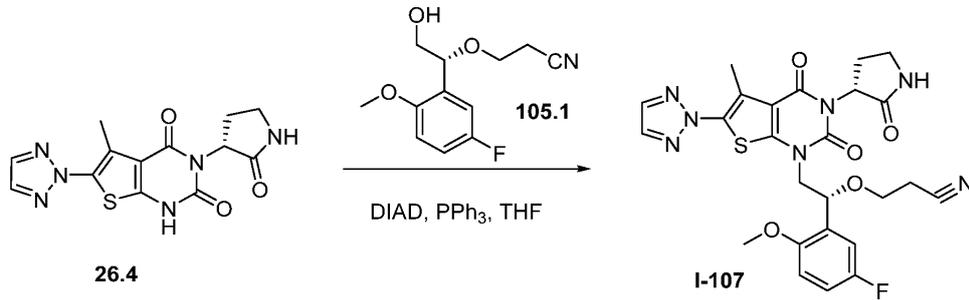
[1053]

[1054] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 25.4 (500 mg, 1.50 mmol, 1.00 당량), THF (15 mL), 105.1 (259 mg, 1.08 mmol, 0.72 당량), PPh₃ (591 mg, 2.25 mmol, 1.50 당량), 및 DIAD (436 mg, 2.16 mmol, 1.43 당량)를 채웠다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-106 270 mg (32%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1055] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 554; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.29-2.38 (m, 2H), 2.55-2.61 (d, 3H), 2.67-2.69 (m, 2H), 3.31-3.38 (m, 2H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.75-3.79 (d, 3H), 3.97-4.33 (m, 2H), 5.13-5.20 (m, 1H), 5.29-5.51 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.80-7.83 (d,

1H), 8.17-8.20 (d, 2H).

[1056] 실시예 107. 3-((R)-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(5-메틸-2,4-디옥소-3-((R)-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-1(2H)-일)에톡시)프로판니트릴, I-107의 합성

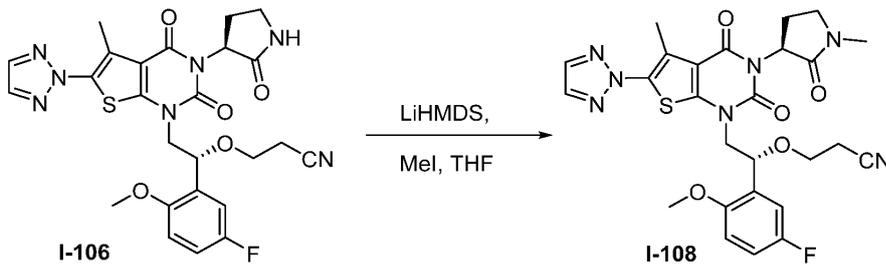


[1057]

[1058] I-107을 실시예 106에 기재된 바와 동등한 절차를 사용하여 26.4 및 105.1로부터 33% 수율로 제조하였다.

[1059] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 554; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.25-2.35 (m, 2H), 2.56-2.61 (d, 3H), 2.67-2.74 (m, 2H), 3.29-3.38 (m, 2H), 3.46-3.55 (m, 2H), 3.75-3.79 (d, 3H), 4.01-4.32 (m, 2H), 5.13-5.20 (m, 1H), 5.27-5.51 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.81-7.84 (d, 1H), 8.17-8.20 (d, 2H).

[1060] 실시예 108. 3-((R)-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-2,4-디옥소-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-3,4-디히드로-티에노[2,3-d]피리미딘-1(2H)-일)에톡시)프로판니트릴, I-108의 합성

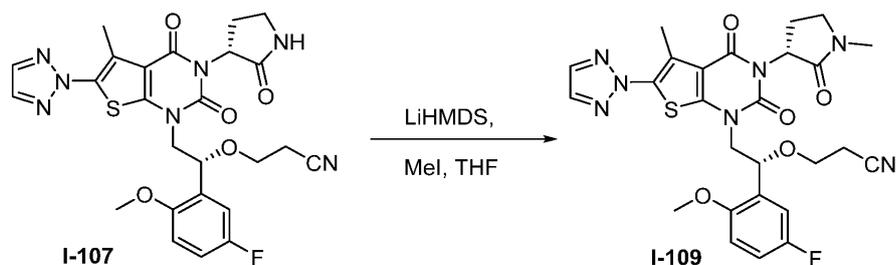


[1061]

[1062] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (5 mL) 중 I-106 (150 mg, 0.27 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, LiHMDS (0.32mL, 0.32 mmol, 1.20 당량, 1M)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. MeI (191 mg, 1.35 mmol, 5.00 당량)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, NH₄Cl (수성) 5 mL의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 생성된 용액을 EtOAc 10 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 I-107 59.34 mg (39%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1063] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 568; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.22-2.33 (m, 2H), 2.55-2.61 (d, 3H), 2.67-2.69 (m, 2H), 2.77-2.79 (d, 3H), 3.31-3.55 (m, 4H), 3.75-3.79 (d, 3H), 3.90-3.95 (m, 0.5H), 4.11-4.13 (m, 1H), 4.21-4.32 (m, 0.5H), 5.12-5.20 (m, 1H), 5.37-5.58 (m, 1H), 6.92-7.05 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 2H), 8.17-8.20 (d, 2H)

[1064] 실시예 109. 3-((R)-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-2,4-디옥소-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-3,4-디히드로-티에노[2,3-d]피리미딘-1(2H)-일)에톡시)프로판니트릴, I-109의 합성



[1065]

[1066]

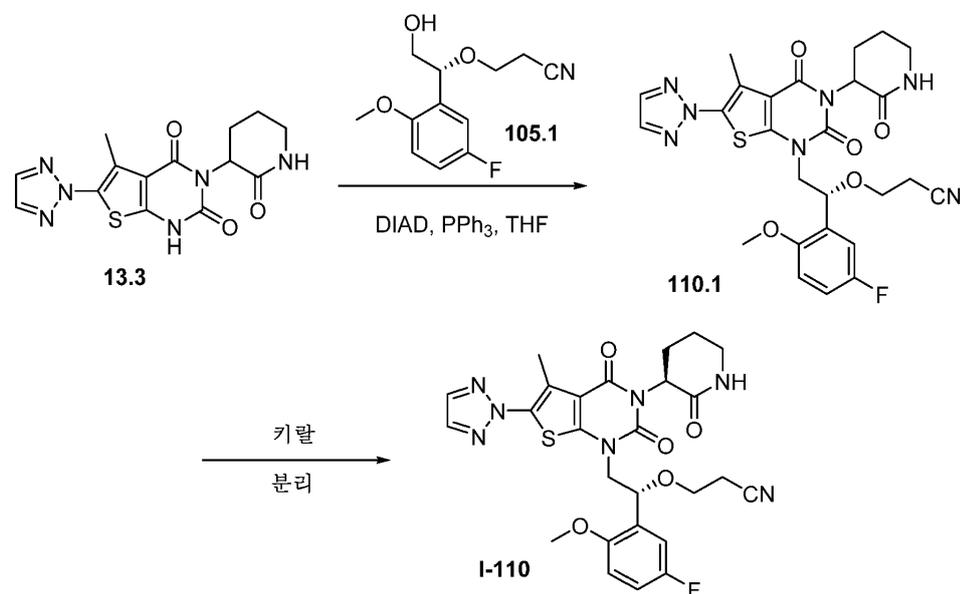
I-109를 실시예 108에 기재된 바와 동일한 절차를 사용하여 I-107로부터 제조하였다.

[1067]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 568; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.14-2.33 (m, 2H), 2.55-2.61 (d, 3H), 2.68-2.69 (m, 2H), 2.77-2.79 (d, 3H), 3.32-3.52 (m, 4H), 3.76-3.78 (d, 3H), 3.95-4.04 (m, 1H), 4.10-4.21 (m, 1H), 5.11-5.19 (m, 1H), 5.33-5.58 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 8.17-8.20 (d, 2H).

[1068]

실시예 110. 3-((R)-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(5-메틸-2,4-디옥소-3-((S)-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-1(2H)-일)에톡시)프로판itr릴, I-110의 합성



[1069]

[1070]

화합물 110.1의 합성. 질소 하의 50 mL 3구 플라스크에, 13.3 (2 g, 5.77 mmol, 1.00 당량), 105.1 (1.65 g, 6.90 mmol, 1.20 당량), DIAD (1.4 g, 6.92 mmol, 1.20 당량), PPh₃ (2.27 g, 8.65 mmol, 1.50 당량), 및 THF (20 mL)를 넣었다. 반응물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 110.1 1 g (31%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1071]

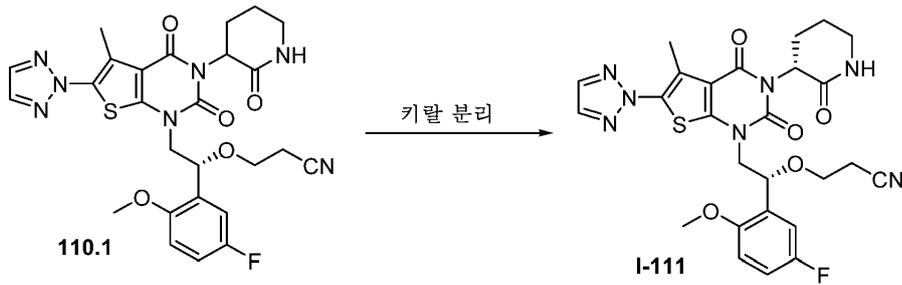
화합물 I-110의 합성. 화합물 110.1 (1.0 g)을 키랄-정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-110 260 mg (26%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1072]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 568; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.75-1.93 (m, 3H), 2.06-2.28 (m, 1H), 2.51-2.67 (m, 5H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.43-3.56 (m, 2H), 3.74-3.78 (m, 3H), 3.91-4.21 (m, 2H), 5.11-5.29 (m, 2H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.11-7.28 (m, 2H), 7.64-7.69 (d, 1H), 8.17-8.18 (d, 2H).

[1073]

실시예 111. 3-((R)-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(5-메틸-2,4-디옥소-3-((R)-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-1(2H)-일)에톡시)프로판itr릴, I-111의 합성



[1074]

[1075]

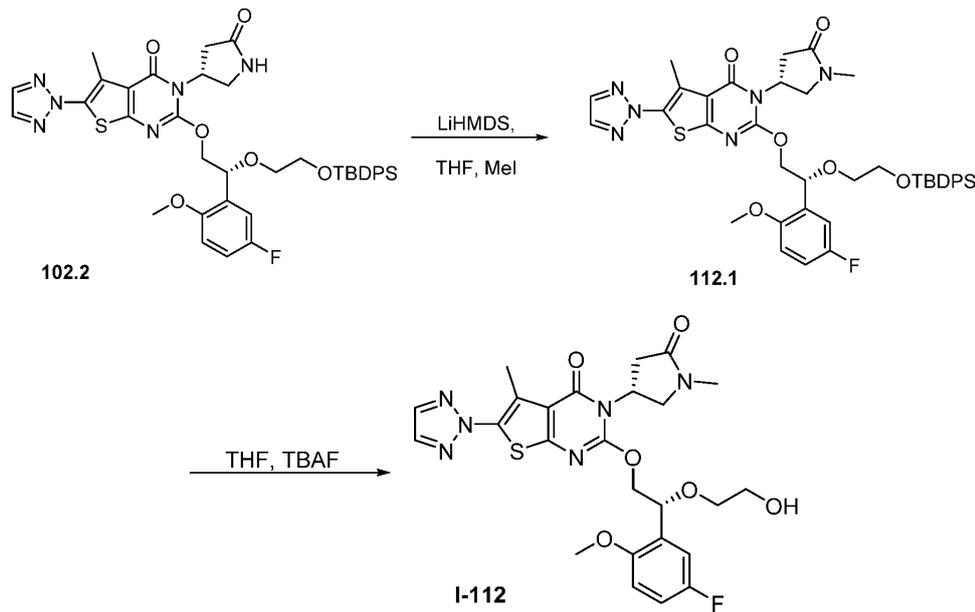
I-111을 110.1의 키랄 분리에 의해 50% 수율로 제조하였다.

[1076]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 568; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.75-2.31 (m, 4H), 2.51-2.73 (m, 5H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.43-3.56 (m, 2H), 3.75-3.76 (m, 3H), 3.91-4.21 (m, 2H), 5.01-5.39 (m, 2H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.11-7.26 (m, 2H), 7.65-7.69 (d, 1H), 8.17-8.18 (d, 2H).

[1077]

실시예 112. 2-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에톡시)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온, I-112의 합성



[1078]

[1079]

화합물 112.1의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 102.2 (450 mg, 0.57 mmol, 1.00 당량), 옥솔란 (8 mL), 및 LiHMDS (960 mg, 5.74 mmol, 2.00 당량)를 넣었다. 반응물을 30분 동안 교반하고, 이어서 아이오도메탄 (326.4 mg, 2.30 mmol, 4.00 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 생성된 용액을 EtOAc 20 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 112.1 355 mg (78%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1080]

화합물 I-112의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 112.1 (355 mg, 0.45 mmol, 1.00 당량), THF (8 mL), 및 TBAF (400 mg, 1.53 mmol, 3.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 H₂O 3 x 10 mL로 세척하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-112 183.3 mg (74%)을 백색 고체로서 수득하였다.

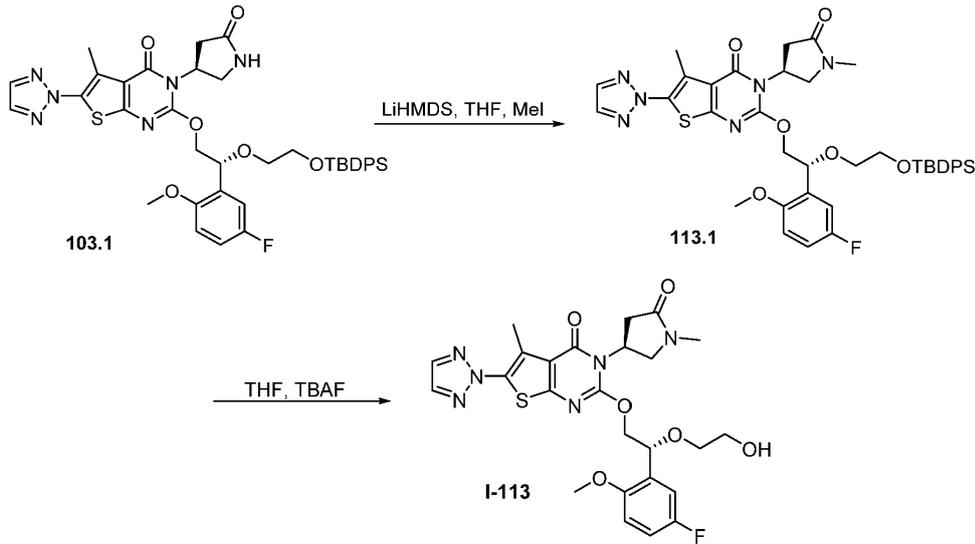
[1081]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.50-2.52 (m, 4H), 2.61-2.63 (m, 1H), 2.70-2.77 (m, 3H), 3.33-3.56 (m, 5H), 3.64-3.71 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.49-4.55 (m, 2H), 4.71-4.75 (t, 1H), 5.04-5.07 (m, 1H), 5.77-5.81 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 8.16 (s, 2H).

[1082]

실시예 113. 2-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에톡시)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-5-옥소

피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온, I-113의 합성



[1083]

[1084] 화합물 113.1의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 103.1 (450 mg, 0.57 mmol, 1.00 당량), THF (8 mL) 및 LiHMDS (960 mg, 5.74 mmol, 2.00 당량)를 채웠다. 반응물을 30분 동안 교반하고, 이어서 MeI (326.4 g, 4.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, NH₄Cl (수정) 10 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응물을 EtOAc 10 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 113.1 338.3 mg (73%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1085]

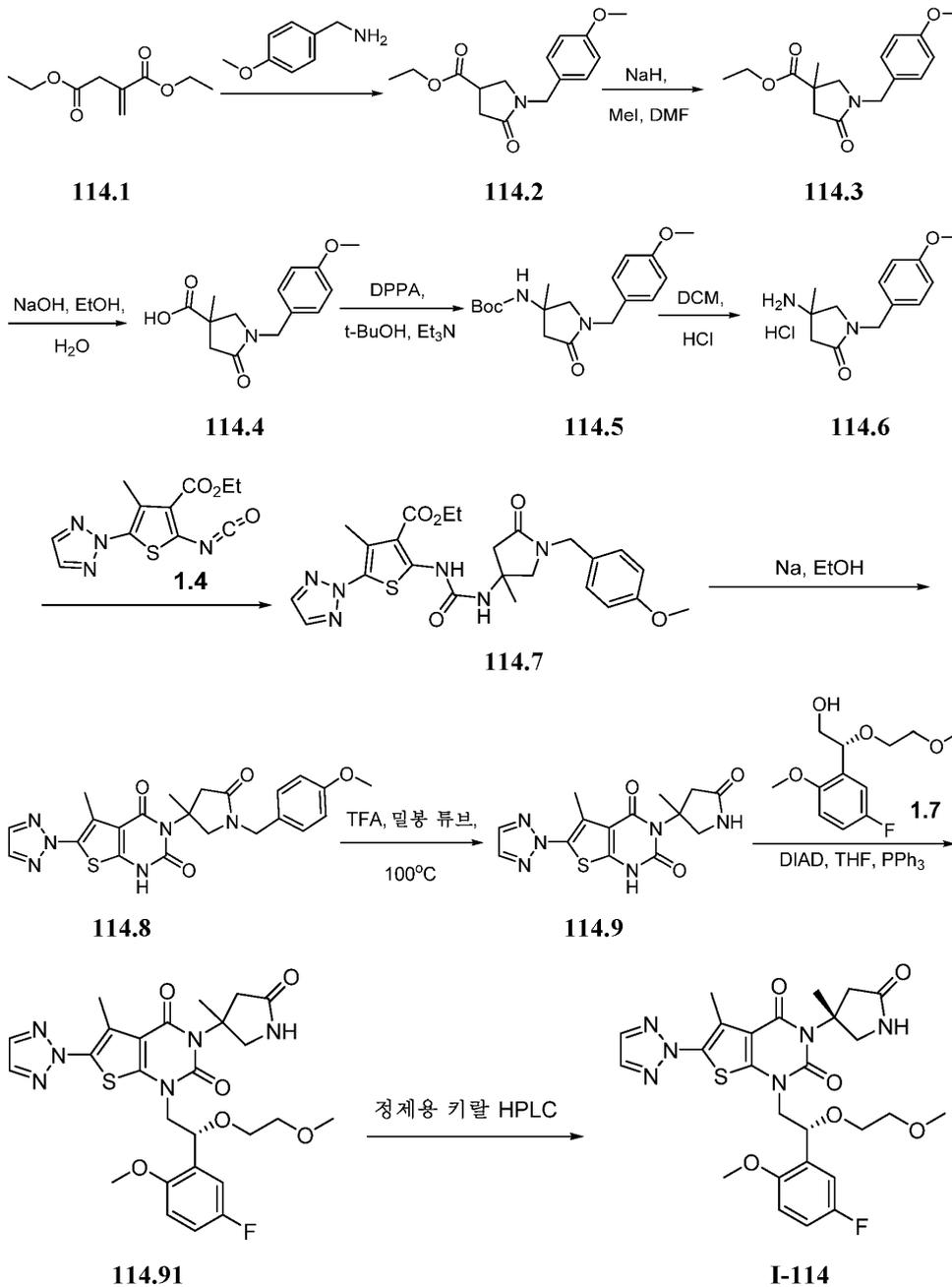
화합물 I-113의 합성. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 113.1 (333 mg, 0.42 mmol, 1.00 당량), THF (8 mL), 및 TBAF (400 mg, 1.53 mmol, 3.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 3 x 10 mL로 세척하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-113 151.2 mg (65%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1086]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.62-2.70 (m, 5H), 2.83 (s, 3H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.46-3.58 (m, 4H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.34-4.37 (m, 1H), 4.53-4.65 (m, 2H), 5.01-5.03 (m, 1H), 5.87-5.89 (m, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 8.15 (s, 2H).

[1087]

실시예 114. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-3-메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-114의 합성



[1088]

[1089]

화합물 114.2의 합성. 500-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 114.1 (50 g, 268.52 mmol, 1.00 당량), MeOH (250 mL), 및 (4-메톡시페닐)메탄아민 (37 g, 269.72 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 70°C에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, H₂O로 희석하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켜 114.2 80 g을 백색 고체로서 수득하였다.

[1090]

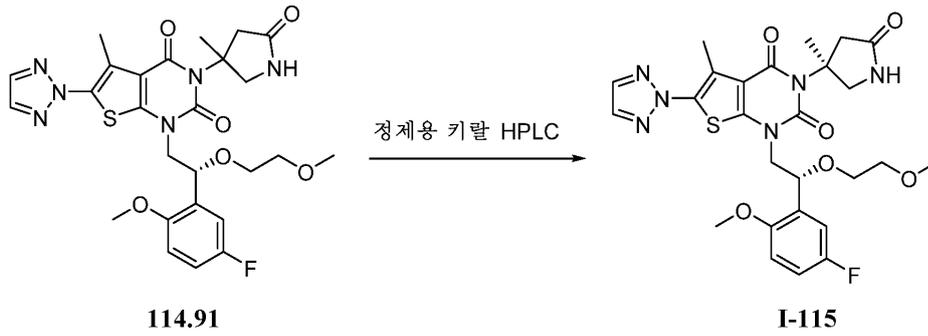
화합물 114.3의 합성. 질소 하의 500-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, DMF (200 mL) 중 114.2 (20 g, 72.12 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 이에 이어서, NaH (5.8 g, 241.67 mmol, 2.00 당량, 60%)를 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 상기에 MeI (100 g, 704.2 mmol, 10.0 당량)를 0°C에서 교반하면서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 114.3 19.0 g (90.0%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1091]

화합물 114.4의 합성. 500-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, EtOH (200 mL) 중 114.3 (19.0 g, 65.22 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, 0°C에서 교반하면서 물 (100 mL) 중 NaOH (4.0 g, 100.00 mmol, 1.50 당량)의

용액을 적가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 수층의 pH 값을 HCl을 사용하여 3.0으로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 오븐 내에서 감압 하에 건조시켜 114.4 15.0 g (87.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

- [1092] 화합물 114.5의 합성. 질소 하의 500-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 114.4 (15 g, 56.97 mmol, 1.00 당량), tert-부탄올 (300 mL), 및 Et₃N (17.3 g, 170.97 mmol, 3.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, 0°C에서 교반하면서 DPPA (17.3 g, 62.86 mmol, 1.10 당량)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음, 90°C에서 추가로 24시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 114.5 17.0 g (89.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1093] 화합물 114.6의 합성. HCl (g)로 퍼징된 100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 114.5 (8.6 g, 25.7 mmol, 1.0 당량), CH₂Cl₂ (100 mL)를 넣었다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 114.6 7.3 g (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1094] 화합물 114.7의 합성. 1.4의 용액에 114.6 (7.3 g, 26.96 mmol, 1.00 당량)을 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 114.7 10.0 g (72%)을 담갈색 고체로서 수득하였다.
- [1095] 화합물 114.8의 합성. 질소 하의 2000-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, Na (6.3 g, 14.00 당량) 및 EtOH (1000 mL)를 넣었다. 1시간 동안 교반한 후, 이에 이어서 80°C에서 114.7 (10.0 g, 19.51 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 오븐 내에서 감압 하에 건조시켜 114.8 8.6 g (57.0%)을 갈색 고체로서 수득하였다.
- [1096] 화합물 114.9의 합성. 250-mL 밀봉 튜브에, 114.8 (8.6 g, 18.4 mmol, 1.00 당량), 및 TFA (90 mL)를 넣었다. 반응물을 100°C에서 48시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, THF를 사용하면서 재결정화에 의해 재정제하여 114.9 3.0 g (47.0%)을 갈색 고체로서 수득하였다.
- [1097] 화합물 114.91의 합성. 질소 하의 100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 114.9 (1 g, 2.89 mmol, 1.00 당량), THF (30.0 mL), 화합물 1.7 (1.3 g, 5.32 mmol, 1.80 당량), 및 DIAD (1.1 g, 5.44 mmol, 1.90 당량)를 넣었다. 이에 이어서, 0°C에서 교반하면서 PPh₃ (1.7 g, 6.48 mmol, 2.20 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 114.91 410 mg (25.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1098] 화합물 I-114의 합성. 화합물 I-114를 화합물 114.91의 키랄 분리에 의해 제조하였다.
- [1099] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.16-7.05 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 5.12-5.00 (t, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.44-3.30 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.82-2.78 (d, 1H), 2.69-2.65 (d, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).
- [1100] 실시예 115. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-3-메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-115의 합성



[1101]

[1102]

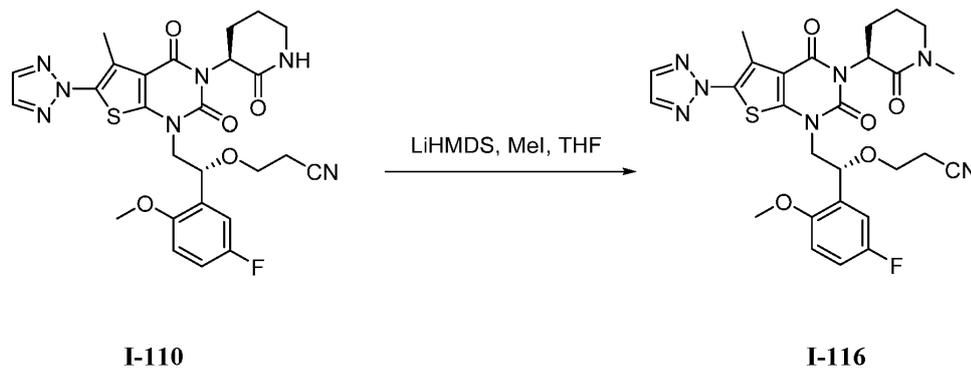
화합물 I-115를 화합물 114.91의 키랄 정제에 의해 제조하였다.

[1103]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.16-7.05 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.80-2.75 (d, 1H), 2.65-2.60 (d, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

[1104]

실시예 116. 3-((R)-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-2,4-디옥소-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-1(2H)-일)에톡시)프로판니트릴, I-116의 합성



[1105]

[1106]

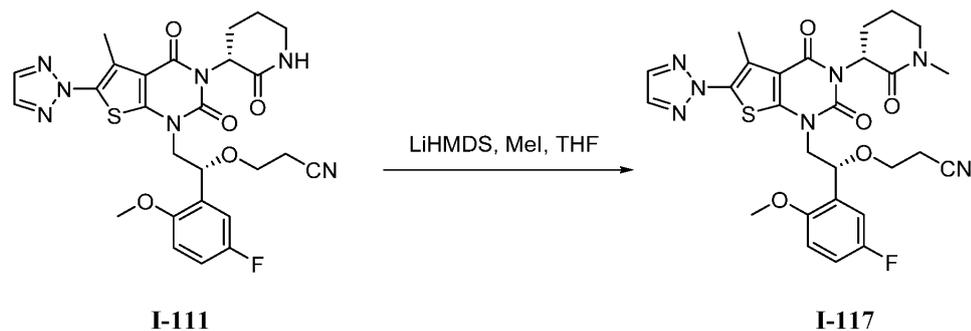
화합물 I-116을 실시예 108에 기재된 절차를 사용하여 화합물 I-110으로부터 제조하였다.

[1107]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 582; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.89-2.02 (m, 3H), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.67-2.69 (m, 4H), 2.84-2.86 (d, 3H), 3.32-3.54 (m, 3H), 3.74-3.77 (d, 3H), 4.04-4.34 (m, 2H), 5.13-5.21 (m, 1H), 5.31-5.34 (t, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 8.16-8.17 (d, 2H).

[1108]

실시예 117. 화합물 3-((R)-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-2,4-디옥소-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-1(2H)-일)에톡시)프로판니트릴 I-117의 합성

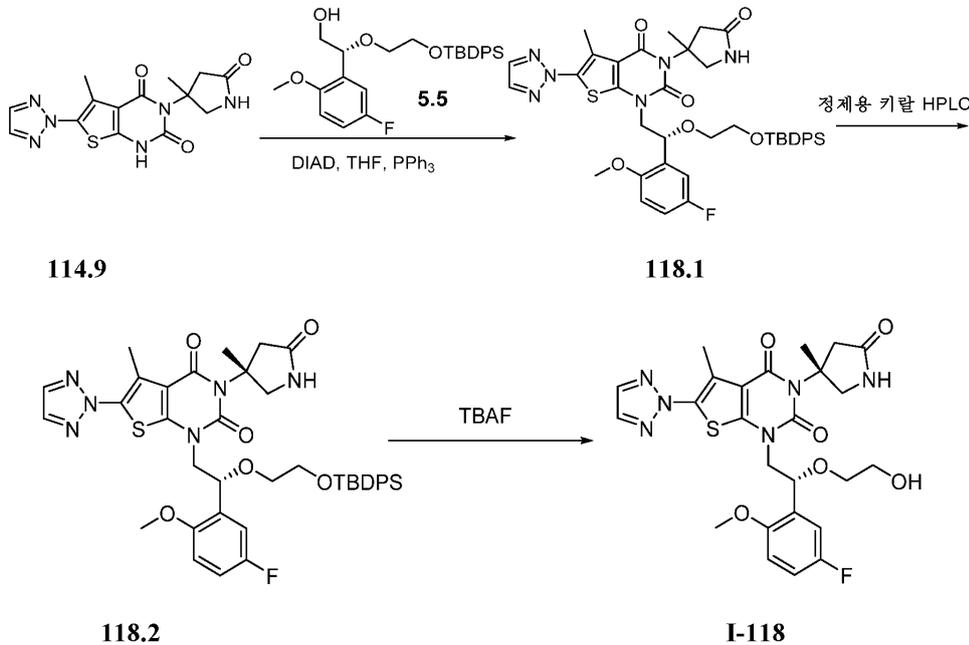


[1109]

[1110] 화합물 I-117을 실시예 108에 기재된 절차를 사용하여 화합물 I-111로부터 제조하였다.

[1111] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 582; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.82-2.01 (m, 3H), 2.11-2.24 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 6H), 2.86 (s, 3H), 3.32-3.51 (m, 3H), 3.75-3.76 (d, 3H), 4.05-4.31 (m, 2H), 5.12-5.19 (m, 1H), 5.31-5.35 (t, 1H), 7.0-7.04 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 8.17-8.19 (d, 2H).

[1112] 실시예 118. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-3-메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-118의 합성



[1113]

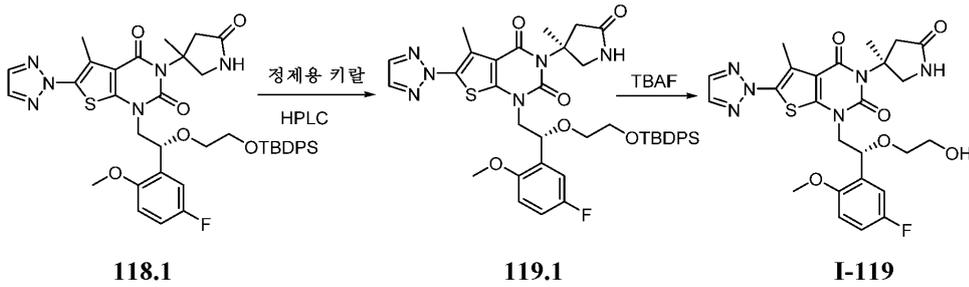
[1114] 화합물 118.1의 합성. 질소 하의 100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 114.9 (1.0 g, 2.89 mmol, 1.00 당량), THF (30 mL), 화합물 5.5 (2.4 g, 5.12 mmol, 1.80 당량), DIAD (1.1 g, 5.44 mmol, 1.90 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (1.7 g, 6.48 mmol, 2.20 당량)을 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 118.1 450 mg (20.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1115] 화합물 118.2의 합성. 화합물 118.2를 화합물 118.1의 키랄 정제에 의해 제조하였다.

[1116] 화합물 I-118의 합성. 8-mL 바이알에, THF (3 mL) 중 118.2 (80 mg, 0.10 mmol, 1.00 당량)의 용액, 및 TBAF (80 mg, 0.31 mmol, 3.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, EtOAc로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 I-118 47.1 mg (84%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1117] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 5.14-5.08 (t, 1H), 4.58 (brs, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.80-3.77 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55-3.30 (m, 5H), 2.80-2.75 (d, 1H), 2.65-2.60 (d, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

[1118] 실시예 119. 화합물 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-3-메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-119의 합성



[1119]

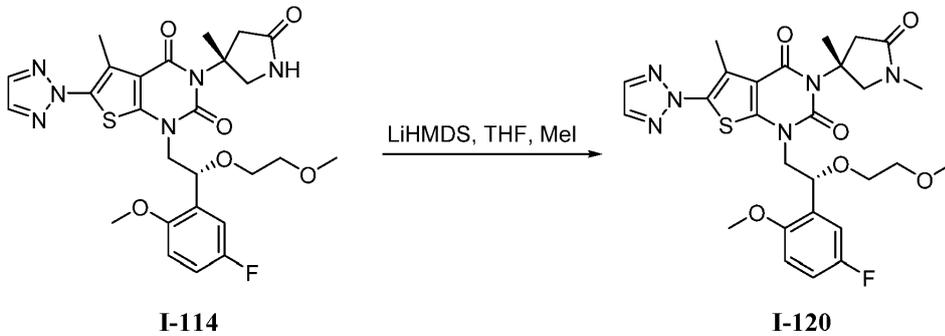
[1120] 화합물 I-119를 실시예 118에 기재된 절차를 사용하여 화합물 118.1로부터 제조하였다.

[1121]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 5.14-5.08 (t, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.84-3.81 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55-3.30 (m, 5H), 2.80-2.72 (d, 1H), 2.62-2.57 (d, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

[1122]

실시예 120. 화합물 3-((R)-1,3-디메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-120의 합성



[1123]

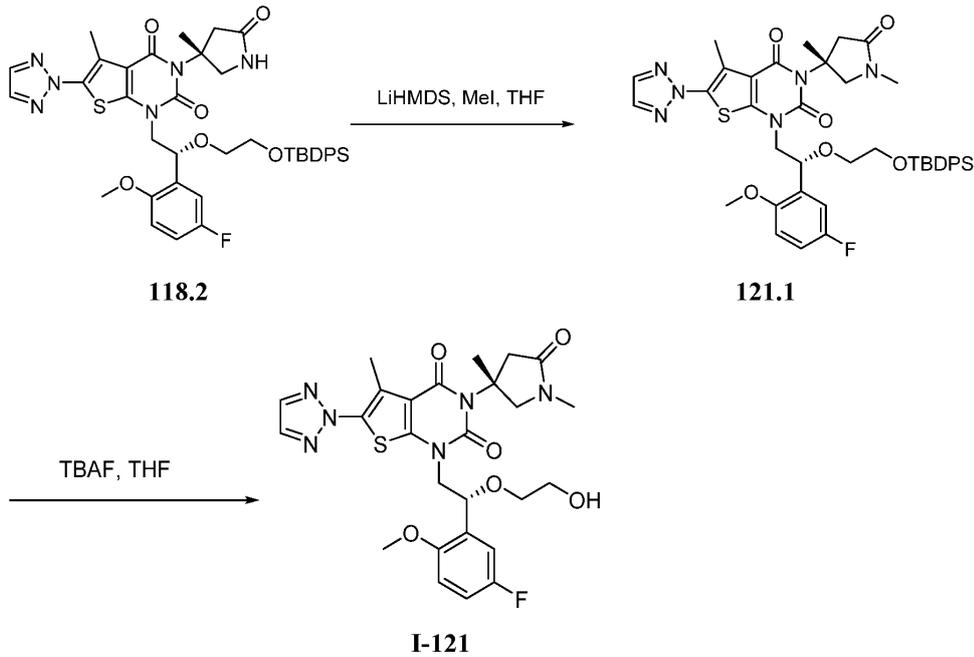
[1124] 화합물 I-120을 실시예 108에 기재된 절차를 사용하여 화합물 I-114로부터 제조하였다.

[1125]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18 (s, 2H), 7.20-7.05 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 5.12-5.05 (t, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.85-3.80 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.43-3.30 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.89-2.85 (d, 1H), 2.80-2.70 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

[1126]

실시예 121. 화합물 3-((R)-1,3-디메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-121의 합성



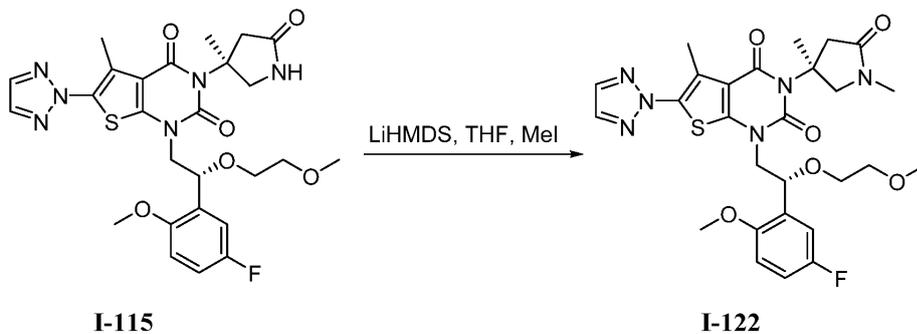
[1127]

[1128] 화합물 121.1의 합성. 8-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (3 mL) 중 118.2 (125 mg, 0.16 mmol, 1.00 당량)의 용액을 넣었다. 이에 이어서, 0°C에서 교반하면서 LiHMDS (0.31 mL, 0.31 mmol, 2.00 당량, 1M)를 적가하였다. 30분 동안 교반한 후, 상기 용액에 CH₃I (90 mg, 0.63 mmol, 4.00 당량)를 0°C에서 교반하면서 적가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 시에, 생성된 용액을 EtOAc로 희석하고, NH₄Cl (수성)로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 121.1 110 mg (86.0%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[1129] 화합물 I-121의 합성. 8-mL 바이알에, THF (3.0 mL) 중 121.1 (110 mg, 0.14 mmol, 1.00 당량)의 용액, 및 TBAF (110 mg, 0.42 mmol, 3.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, EtOAc로 희석하였다. 용액을 물 및 염수로 세척하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-121 61.7 mg (79.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1130] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17 (s, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 5.14-5.08 (t, 1H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.84-3.80 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57-3.47 (d, 1H), 3.47-3.30 (m, 4H), 2.90-2.80 (d, 1H), 2.80-2.70 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

[1131] 실시예 122.
3-((S)-1,3-디메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-122의 합성

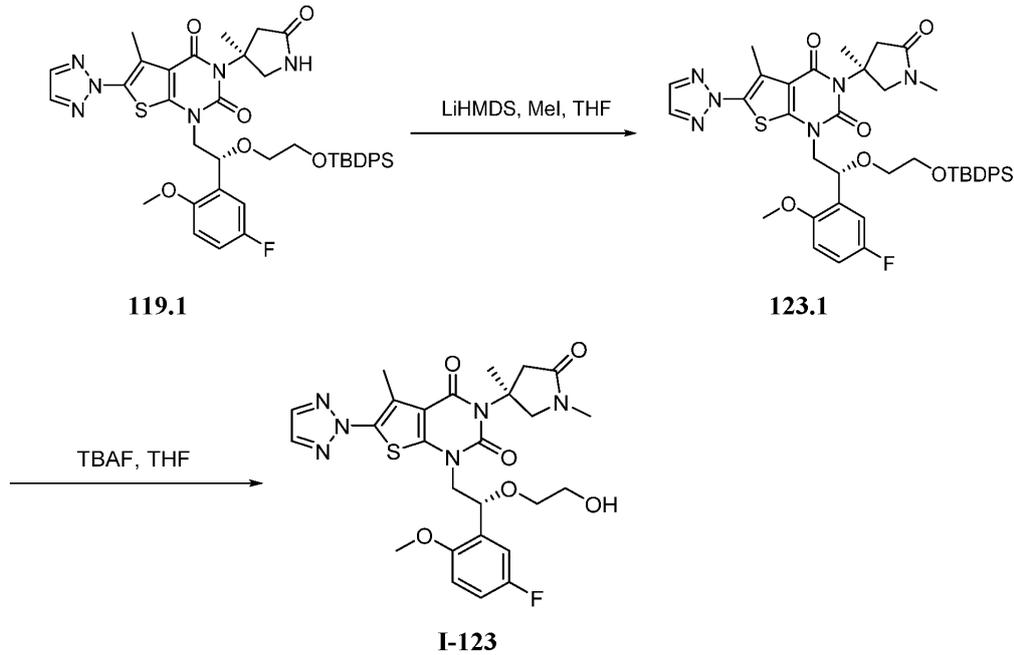


[1132]

[1133] 화합물 I-122를 실시예 108에 기재된 절차를 사용하여 화합물 I-115로부터 제조하였다.

[1134] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18 (s, 2H), 7.20-7.05 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.90-3.8 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60-3.55 (d, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.43-3.30 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.89-2.80 (d, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.70-2.65 (d, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

[1135] 실시예 123. 3-((S)-1,3-디메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-123의 합성

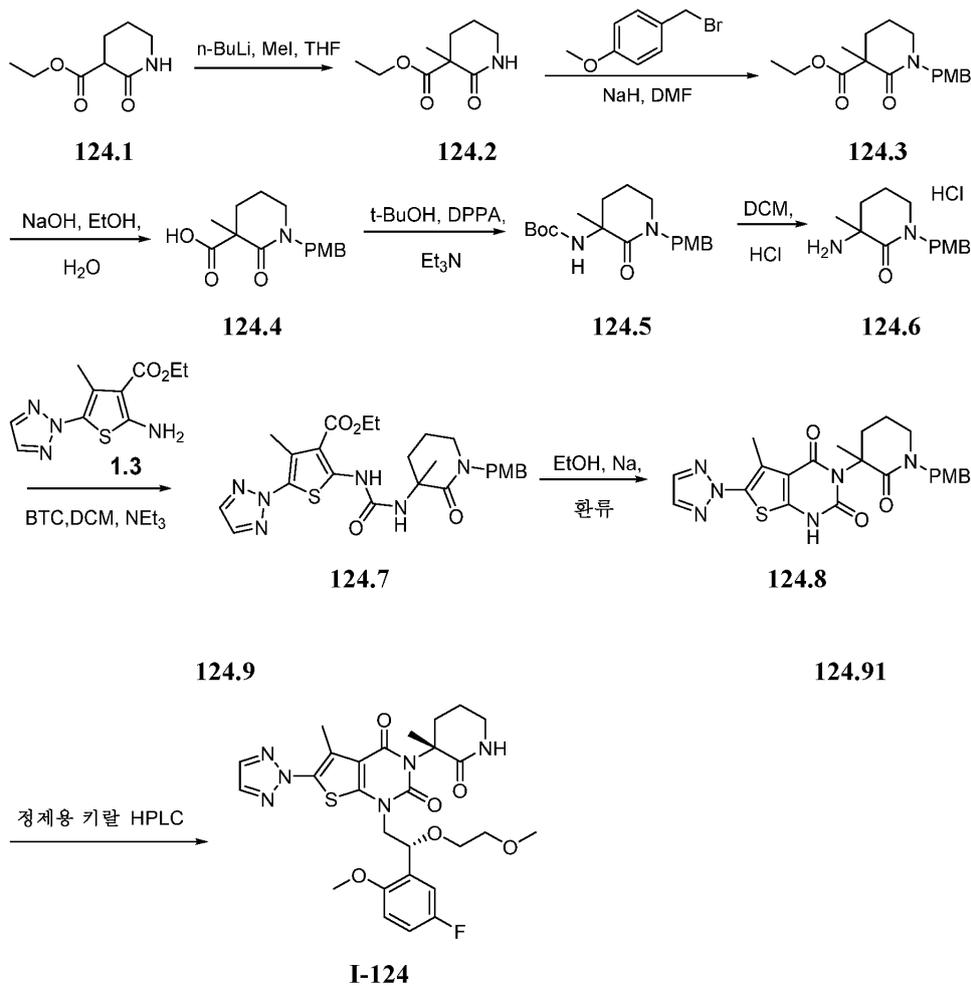


[1136]

[1137] 화합물 I-123을 실시예 121에 기재된 절차를 사용하여 화합물 119.1로부터 제조하였다.

[1138] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17 (s, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 5.14-5.08 (t, 1H), 4.59-4.56 (t, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.84-3.80 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.60-3.57 (d, 1H), 3.47-3.30 (m, 4H), 2.85-2.70 (m, 5H), 2.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

[1139] 실시예 124. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-3-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-124의 합성



[1140]

[1141]

화합물 124.2의 합성. 질소 하의 500-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (200 mL) 중 124.1 (20 g, 116.83 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, -78°C에서 교반하면서 n-BuLi (51.5 mL, 1.10 당량, 2.5M)를 적가하였다. 반응물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 -78°C에서 교반하면서 MeI (18.3 g, 1.10 당량)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 300 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 CH₂Cl₂ 2 x 250 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 EtOAc/n-헥산으로부터 재결정화하여 124.2 10.0 g (46.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1142]

화합물 124.3의 합성. 질소 하의 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, DMF (100 mL) 중 124.3 (10.0 g, 53.99 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, NaH (2.59 g, 107.92 mmol, 1.20 당량)를 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 생성된 용액을 물/빙조 내에서 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기에 1-(브로모메틸)-4-메톡시벤젠 (16.22 g, 80.67 mmol, 1.50 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 NH₄Cl (수성) 300 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 500 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 124.3 14.5 g (88.0%)을 황색 액체로서 수득하였다.

[1143]

화합물 124.4의 합성. 500-mL 둥근 바닥 플라스크에, 124.3 (14.5 g, 47.48 mmol, 1.00 당량), EtOH (150 mL), 물 (70 mL) 중 NaOH (3.8 g, 95.0 mmol, 2.00 당량)의 용액을 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 용액을 물 300 mL로 희석하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 250 mL로 추출하였다. 수성 층을 합하였다. pH 값을 HCl (수성) (1 mol/L)을 사용하여 2~3으로 조정하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 150 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 124.4 12.5 g (95.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1144]

화합물 124.5의 합성. 질소 하의 1000-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 124.4 (16.0 g, 57.70 mmol, 1.00 당

량), t-BuOH (450 mL), DPPA (19.1 g, 69.40 mmol, 1.20 당량)를 넣었다. Et₃N (11.67 g, 115.33 mmol, 2.00 당량)을 0℃에서 상기 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 환류 온도 하에 추가로 36시간 동안 가열하였다. 완결 시에, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 124.5 15.5 g (77.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1145] 화합물 124.6의 합성. 500-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, CH₂Cl₂ (200 mL) 중 124.5 (15.5 g, 44.48 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 반응물을 HCl (g)로 피징한 다음, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 124.6 11.0 g을 백색 고체로서 수득하였다.

[1146] 화합물 124.7의 합성. 질소 하의 500-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 1.3 (10.65 g, 42.21 mmol, 1.00 당량), CH₂Cl₂ (300 mL), BTC (5.02 g, 0.40 당량)를 넣었다. 이에 이어서, -15 내지 -20℃에서 Et₃N (19.21 g, 189.84 mmol, 4.50 당량)을 첨가하였다. 반응물을 물/빙조 내에서 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기에 124.6 (12.0 g, 48.32 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반되도록 한 다음, NH₄Cl (수성) 400 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 CH₂Cl₂ 3 x 400 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 1:1 비의 CH₂Cl₂/석유 에테르로부터 재결정화하여 124.7 15.4 g (69.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1147] 화합물 124.8의 합성. 질소 하의 3-L 3구 둥근 바닥 플라스크에, EtOH (1.5 L), Na (10.03 g, 14.00 당량)를 넣었다. 이어서, 반응물을 환류 30분 동안 동안 교반하였다. 상기에 124.7 (15.2 g, 28.86 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 반응물을 환류 하에 밤새 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 500 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 고체를 여과에 의해 수집한 다음, 오븐 내에서 감압 하에 건조시켜 124.8 12.8 g (92.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

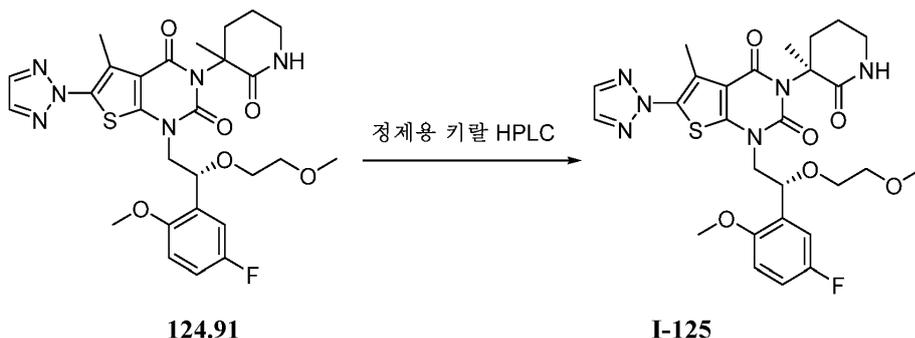
[1148] 화합물 124.9의 합성. 질소 하의 40-mL 밀봉 튜브에, 124.8 (1 g, 2.08 mmol, 1.00 당량) 및 TFA (10 mL)를 넣었다. 반응물을 100℃에서 7시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 124.9 0.63 g (84.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1149] 화합물 124.91의 합성. 질소 하의 100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 124.9 (1.9 g, 5.27 mmol, 1.00 당량), THF (40 mL), 1.7 (2.58 g, 10.56 mmol, 2.00 당량) 및 DIAD (2.67 g, 13.20 mmol, 2.50 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (4.15 g, 15.82 mmol, 3.00 당량)을 0℃에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 124.91 1.15 g (37.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1150] 화합물 I-124의 합성. 화합물 I-124를 124.91의 키랄 분리에 의해 제조하였다.

[1151] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.72-1.92 (m, 5H), 1.92-2.12 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.49-2.61 (m, 3H), 3.10-3.21 (m, 4H), 3.22-3.25 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.93-4.13 (m, 2H), 5.08-5.13 (m, 1H), 6.90-6.97 (m, 1H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.21-7.33 (m, 1H), 8.17 (s, 2H)

[1152] 실시예 125. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 I-125의 합성

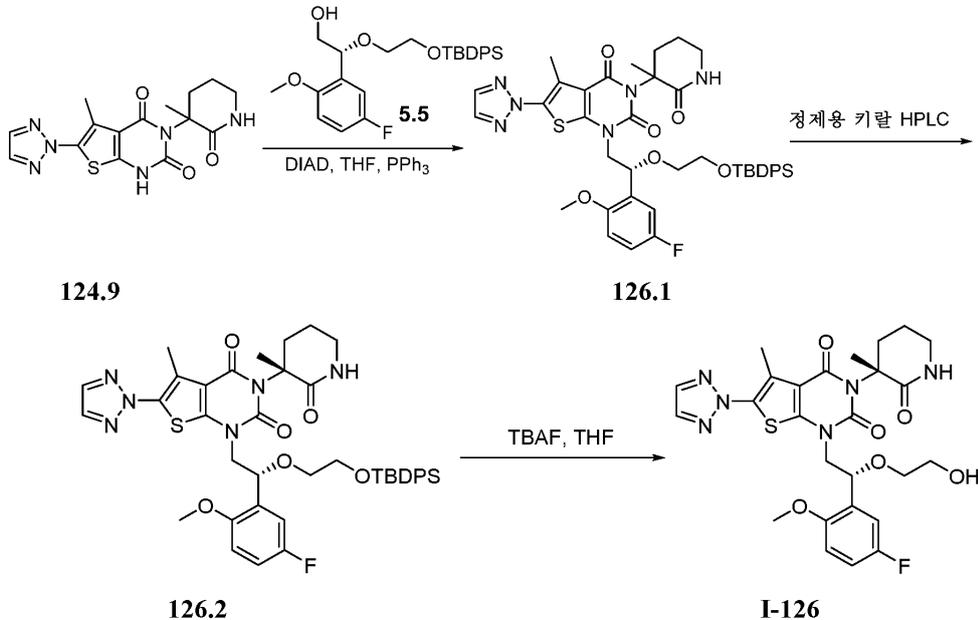


[1153]

[1154] 화합물 I-125를 화합물 124.91의 키랄 분리에 의해 제조하였다.

[1155] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.74-1.90 (m, 5H), 2.01-2.32 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.27-3.37 (m, 3H), 3.40-3.51 (m, 1H), 3.73-3.80 (m, 4H), 4.0-4.40 (m, 1H), 5.02-5.18 (m, 1H), 6.90-7.04 (m, 1H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 1H), 8.17 (s, 2H).

[1156] 실시예 126. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-126의 합성



[1157]

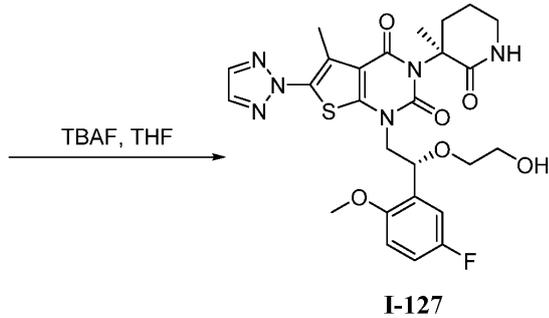
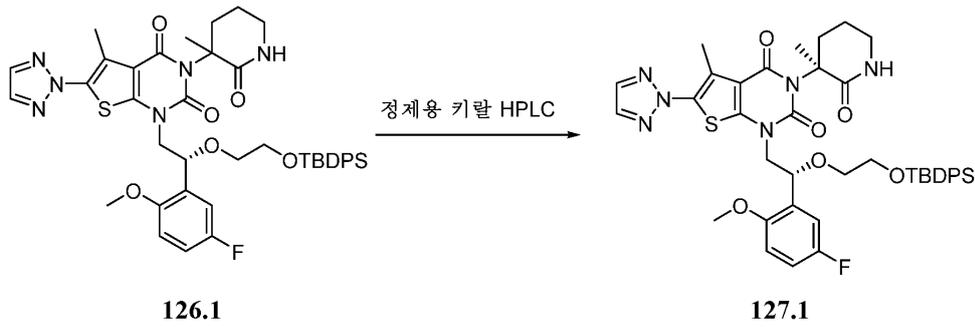
[1158] 화합물 126.1의 합성. 질소 하의 100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 124.9 (1.9 g, 5.27 mmol, 1.00 당량), THF (40 mL), 5.5 (4.94 g, 10.54 mmol, 2.00 당량) 및 DIAD (2.67 g, 13.20 mmol, 2.50 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (4.15 g, 15.82 mmol, 3.00 당량)을 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 126.1 1.0 g (23.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1159] 화합물 126.2의 합성. 화합물 126.2를 화합물 126.1의 키랄 제조에 의해 제조하였다.

[1160] 화합물 I-126의 합성. 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 126.2 (210 mg, 0.26 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), TBAF (326.7 mg, 1.25 mmol, 4.00 당량), H₂O (0.5 mL)를 넣었다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음, NaCl (수성) 50 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 30 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-126 136.8 mg (92%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1161] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.71-1.99 (m, 5H), 2.01-2.21 (m, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.57 (s, 1H), 3.11-3.26 (m, 3H), 3.34-3.56 (m, 3H), 3.67-3.72 (m, 3H), 3.82-4.21 (m, 2H), 4.64-4.78 (m, 1H), 5.01-5.18 (m, 1H), 6.92-7.02 (m, 1H), 7.02-7.14 (m, 1H), 7.16-7.27 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 8.17-8.19 (d, 2H).

[1162] 실시예 127. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 I-127의 합성

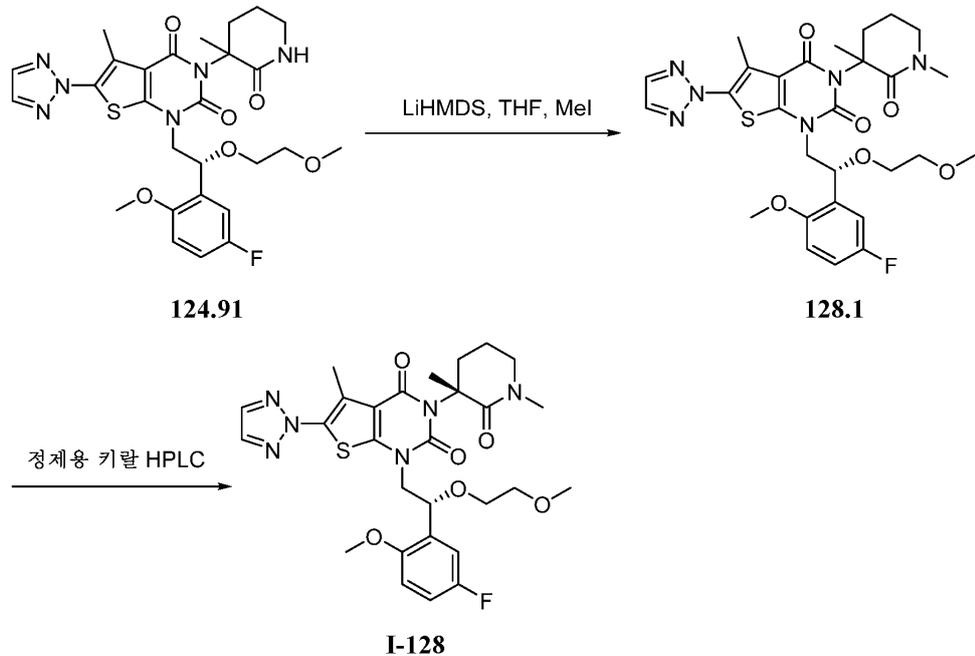


[1163]

[1164] 화합물 I-127을 실시예 126에 기재된 절차를 사용하여 화합물 126.1로부터 제조하였다.

[1165] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.73-1.96 (m, 5H), 2.07-2.27 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 3.10-3.16 (m, 1H), 3.21-3.25 (m, 2H), 3.34-3.52 (m, 3H), 3.69-3.95 (m, 4H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.58-4.62 (m, 1H), 5.03-5.12 (m, 1H), 6.89-7.11 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 8.17 (s, 2H).

[1166] 실시예 128. 3-((R)-1,3-디메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-128의 합성



[1167]

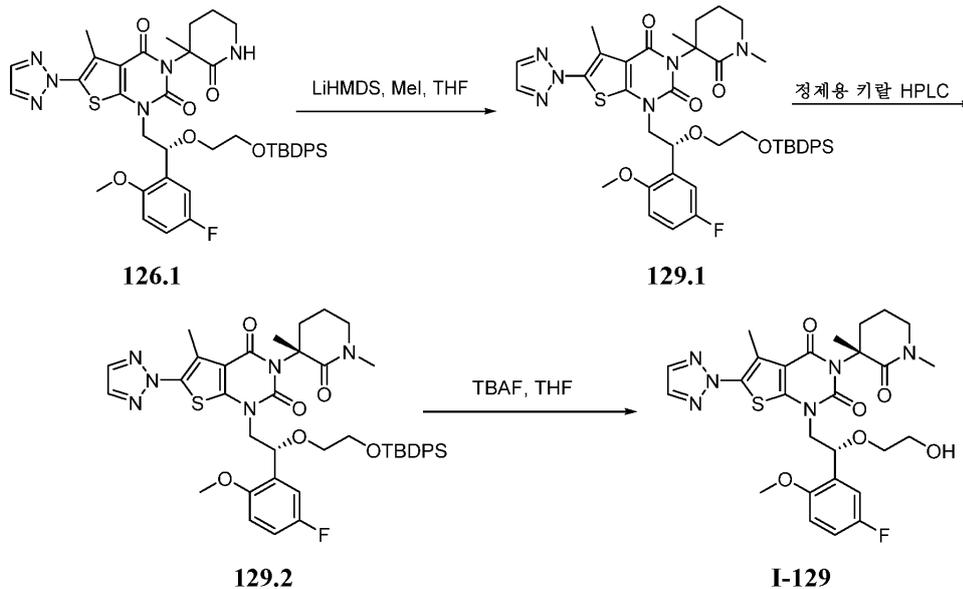
[1168] 화합물 128.1의 합성. 질소 하의 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 124.91 (750 mg, 1.28 mmol, 1.00 당량), THF (15 mL), LiHMDS (2.56 mL, 2.00 당량, 1M)를 넣었다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액에 MeI (726.96 mg, 4.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수정)

100 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 3 x 50 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 128.1 543 mg (71.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1169] 화합물 I-128의 합성. 조 128.1을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-128을 수득하였다.

[1170] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 601; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.70-1.79 (m, 3H), 1.80-2.01 (m, 2H), 2.01-2.22 (m, 2H), 2.51-2.60 (m, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.13-3.20 (m, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.27-3.51 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 4.3.91-4.18 (m, 2H), 5.06-5.15 (m, 1H), 6.92-7.01 (m, 1H), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 8.18 (s, 2H).

[1171] 실시예 129. 3-((R)-1,3-디메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-129의 합성



[1172]

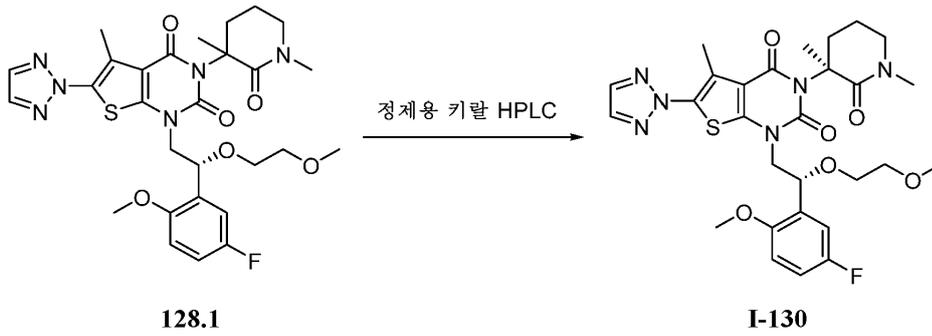
[1173] 화합물 129.1의 합성. 질소 하의 50-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 126.1 (600 mg, 0.74 mmol, 1.00 당량), THF (10 mL) 및 LiHMDS (1.48 mL, 2.00 당량, 1M)를 넣었다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기에 MeI (420.7 mg, 4.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 100 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 50 ml로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 129.1 440 mg (72.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1174] 화합물 129.2의 합성. 화합물 129.2를 화합물 129.1의 키랄 정제에 의해 제조하였다.

[1175] 화합물 I-129의 합성. 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 129.2 (180 mg, 0.22 mmol, 1.00 당량), THF (2 mL) 및 TBAF (275.24 mg, 1.05 mmol, 4.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음, NaCl (수성) 50 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 30 ml로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-129 117.1 mg (91.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1176] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.74-1.96 (m, 5H), 2.10-2.33 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.34-3.45 (m, 4H), 3.70-3.89 (m, 4H), 4.10-4.45 (m, 1H), 4.58-4.62 (m, 1H), 5.04-5.12 (m, 1H), 6.89-7.11 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 8.17 (s, 2H).

[1177] 실시예 130. 3-((S)-1,3-디메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-130의 합성

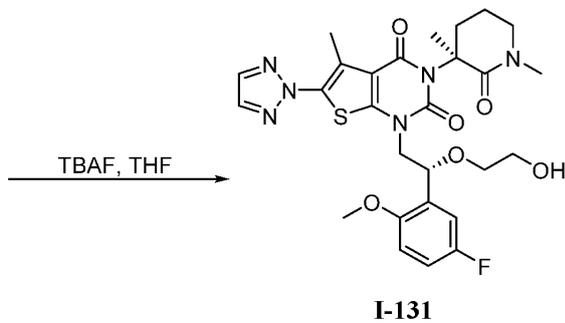
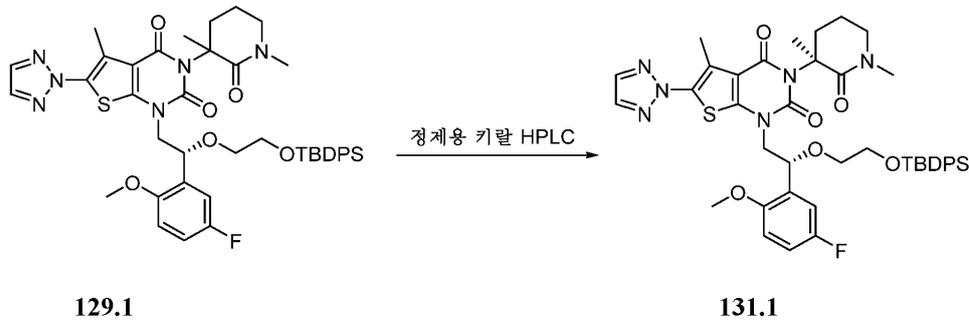


[1178]

[1179] 화합물 I-130을 화합물 128.1의 키랄 분리에 의해 제조하였다.

[1180] LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ 601; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.72-2.01 (m, 5H), 2.01-2.32 (m, 2H), 2.51-2.54 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.34-3.54 (m, 4H), 3.73-3.92 (m, 4H), 4.09-4.40 (m, 1H), 5.04-5.19 (m, 1H), 6.92-7.18 (m, 3H), 8.17 (s, 2H)

[1181] 실시예 131. 3-((S)-1,3-디메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-131의 합성

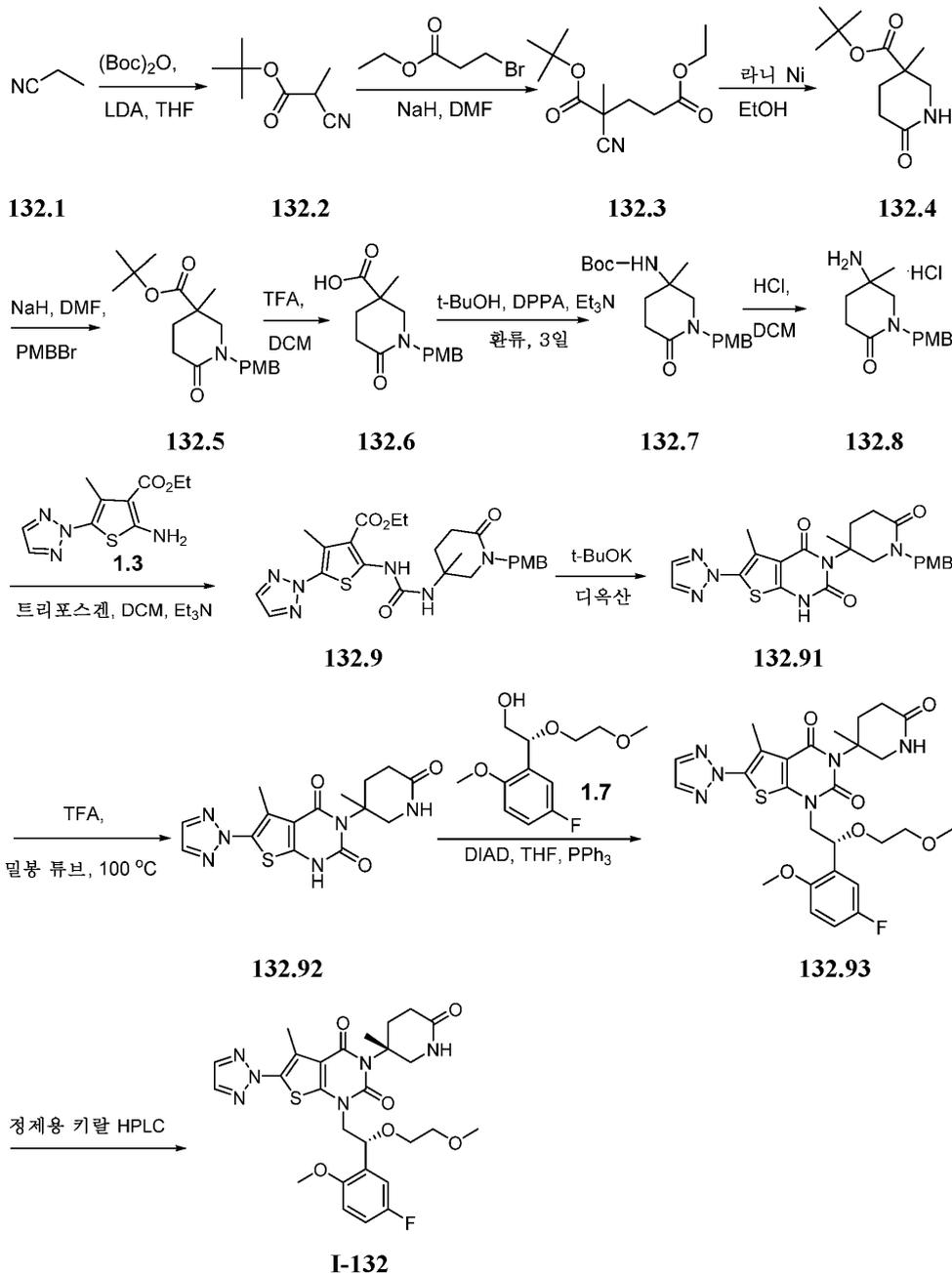


[1182]

[1183] 화합물 I-131을 실시예 129에 기재된 절차를 사용하여 화합물 129.1로부터 제조하였다.

[1184] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.71-1.93 (m, 5H), 2.08-2.21 (m, 2H), 2.51-2.57 (m, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.34-3.45 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 3H), 3.89-4.20 (m, 2H), 4.60-4.71 (m, 1H), 5.06-5.16 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.06-7.16 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 8.17 (s, 2H).

[1185] 실시예 132. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-3-메틸-6-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-132의 합성



[1186]

[1187]

화합물 132.2의 합성. 질소 하의 2000-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 비스(프로판-2-일)아민 (22.95 g, 226.80 mmol, 2.50 당량), THF (700 mL)를 넣었다. 이에 이어서, -78°C 에서 교반하면서 $n\text{-BuLi}$ (90.9 mL, 2.50 당량)를 적가하였다. 생성된 용액을 액체 질소 조 내에서 -78°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 상기에 -78°C 에서 교반하면서 THF 중 131.1 (5.0 g, 90.78 mmol, 1.00 당량)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 -78°C 에서 교반하면서 THF 중 디-tert-부틸 디카르보네이트 (20.81 g, 95.35 mmol, 1.50 당량)의 용액을 적가하였다. 반응물을 -78°C 에서 2.5시간 동안 교반한 다음, NH_4Cl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 에테르 2 x 500mL로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 유기 상을 HCl (1.0 M)로 세척하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 물질을 정제하여 132.2 11.5 g (82.0%)을 황색 오일로써 수득하였다.

[1188]

화합물 132.3의 합성. 질소 하의 500-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 132.2 (13.5 g, 85.87 mmol, 1.00 당량), DMF (150 mL)를 넣었다. 이에 이어서, NaH (3.48 g, 145.0 mmol, 1.00 당량)를 0°C 에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 물/빙조 내에서 0°C 에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 에틸 3-브로모프로파노에이트 (15.68 g, 86.62 mmol, 1.10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, NH_4Cl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 250mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질

을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 132.3 17.8 g (81.0%)을 황색 액체로서 수득하였다.

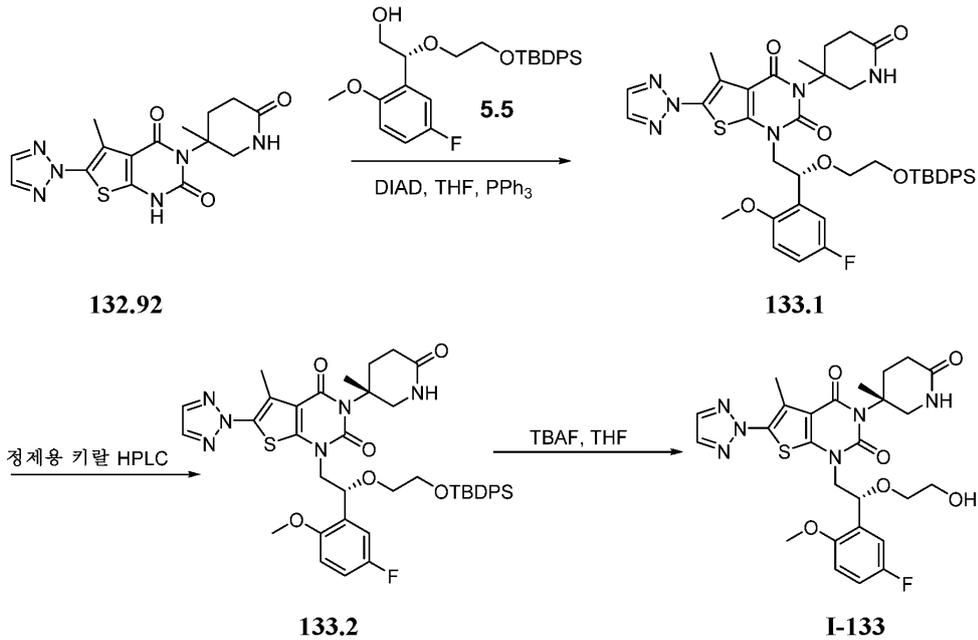
- [1189] 화합물 132.4의 합성. 500-mL 압력 탱크 반응기에, 132.3 (22.0 g, 86.17 mmol, 1.00 당량), EtOH (350 mL) 및 라니 Ni (5 g)를 넣었다. 플라스크를 배기시키고, 질소로 3회 플러싱하고, 이어서 H₂ (g) (80 atm)로 플러싱하였다. 반응물을 오일 조 내에서 65°C에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 132.4 14.4 g (78.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1190] 화합물 132.5의 합성. 질소 하의 500-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 132.4 (14.4 g, 67.52 mmol, 1.00 당량), DMF (150 mL)를 넣었다. 이에 이어서, NaH (2.97 g, 123.75 mmol, 1.10 당량)를 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 현탁액을 물/빙조 내에서 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 상기에 PMBBR (20.28 g, 1.50 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 500 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물 1000 mL로 세척하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 132.5 20.0 g (89.0%)을 황색 액체로서 수득하였다.
- [1191] 화합물 132.6의 합성. 질소 하의 1000-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 132.5 (20.0 g, 59.98 mmol, 1.00 당량), CH₂Cl₂ (400 mL), 및 TFA (80 mL)를 넣었다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응의 완결 시에, 혼합물을 진공 하에 농축시켜 132.6 산 14.0 g (84.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1192] 화합물 132.7의 합성. 질소 하의 1000-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 132.6 (14 g, 50.48 mmol, 1.00 당량), tert-부탄올 (400 mL), DPPA (16.68 g, 60.61 mmol, 1.20 당량)를 넣었다. Et₃N (10.2 g, 100.80 mmol, 2.00 당량)을 0°C에서 상기 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 90°C의 온도에서 3일 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 132.7 15 g (85.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1193] 화합물 132.8의 합성. 500-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, CH₂Cl₂ (300 mL) 중 132.7 (15.0 g, 43.05 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 혼합물을 HCl (g)로 퍼징하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 132.8 12.0 g (99.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1194] 화합물 132.9의 합성. 질소 하의 1000-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 1.3 (10.65 g, 42.21 mmol, 1.00 당량), CH₂Cl₂ (300 mL), BTC (5.02 g, 0.40 당량)를 넣었다. 이에 이어서, -15 내지 -20°C에서 Et₃N (19.21 g, 189.84 mmol, 4.50 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 물/빙조 내에서 0°C에서 30분 동안 교반하고, 이어서 132.8 (12.0 g, 42.44 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 CH₂Cl₂ 3 x 300 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 재결정화하여 132.9 20.0 g (90.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1195] 화합물 132.91의 합성. 질소 하의 20-mL 밀봉 튜브에, 132.9 (1.5 g, 2.85 mmol, 1.00 당량), 디옥산 (15 mL) 및 t-BuOK (960 mg, 8.56 mmol, 3.00 당량)를 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, EtOAc 2 x 200 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 132.91 0.5 g (37.0%)을 적색 및 고체로서 수득하였다.
- [1196] 화합물 132.92의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 20-mL 밀봉 튜브에, 132.92 (1.0 g, 2.08 mmol, 1.00 당량), 및 TFA (10.0 mL)를 넣었다. 반응물을 오일 조 내에서 100°C에서 2일 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응물을 EtOAc 2 x 100 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 132.92 0.5 g (67.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.
- [1197] 화합물 132.93의 합성. 질소 하의 50-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 132.93 (750 mg, 2.08 mmol, 1.00 당량), THF (20 mL), 1.7 (1.08 g, 4.42 mmol, 2.00 당량), DIAD (1.12 g, 5.54 mmol, 2.50 당량) 및 PPh₃ (1.75 g, 6.67 mmol, 3.00 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 36시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 132.93 630 mg (52.0%)을 백색 고

체로서 수득하였다.

[1198] 화합물 I-132의 합성. 화합물 I-132를 화합물 132.93의 키랄 정제에 의해 제조하였다.

[1199] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.55 (s, 3H), 1.93-2.01 (m, 2H), 2.15-2.19 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.07-3.11 (m, 4H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.32-3.51 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.89-3.96 (m, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.08-7.21 (m, 2H), 7.45-7.46 (d, 1H), 8.18 (s, 2H).

[1200] 실시예 133. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-3-메틸-6-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 I-133의 합성



[1201]

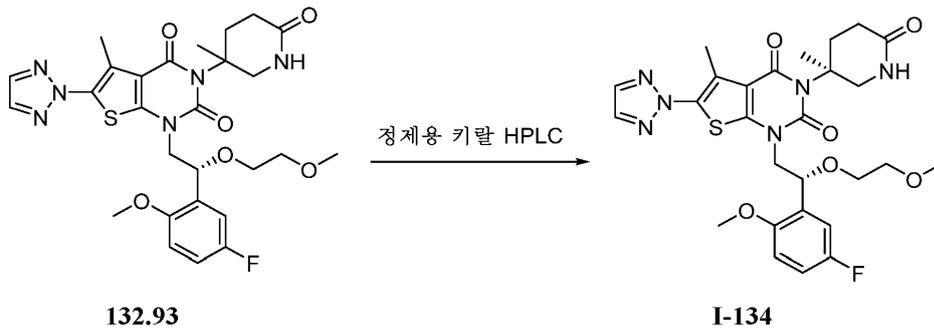
[1202] 화합물 133.1의 합성. 질소 하의 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 5.5 (2.08 g, 4.44 mmol, 2.00 당량), THF (20 mL), 132.92 (750 mg, 2.08 mmol, 1.00 당량), DIAD (1.12 g, 5.54 mmol, 2.50 당량) 및 PPh₃ (1.75 g, 6.67 mmol, 3.00 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 36시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 133.1 610 mg (36.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1203] 화합물 133.2의 합성. 화합물 133.2를 화합물 133.1의 키랄 정제에 의해 제조하였다.

[1204] 화합물 I-133의 합성. 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 133.2 (110 mg, 0.14 mmol, 1.00 당량), THF (2.0 mL), 및 TBAF (170 mg, 0.65 mmol, 4.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, NaCl (수성)의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 반응물을 EtOAc 2 x 30 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-133 74.5 mg (96.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1205] LC-MS:(ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.55 (s, 3H), 1.92-2.01 (m, 2H), 2.15-2.19 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 3.05-3.08 (m, 1H), 3.23-3.28 (m, 1H), 3.33-3.48 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.89-3.95 (m, 1H), 4.11-4.14 (m, 1H), 4.53-4.59 (m, 2H), 5.08-5.12 (t, 1H), 6.96-7.0 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.23-7.28 (dd, 1H), 7.47-7.49 (d, 1H), 8.16 (s, 2H).

[1206] 실시예 134. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-3-메틸-6-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 I-134의 합성

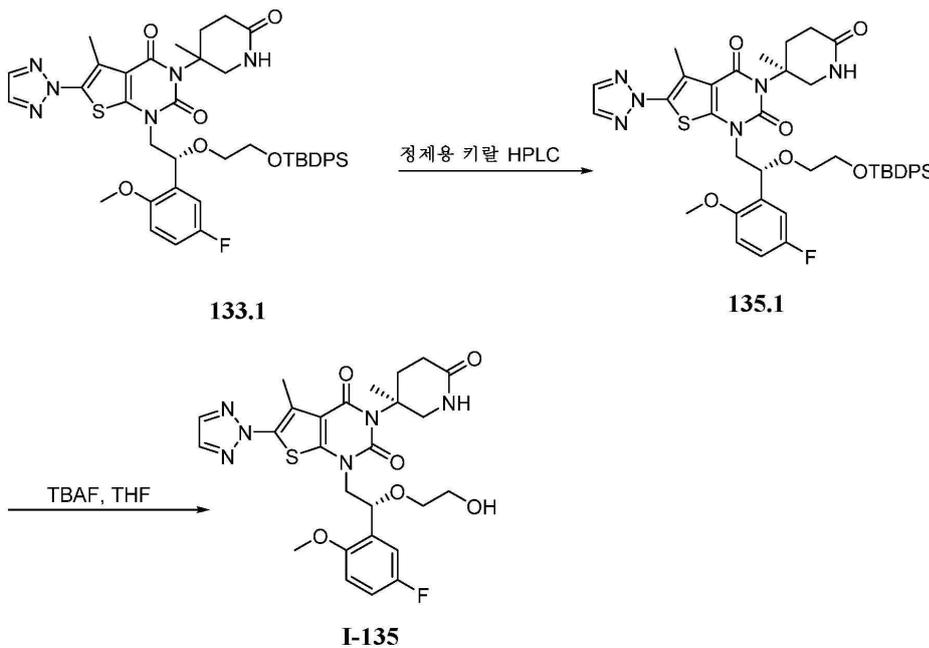


[1207]

[1208] 화합물 I-134를 화합물 132.93의 키랄 정제에 의해 제조하였다.

[1209] LC-MS:(ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.56 (s, 3H), 1.88-2.04 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 3.11-3.21 (m, 4H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.33-3.48 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.99-4.08 (m, 2H), 4.48-4.52 (m, 1H), 5.07-5.12 (t, 1H), 6.96-7.0 (q, 1H), 7.08-7.20 (m, 2H), 7.43-7.44 (d, 1H), 8.16 (s, 2H).

[1210] 실시예 135. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-3-메틸-6-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-135의 합성

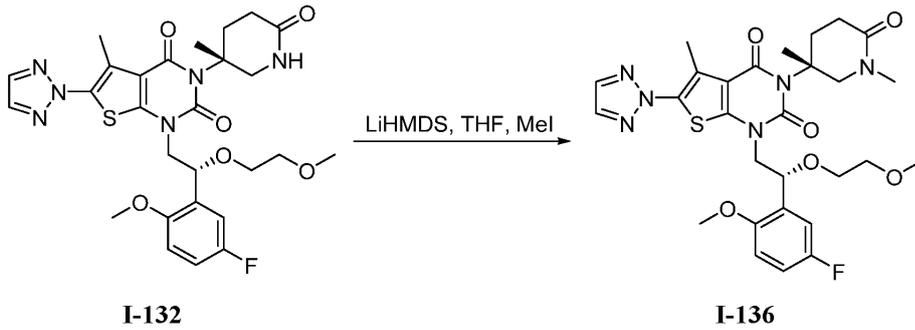


[1211]

[1212] 화합물 I-135를 실시예 133에 기재된 절차를 사용하여 화합물 133.1로부터 제조하였다.

[1213] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.56 (s, 3H), 1.89-2.02 (m, 2H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 3.09-3.13 (m, 1H), 3.23-3.28 (m, 1H), 3.33-3.47 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.59-4.63 (t, 1H), 5.06-5.10 (t, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.22-7.26 (dd, 1H), 7.45-7.47 (d, 1H), 8.16 (s, 2H).

[1214] 실시예 136. 화합물 3-((R)-1,3-디메틸-6-옥소피페리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-136의 합성

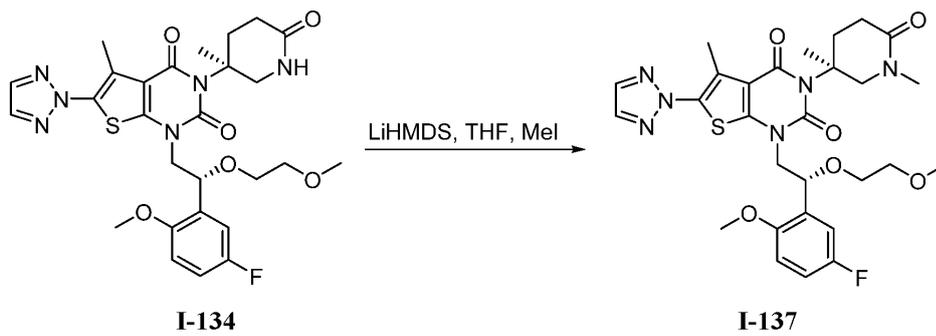


[1215]

[1216] 화합물 I-136을 실시예 108에 기재된 절차를 사용하여 화합물 I-132로부터 제조하였다.

[1217] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 601; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.57 (s, 3H), 1.87-2.01 (m, 2H), 2.16-2.28 (m, 1H), 2.50 (s, 4H), 2.77 (s, 3H), 3.09 (s, 4H), 3.33-3.36 (m, 2H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.98-4.02 (m, 2H), 4.69-4.74 (m, 1H), 5.03-5.07 (t, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.09-7.20 (m, 2H), 8.17 (s, 2H).

[1218] 실시예 137. 3-((S)-1,3-디메틸-6-옥소피페리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-137의 합성

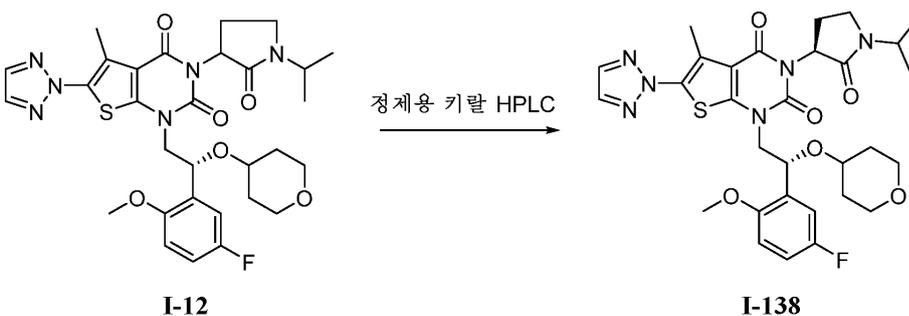


[1219]

[1220] 화합물 I-137을 실시예 108에서의 절차를 사용하여 화합물 I-134로부터 제조하였다.

[1221] LC-MS:(ES, m/z): [M+H]⁺ 601; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.58 (s, 3H), 1.90-2.02 (m, 2H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.50 (s, 4H), 2.74 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.09-3.14 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.01-4.03 (d, 2H), 4.64-4.69 (m, 1H), 5.09-5.13 (t, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 2H), 8.16 (s, 2H).

[1222] 실시예 139. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-3-((S)-1-이소프로필-2-옥소피페리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-138의 합성

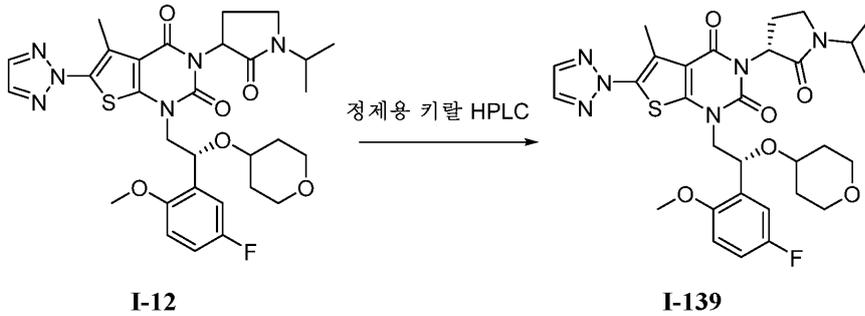


[1223]

[1224] 화합물 I-138을 화합물 I-12의 키랄 정제에 의해 제조하였다.

[1225] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 627; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10-1.16 (m, 6H), 1.19-1.36 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.56-2.62 (d, 3H), 3.24-3.27 (m, 2H), 3.30-3.62 (m, 5H), 3.74-3.78 (d, 3H), 3.89-3.93 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 2H), 5.19-5.25 (m, 1H), 5.38-5.58 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 8.19 (s, 2H).

[1226] 실시예 139. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-3-((R)-1-이소프로필-2-옥소피롤리딘-3-일)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-139의 합성

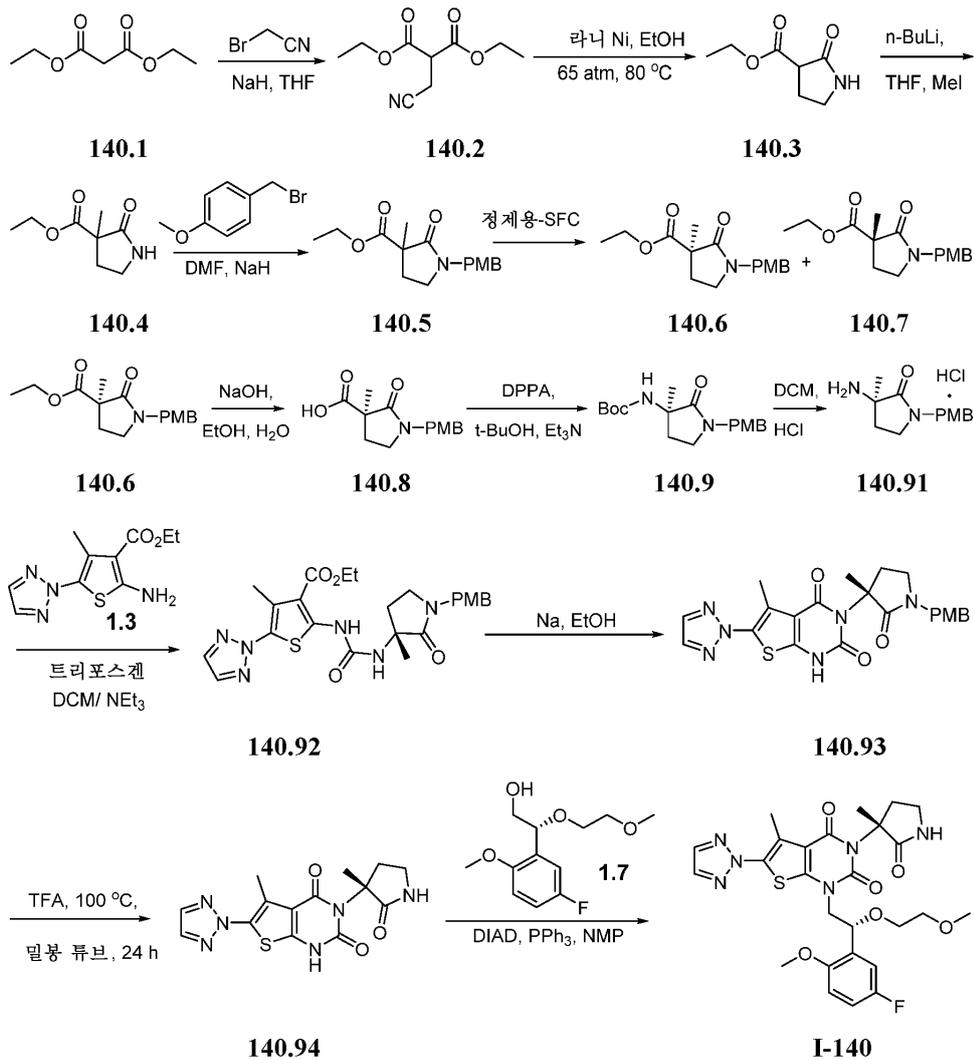


[1227]

[1228] 화합물 I-139를 화합물 I-12의 키랄 분리에 의해 제조하였다.

[1229] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 627; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11-1.17 (m, 6H), 1.22-1.34 (m, 2H), 1.64-1.71 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 1H), 2.30-2.34 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.63 (s, 2H), 3.22-3.26 (m, 2H), 3.26-3.60 (m, 5H), 3.76-3.79 (m, 3H), 4.05-4.18 (m, 3H), 5.18-5.39 (m, 1H), 5.54-5.59 (t, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 8.17-8.20 (d, 2H).

[1230] 실시예 140. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-3-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-140의 합성



[1231]

[1232]

화합물 140.2의 합성. 질소 하의 3-L 4구 둥근 바닥 플라스크에, THF (800 ml) 중 140.1 (80 g, 0.50 mol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, NaH (12.6 g, 0.54 mol, 1.08 당량)를 첨가하였다. 30분 후, 상기에 2-브로모-아세트니트릴 (30 g, 0.25mol, 0.50 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온에서 8시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 300 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 300 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 140.2 64.0 g (64.3%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1233]

화합물 140.3의 합성. 3-L 압력 탱크 반응기 (80 atm)에, 140.2 (64 g, 321.28 mmol, 1.00 당량), EtOH (1 L) 및 라니 Ni (12 g)를 넣었다. 반응물을 65℃에서 20시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 140.3 18.5 g (36.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1234]

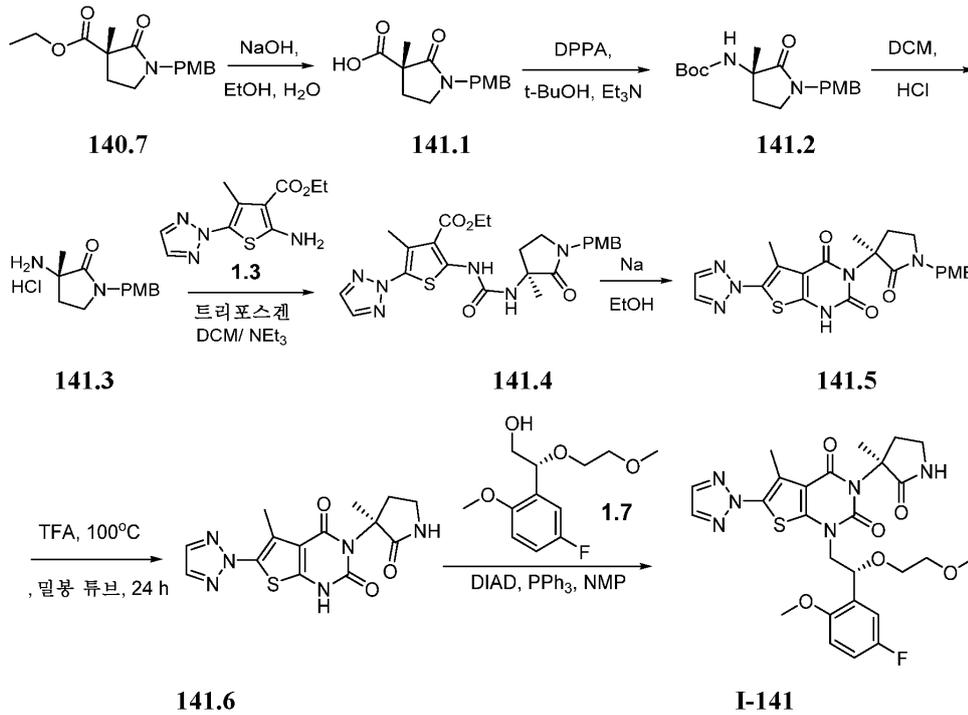
화합물 140.4의 합성. 질소 하의 500-mL 4구 둥근 바닥 플라스크에, THF (165 mL) 중 140.3 (18.5 g, 104.98 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. n-BuLi (46.2 mL, 1.10 당량, 2.5M)를 -78℃에서 첨가하였다. 용액을 주위 온도까지 가온되도록 하고, -78℃로 다시 냉각시켰다. 이어서, MeI (16.4 g, 1.10 당량)를 -78℃에서 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 200 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 CH₂Cl₂ 2 x 200 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 140.4 6.5 g (36.0%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1235]

화합물 140.5의 합성. 질소 하의 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 140.4 (6.5 g, 37.97 mmol, 1.00 당량), DMF (65 mL)를 넣고, 이어서 NaH (1.7 g, 70.83 mmol, 1.10 당량)를 첨가하였다. 30분 후, PMB (9.16 g, 1.20 당량)를 교반하면서 적가하였다. 반응물을 물/빙조 내에서 0-5℃에서 2시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성)

100 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 100 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 140.5 5.8 g (52.1%)을 무색 오일로서 수득하였다.

- [1236] 화합물 140.6 및 140.7의 합성. 화합물 140.6 및 140.7을 화합물 140.5의 키랄 분리에 의해 제조하였다.
- [1237] 화합물 140.8의 합성. 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 140.6 (2.56 g, 14.95 mmol, 1.00 당량), EtOH (30 mL), 물 (6 mL), NaOH (530 mg, 13.25 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 용액의 pH 값을 HCl (2.0 M)을 사용하여 3-4로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 감압 하에 건조시켜 140.8 2.03 g (95.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1238] 화합물 140.9의 합성. 질소 하의 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 140.8 (2.03 g, 7.71 mmol, 1.00 당량), tert-부탄올 (40 mL), DPPA (2.55 g, 9.27 mmol, 1.20 당량), Et₃N (1.56 g, 15.42 mmol, 2.00 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음, 환류 하에 추가로 24시간 동안 가열하였다. 완결 시에, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 140.9 1.65 g (64.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1239] 화합물 140.91의 합성. 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 140.9 (1.65 g, 4.93 mmol, 1.00 당량), CH₂Cl₂ (20 mL)를 넣었다. 혼합물을 H₂ 기체로 퍼징한 다음, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 140.91 1.3 g (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.
- [1240] 화합물 140.92의 합성. 질소 하의 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 1.3 (1.21 g, 4.80 mmol, 1.00 당량), CH₂Cl₂ (20 mL), BTC (0.57 g, 0.40 당량)를 넣었다. 이에 이어서, -15°C에서 Et₃N (4.27 g, 14.4 mmol, 3.00 당량)을 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 140.91 (1.30 g, 4.80 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 100 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 CH₂Cl₂ 2 x 100 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 140.92 2.2 g (89.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1241] 화합물 140.93의 합성. 질소 하의 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, EtOH (30 mL)를 넣었다. 이에 이어서, Na (1.38 g, 14.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기에 140.92 (2.2 g, 4.29 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 밤새 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 150 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 140.93 1.96 g (98.0%)을 회백색 고체로서 수득하였다.
- [1242] 화합물 140.94의 합성. 질소 하의 40-mL 밀봉 튜브에, 140.93 (1.96 g, 4.20 mmol, 1.00 당량), TFA (20 g, 176.93 mmol, 42.11 당량)를 넣었다. 반응물을 100°C에서 24시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 140.94 1.28 g (88.0%)을 회백색 고체로서 수득하였다.
- [1243] 화합물 I-140의 합성. 질소 하의 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 140.94 (780 mg, 2.25 mmol, 1.00 당량), NMP (10 mL), 1.7 (825.11 mg, 3.38 mmol, 1.50 당량), DIAD (909.8 mg, 4.50 mmol, 2.00 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (1.5 g, 5.72 mmol, 2.50 당량)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, H₂O 2 x 100 mL로 세척하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 100 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-140의 생성물 107.0 mg (33.8%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1244] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.51-1.70 (m, 3H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.33-3.40 (m, 5H), 3.52-3.57 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.14-4.17 (m, 1H), 4.80-4.83 (m, 1H), 7.0-7.08 (m, 3H), 8.14 (s, 2H).
- [1245] 실시예 141. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-3-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-141의 합성



[1246]

[1247]

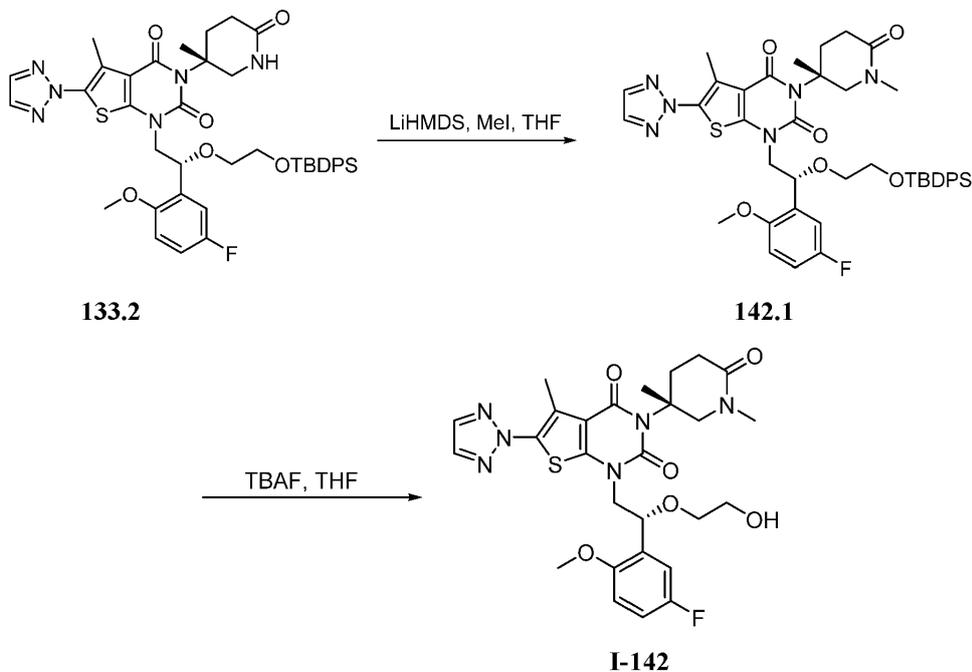
화합물 I-141을 실시예 140에 기재된 절차를 사용하여 화합물 140.7로부터 제조하였다.

[1248]

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+$ 573; $^1\text{H NMR}$: (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.63 (s, 3H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 4H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.82-3.89 (m, 1H), 4.26-4.30 (d, 1H), 4.87-4.89 (m, 1H), 6.97-7.08 (m, 3H), 7.96 (brs, 1H), 8.14 (s, 2H).

[1249]

실시예 142. 화합물 3-((R)-1,3-디메틸-6-옥소피페리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-142의 합성



[1250]

[1251]

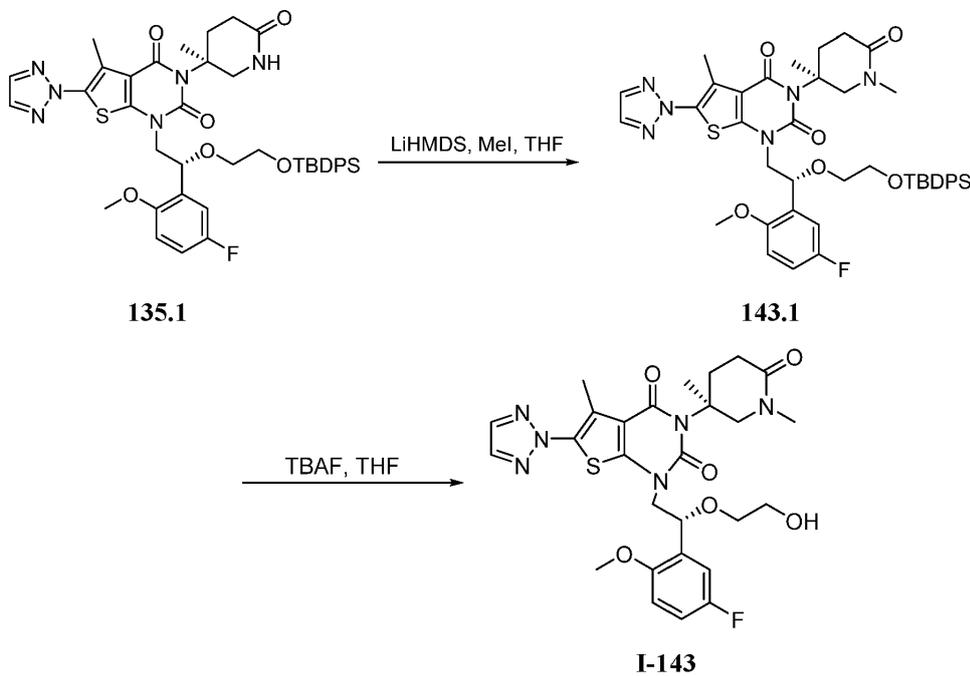
화합물 142.1의 합성. 질소 하의 50-mL 등근 바닥 플라스크에, 133.2 (140 mg, 0.17 mmol, 1.00 당량), THF (3.0 mL), 및 LiHMDS (0.34 mL, 0.34 mmol, 2.00 당량, 1.0 M)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기에 MeI (140 mg, 4.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, NH_4Cl (수

성) 20 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 20 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 142.1 40.0 mg (28.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1252] 화합물 I-142의 합성. 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 142.1 (40 mg, 0.05 mmol, 1.00 당량), THF (1.0 mL) 및 TBAF (61 mg, 0.23 mmol, 4.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, NaCl (수성) 20 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 10mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-142 24.5 mg (85.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1253] LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.58 (s, 3H), 1.89-1.97 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.11-3.12 (m, 1H), 3.28-3.53 (m, 5H), 3.69 (s, 3H), 4.01-4.03 (d, 2H), 4.61-4.67 (dd, 2H), 5.08-5.12 (t, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 8.18 (s, 2H)

[1254] 실시예 143. 화합물 3-((S)-1,3-디메틸-6-옥소피페리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-143의 합성

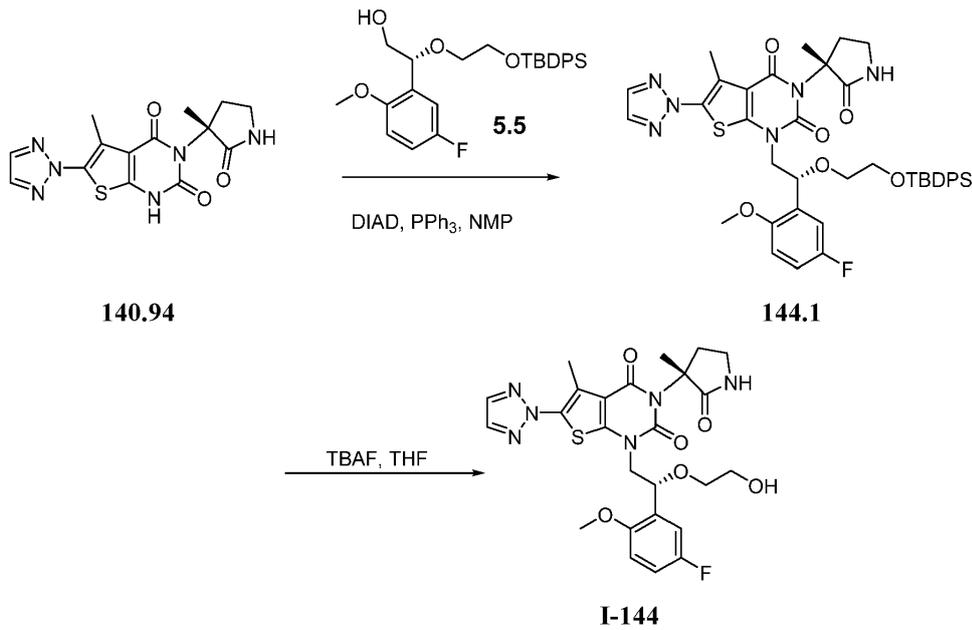


[1255]

[1256] 화합물 I-143을 실시예 142에 기재된 절차를 사용하여 화합물 135.1로부터 제조하였다.

[1257] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.56 (s, 3H), 1.91-2.0 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.06-3.09 (m, 1H), 3.28-3.52 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.96-4.12 (m, 2H), 4.51-4.53 (m, 1H), 4.67-4.73 (m, 1H), 5.02-5.06 (t, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 8.18 (s, 2H).

[1258] 실시예 144. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-3-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-144의 합성



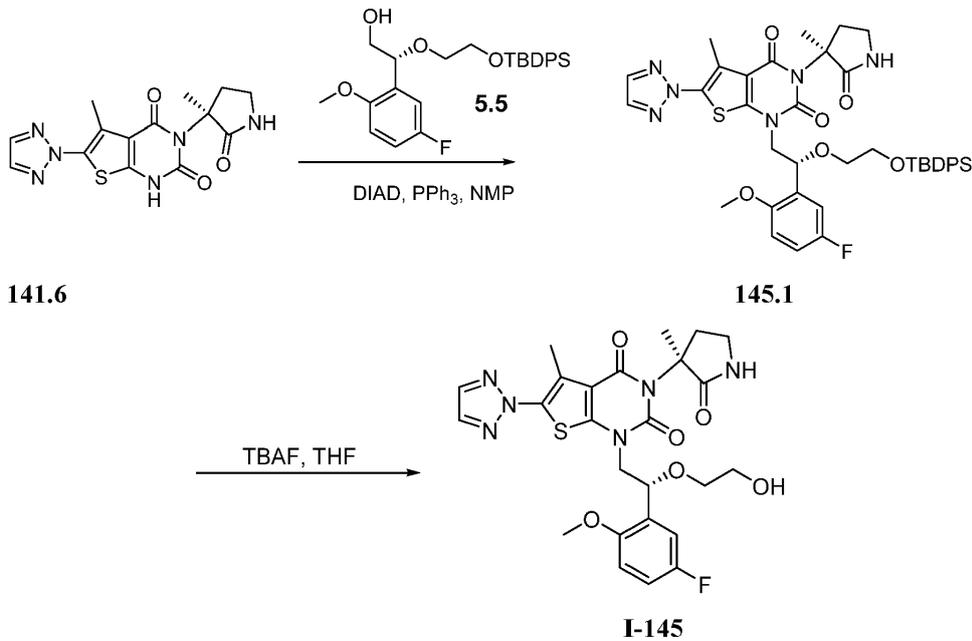
[1259]

[1260] 화합물 144.1의 합성. 질소 하의 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 140.94 (500 mg, 1.44 mmol, 1.00 당량), NMP (10 mL), 5.5 (1.02 g, 2.18 mmol, 1.50 당량), DIAD (583.8 mg, 2.89 mmol, 2.00 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (946.5 mg, 3.61 mmol, 2.50 당량)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, H₂O 2 x 50 mL로 세척하였다. 생성된 용액을 EtOAc 3 x 50 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 144.1 620 g을 백색 고체로서 수득하였다.

[1261] 화합물 I-144의 합성. 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 144.1 (620 mg, 0.78 mmol, 1.00 당량), THF (10 mL), TBAF (735.2 mg, 2.81 mmol, 3.00 당량), 물 (0.5 mL)을 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 NaCl (수성) 2 x 100 mL로 세척하였다. 생성된 용액을 EtOAc 3 x 50 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC 및 HPLC에 의해 정제하여 I-144 101.4 mg (23.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1262] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.63 (s, 3H), 2.03-2.08 (m, 2H), 2.56-2.62 (m, 3H), 3.33-3.44 (m, 4H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.99-4.05 (m, 1H), 4.17-4.20 (m, 1H), 4.62-4.64 (m, 1H), 4.83-4.85 (m, 1H), 6.99-7.13 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 8.14 (s, 2H).

[1263] 실시예 145. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시-에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-3-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 I-145의 합성



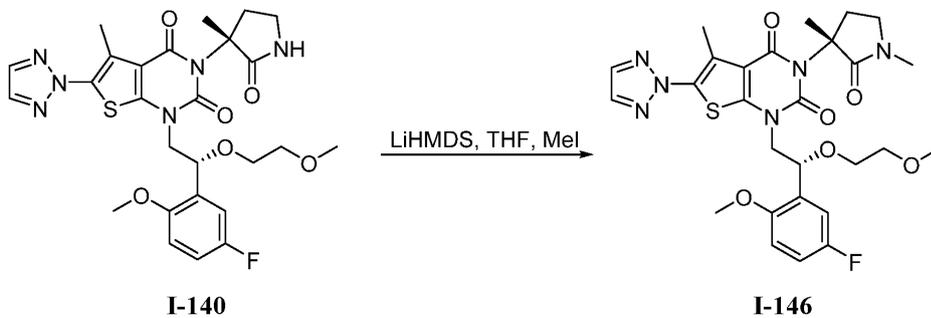
[1264]

[1265] 화합물 I-145를 실시예 145에 기재된 절차를 사용하여 화합물 141.6으로부터 제조하였다.

[1266] LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.62 (s, 3H), 2.04-2.05 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), δ 3.33-3.37 (m, 2H), 3.37-3.60 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.92-3.94 (m, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.62-4.64 (m, 1H), 4.87-4.89 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 2H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.14 (s, 2H)

[1267]

실시예 146.
 3-((R)-1,3-디메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-146의 합성



[1268]

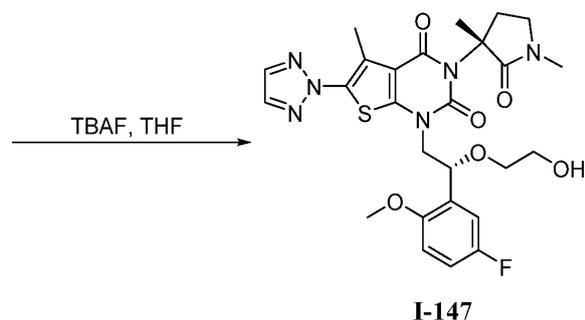
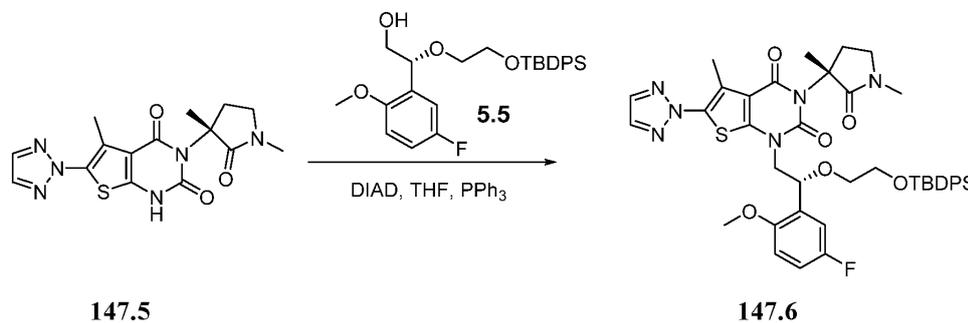
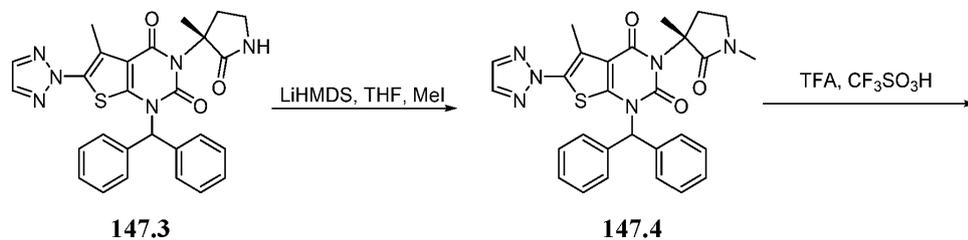
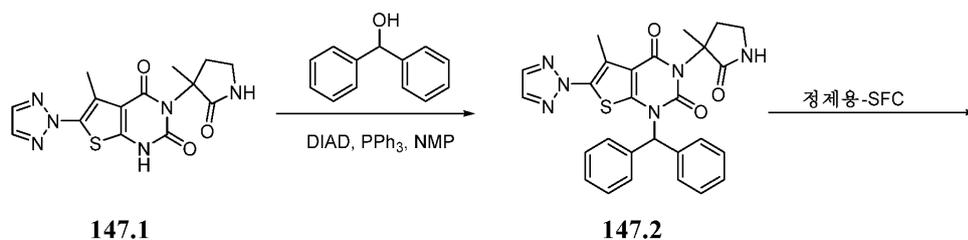
[1269] 질소 하의 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (5.0 mL) 중 I-140 (450 mg, 0.79 mmol, 및 1.0 당량)을 넣었다. 이에 이어서, 교반하면서 LiHMDS (1.57mL, 1.57 mmol, 2.00 당량, 1.0 M)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기에 MeI (446.38 mg, 4.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 50 mL의 첨가에 의해 퀸칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 30 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-146 195.7 mg (42.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1270]

LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.57 (s, 3H), 1.71-1.89 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.23-3.28 (m, 3H), 3.33-3.40 (m, 5H), 3.43-3.57 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.09-4.11 (d, 2H), 4.82-4.86 (t, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 7.03-7.10 (m, 2H), 8.16 (s, 2H).

[1271]

실시예 147. 3-((R)-1,3-디메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-147의 합성



[1272]

화합물 147.1의 합성. 화합물 147.1을 실시예 140에 기재된 절차와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[1273]

화합물 147.2의 합성. 질소 하의 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 147.1 (1.7 g, 4.91 mmol, 1.00 당량), NMP (30 mL), 디페닐메탄올 (1.36 g, 7.38 mmol, 1.50 당량), DIAD (1.49 g, 7.37 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (2.57 g, 9.80 mmol, 2.00 당량)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, H₂O 2 x 150 mL로 세척하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 200 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 147.2 1.45 g (58.0%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1274]

화합물 147.3의 합성. 화합물 147.3을 화합물 147.2의 키랄 분리에 의해 제조하였다.

[1275]

화합물 147.4의 합성. 질소 하의 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (10 mL) 중 147.3 (600 mg, 1.17 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, LiHMDS (2.34 mL, 2.34 mmol, 2.00 당량, 1 M)를 여러 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기에 MeI (664.9 mg, 4.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 100 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 50 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시킨 다음, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 147.4 513 mg (83.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1276]

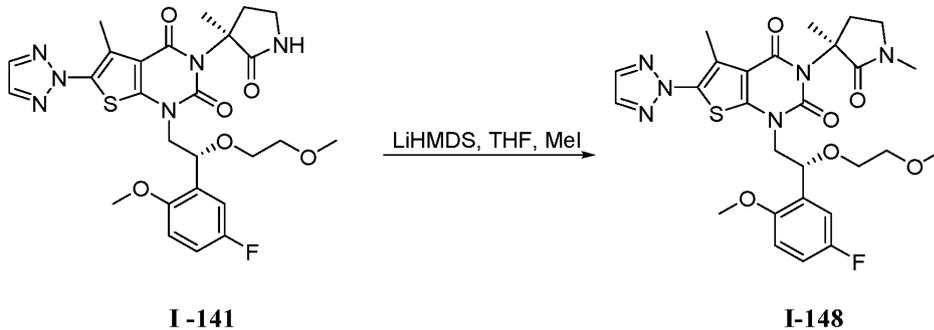
[1277] 화합물 147.5의 합성. 질소 하의 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 147.4 (513 mg, 0.97 mmol, 1.00 당량) 및 TFA (10 mL)를 넣었다. 이에 이어서, 0°C에서 교반하면서 CF₃SO₃H (292.4 mg, 2.00 당량)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 H₂O 100 mL로 희석하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 오븐 내에서 건조시켜 147.5 428 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[1278] 화합물 147.6의 합성. 질소 하의 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 147.5 (428 mg, 1.19 mmol, 1.00 당량), THF (10 mL), 화합물 5.5 (834.8 mg, 1.78 mmol, 1.50 당량), DIAD (479.8 mg, 2.37 mmol, 2.00 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (777.9 mg, 2.97 mmol, 2.50 당량)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 수득된 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 147.6 510 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[1279] 화합물 I-147의 합성. 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 147.6 (510 mg, 0.63 mmol, 1.00 당량), THF (10 mL), TBAF (594.3 mg, 2.27 mmol, 3.00 당량), 및 물 (0.5 mL)을 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 NaCl (수정) 2 x 50 mL로 세척하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 50 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-147 81.8 mg (23.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1280] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.55 (s, 3H), 1.77-1.92 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.42-3.58 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.94-4.0 (m, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.60-4.64 (t, 1H), 4.88-4.91 (m, 1H), 6.98-7.0 (d, 2H), 7.06-7.09 (m, 1H), 8.16 (s, 2H).

[1281] 실시예 148. 3-((S)-1,3-디메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-메톡시에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-148의 합성

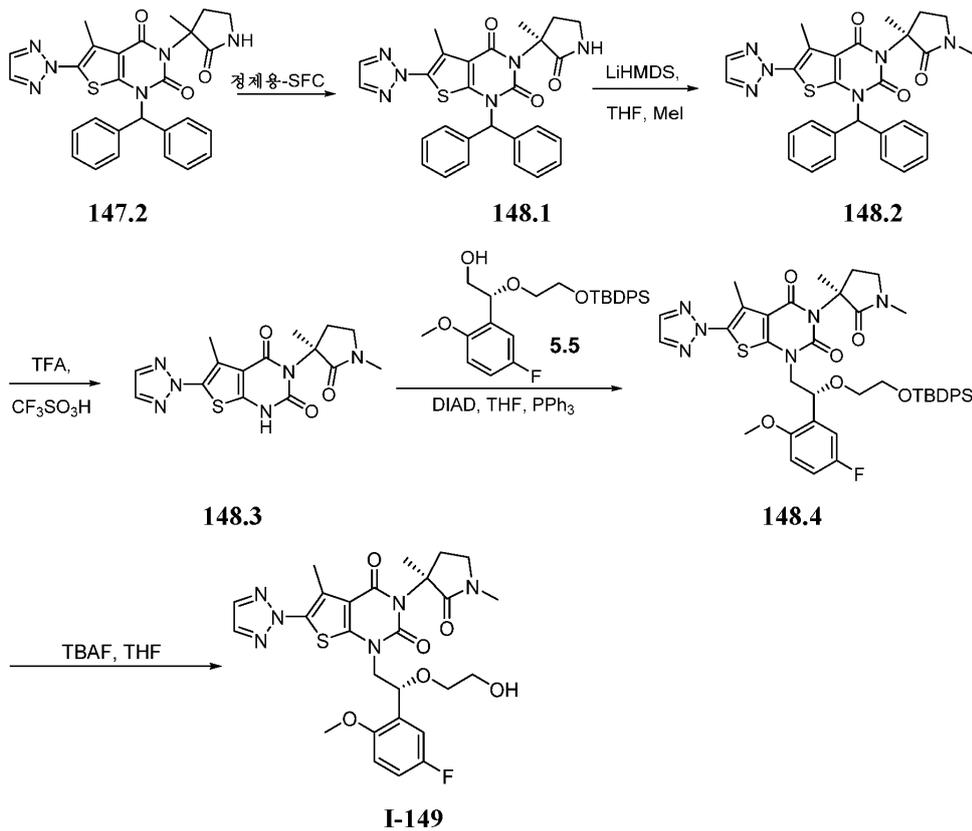


[1282]

[1283] 화합물 I-148을 실시예 146에 기재된 절차를 사용하여 화합물 I-141로부터 제조하였다.

[1284] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.56 (s, 3H), 1.79-1.92 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 3.33 (s, 2H), 3.39-3.45 (m, 3H), 3.46-3.59 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.92-3.98 (m, 1H), 4.24-4.29 (dd, 1H), 4.87-4.89 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 3H), 8.16 (s, 2H).

[1285] 실시예 148. 3-((S)-1,3-디메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(2-히드록시에톡시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-148의 합성



[1286]

[1287]

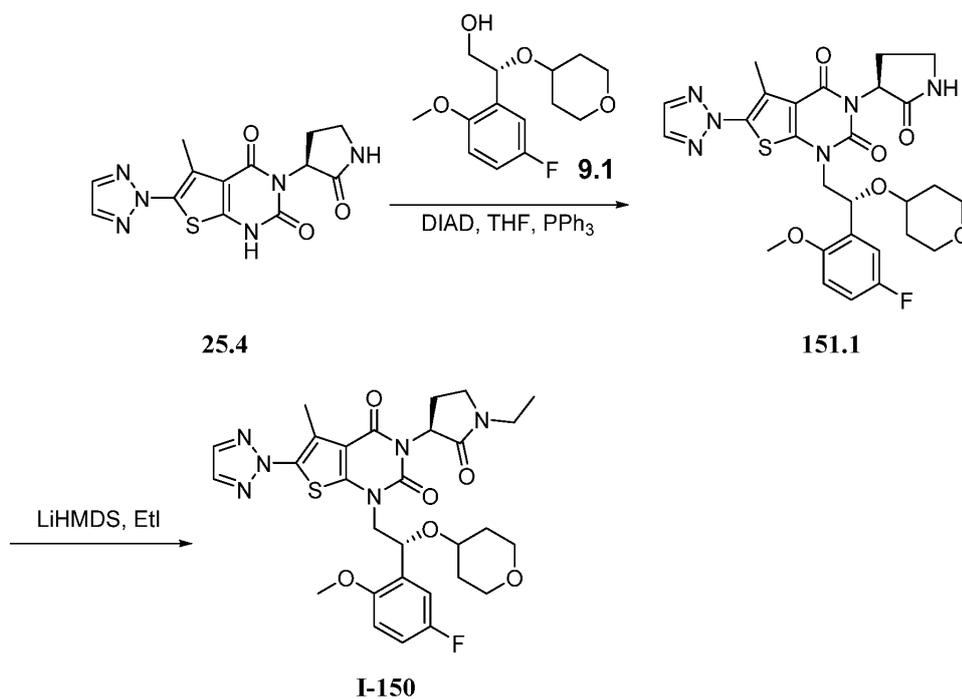
화합물 I-149를 실시예 147에 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[1288]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.56 (s, 3H), 1.72-1.89 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.33-3.37 (m, 2H), 3.43-3.57 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.10-4.12 (d, 2H), 4.59-4.63 (t, 1H), 4.84-4.87 (t, 1H), 6.88-6.93 (m, 1H), 7.02-7.11 (m, 2H), 8.16 (s, 2H).

[1289]

실시예 150. 3-((S)-1-에틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-150의 합성



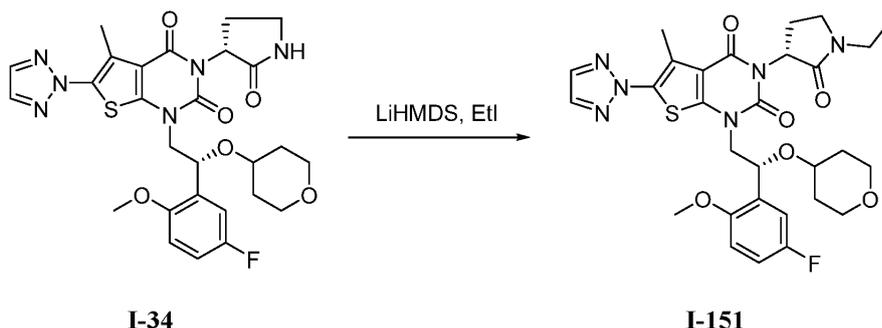
[1290]

[1291] 화합물 151.1의 합성. 질소 하의 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 25.4 (500 mg, 1.50 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), 9.1 (488 mg, 1.81 mmol, 1.20 당량) 및 DIAD (454.5 mg, 2.25 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (786 mg, 3.00 mmol, 2.00 당량)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 151.1 180 mg (20.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1292] 화합물 I-150의 합성. 질소 하의 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (8 mL) 중 151.1 (180 mg, 0.31 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, 물/빙조 내에서 0°C에서 교반하면서 LiHMDS (0.92mL, 0.92 mmol, 3.00 당량, 1M)를 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, EtI (240.1 mg, 5.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 NH₄Cl (수성) 30 mL의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 30 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-150 71.4 mg (38.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1293] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 613; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.07-1.11 (t, 3H), 1.22-1.35 (m, 2H), 1.64-1.66 (m, 2H), 2.17-2.21 (m, 1H), 2.29-2.31 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.64 (s, 2H), 3.24-3.28 (m, 4H), 3.32-3.50 (m, 4H), 3.58-3.61 (m, 1H), 3.77-3.80 (d, 3H), 4.01-4.04 (m, 2H), 5.18-5.27 (m, 1H), 5.39-5.57 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 8.18-8.19 (d, 2H).

[1294] 실시예 151. 3-((R)-1-에틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-151의 합성

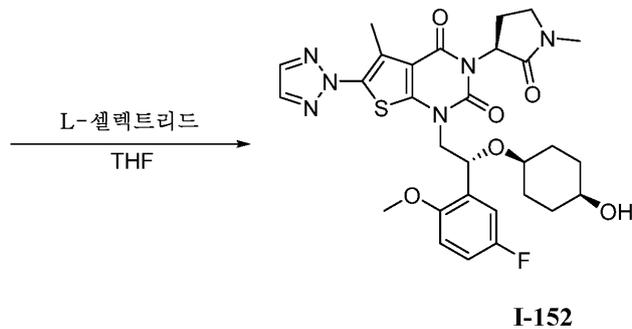
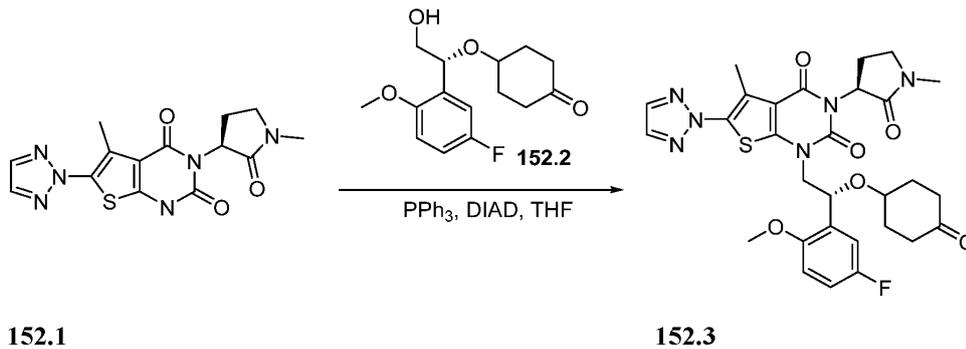


[1295]

[1296] 화합물 I-151을 실시예 150에 기재된 절차를 사용하여 화합물 I-34로부터 제조하였다.

[1297] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 613; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09-1.12 (t, 3H), 1.24-1.35 (m, 2H), 1.66-1.68 (m, 2H), 2.02-2.35 (m, 2H), 2.52-2.57 (m, 3H), 3.22-3.29 (m, 4H), 3.34-3.59 (m, 5H), 3.75-3.79 (d, 3H), 3.92-4.18 (m, 2H), 5.21-5.28 (m, 1H), 5.39-5.62 (m, 1H), 6.98-7.06 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 8.19-8.20 (d, 2H).

[1298] 실시예 152. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(((1s,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-152의 합성



[1299]

[1300] 화합물 152.3의 합성. 질소 하의 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 152.1 (400 mg, 1.15 mmol, 1.00 당량), THF (5.0 mL), 152.2 (423 mg, 1.50 mmol, 1.30 당량) 및 DIAD (303 mg, 1.50 mmol, 1.30 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (454.3 mg, 1.73 mmol, 1.50 당량)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 152.3 145 mg (21.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1301] 화합물 I-152의 합성. 질소 하의 100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 152.3 (145 mg, 0.24 mmol, 1.00 당량), THF (5.0 mL)를 넣었다. 이에 이어서, L-설텍트리드 (0.71 mL, 1 M)를 -78°C에서 첨가하였다. 반응물을 -78°C에서 30분 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 30 mL의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 생성된 용액을 EtOAc 3 x 20 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-152 104.9 mg (72.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1302] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 613; H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.24-1.58 (m, 8H), 2.27-2.33 (m, 2H), 2.55-2.64 (m, 3H), 2.78-2.79 (d, 3H), 3.16-3.24 (m, 1H), 3.34-3.47 (m, 3H), 3.76-3.80 (d, 3H), 3.94-4.10 (m, 2H), 4.30-4.34 (m, 1H), 5.16-5.26 (m, 1H), 5.40-5.57 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.11-7.20 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 8.17-8.18 (d, 2H).

[1303] 실시예 153. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(((1s,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-153의 합성

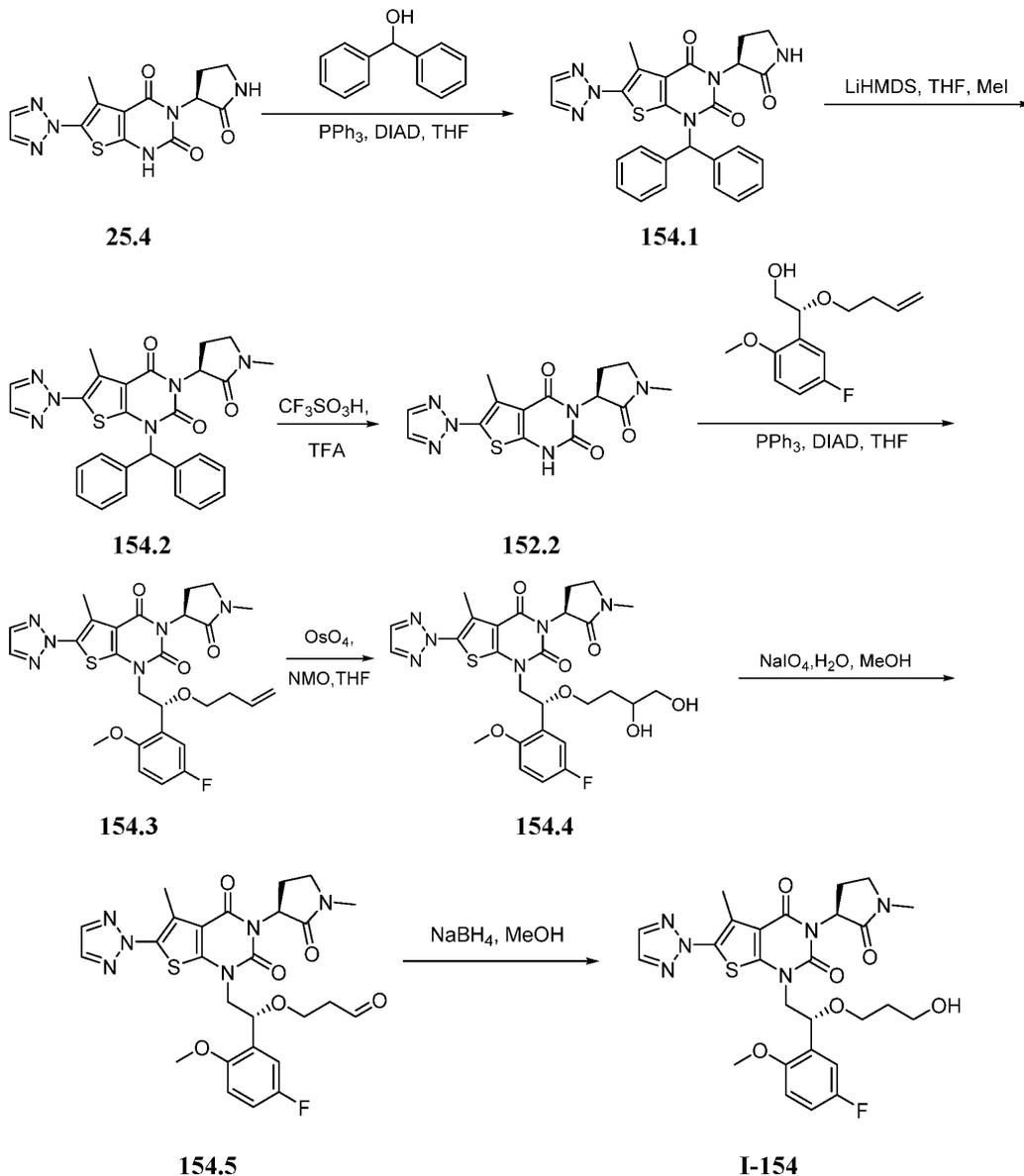
생성된 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음, EtOAc 2 x 100 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켜 152.2 16.7 g을 황색 액체로서 수득하였다.

[1310] 화합물 153.7의 합성. 화합물 153.7을 실시예 152에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1311] 화합물 I-153의 합성. 화합물 I-153을 실시예 152에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1312] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 613; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.27-1.37 (m, 6H), 1.57-1.60 (m, 2H), 2.09-2.38 (m, 2H), 2.52-2.64 (m, 3H), 2.78-2.79 (d, 3H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.41-3.46 (m, 3H), 3.76-3.80 (d, 3H), 3.98-4.11 (m, 2H), 4.32-4.34 (m, 1H), 5.21-5.23 (m, 1H), 5.38-5.60 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 8.18-8.19 (d, 2H).

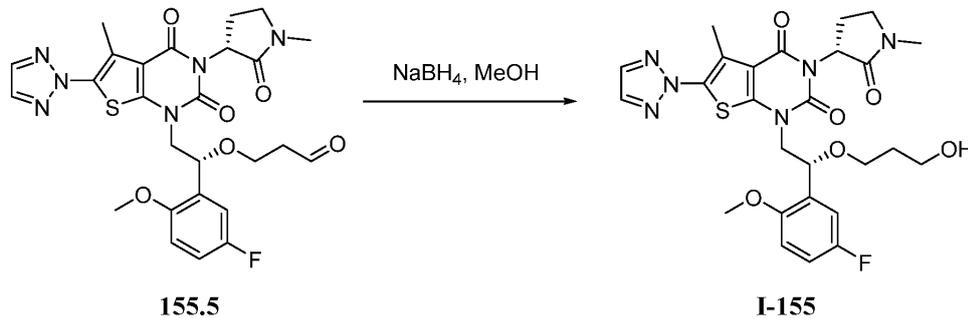
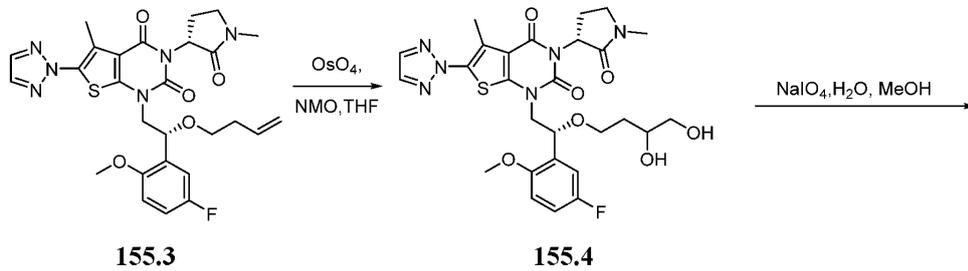
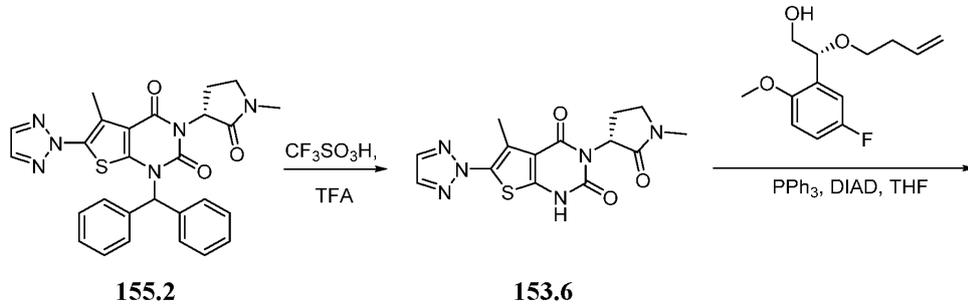
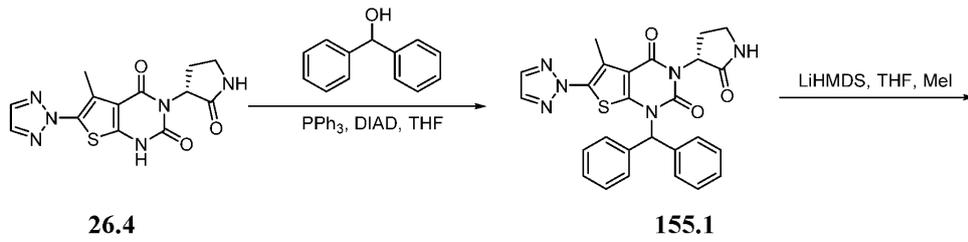
[1313] 실시예 154. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(3-히드록시-프로폭시)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-154의 합성



[1314]

[1315] 화합물 154.1의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 25.4 (5.82 g, 17.51 mmol, 1.00 당량), THF (60 mL), 디페닐메탄올 (4.84 g, 26.27 mmol, 1.50 당량), DIAD (5.31 g, 26.26 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (9.18 g, 35.00 mmol, 2.00 당량)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 154.1 5.9 g (68.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

- [1316] 화합물 154.2의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (59 mL) 중 154.1 (5.9 g, 11.83 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, 0°C에서 교반하면서 LiHMDS (23.66 mL, 23.66 mmol, 2.00 당량, 1 M)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기에 CH₃I (6.7 g, 47.20 mmol, 4.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 100 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 50 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 154.2 3.4 g (56%)을 황색 고체로서 수득하였다.
- [1317] 화합물 152.2의 합성. 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 154.2 (3.4 g, 6.63 mmol, 1.00 당량) 및 TFA (17 mL)를 넣었다. 이에 이어서, 물/빙조 내에서 0°C에서 CF₃SO₃H (1.99 g, 2.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 H₂O 200 mL로 희석하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 조 생성물을 재결정화시켜 152.2 1.5 g (65%)을 회백색 고체로서 수득하였다.
- [1318] 화합물 154.3의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 50-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 152.2 (500 mg, 1.44 mmol, 1.00 당량), THF (15 mL), (2R)-2-(부트-3-엔-1-일옥시)-2-(5-플루오로-2-메톡시-페닐)에탄-1-올 (520 mg, 2.16 mmol, 1.50 당량), DIAD (470 mg, 2.32 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (720 mg, 2.75 mmol, 1.80 당량)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 154.3 290 mg (35.0%)을 담황색 오일로서 수득하였다.
- [1319] 화합물 154.4의 합성. 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 154.3 (290 mg, 0.51 mmol, 1.00 당량), THF (10 mL), NMO (180 mg, 1.54 mmol, 3.00 당량), 및 OsO₄ (4 mg, 0.02 mmol, 0.03 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, H₂O 50 mL로 희석하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 30 mL로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 생성된 혼합물을 H₂O 2 x 30 mL로 세척하였다. 생성된 혼합물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 154.4 130 mg (42.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1320] 화합물 154.5의 합성. 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 154.4 (130 mg, 0.22 mmol, 1.00 당량), MeOH (10 mL), 물 (3 mL) 및 NaIO₄ (94 mg, 0.44 mmol, 2.00 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시킨 다음, EtOAc 30 mL로 희석하였다. 생성된 혼합물을 각각 물 2 x 30 mL, 염수 2 x 30 mL로 세척하였다. 혼합물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 154.5 120 mg (97.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1321] 화합물 I-154의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 25-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 154.5 (120 mg, 0.21 mmol, 1.00 당량), MeOH (3.0 mL)를 넣었다. 이에 이어서, 0°C에서 NaBH₄ (8 mg, 0.21 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 NH₄Cl (수성) 30 mL의 첨가에 의해 켄칭한 다음, EtOAc 50 mL로 희석하였다. 생성된 혼합물을 H₂O 2 x 30 mL로 세척하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-154 97.4 mg (81.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1322] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.56-1.59 (m, 2H), 2.12-2.32 (m, 2H), 2.52-2.54 (m, 1H), 2.62-2.64 (m, 2H), 2.77-2.79 (d, 3H), 3.26-3.28 (m, 1H), 3.32-3.46 (m, 5H), 3.74-3.76 (d, 3H), 3.86-3.97 (m, 1H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 5.02-5.13 (m, 1H), 5.37-5.57 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.10-7.21 (m, 2H), 8.17-8.19 (d, 2H).
- [1323] 실시예 155. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(3-히드록시프로폭시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-155의 합성

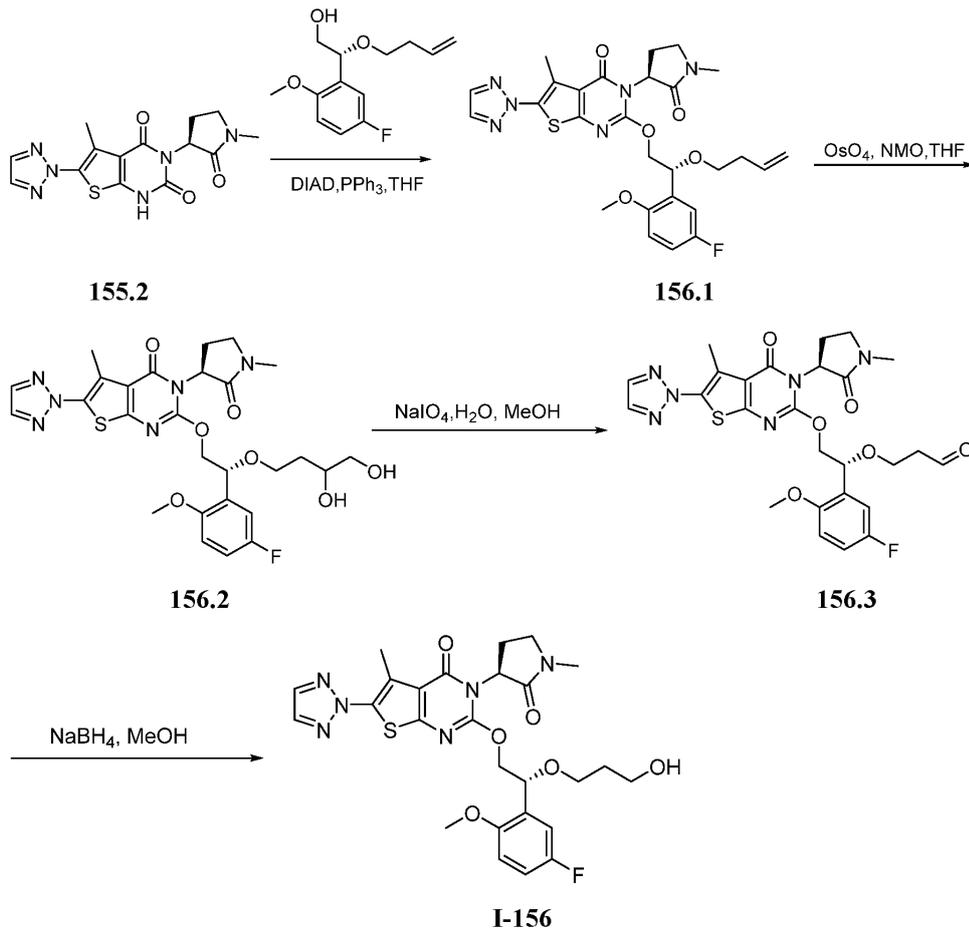


[1324]

[1325] 화합물 I-155를 실시예 154에 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[1326] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.54-1.60 (m, 2H), 2.02-2.28 (m, 2H), 2.55-2.61 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.33-3.43 (m, 6H), 3.70-3.76 (d, 3H), 4.01-4.06 (m, 2H), 4.31-4.35 (t, 1H), 5.03-5.12 (m, 1H), 5.35-5.56 (m, 1H), 6.94-7.08 (m, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 8.18 (s, 2H).

[1327] 실시예 156. 2-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(3-히드록시-프로폭시)에톡시)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온, I-156의 합성



[1328]

[1329]

화합물 156.1의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 50-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 155.2 (500 mg, 1.44 mmol, 1.00 당량), THF (15 mL), (2R)-2-(부트-3-엔-1-일옥시)-2-(5-플루오로-2-메톡시-페닐)에탄-1-올 (520 mg, 2.16 mmol, 1.50 당량), 및 DIAD (470 mg, 2.32 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (720 mg, 2.75 mmol, 1.80 당량)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 156.1 300 mg (37%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[1330]

화합물 156.2의 합성. 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 156.1 (300 mg, 0.53 mmol, 1.00 당량), THF (10 mL), NMO (185 mg, 1.58 mmol, 3.00 당량), 및 OsO₄ (4 mg, 0.02 mmol, 0.03 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, H₂O 50 mL로 희석하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 30 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, H₂O 2 x 30 mL로 세척하였다. 생성된 혼합물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 156.2 291 mg (92.0%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[1331]

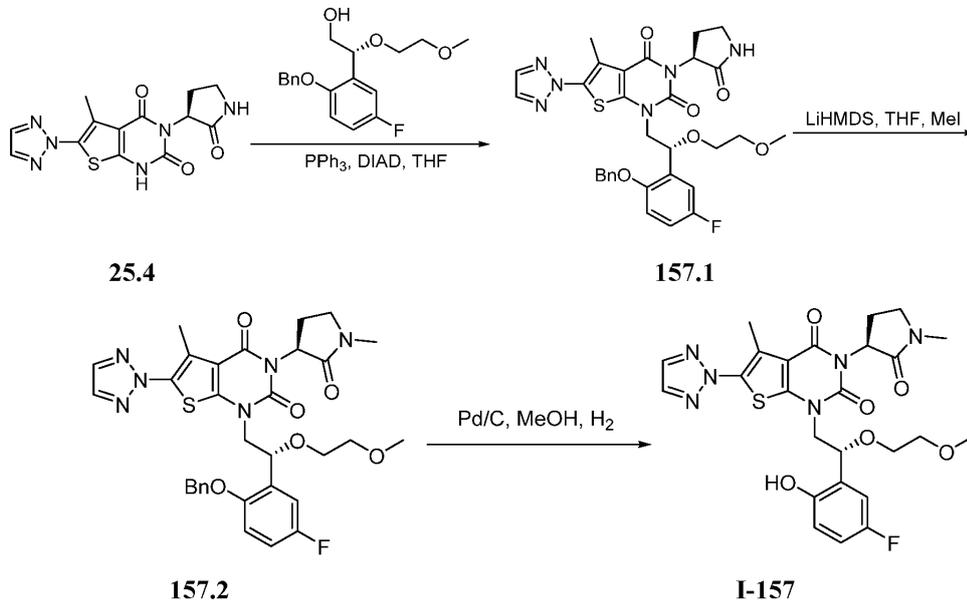
화합물 156.3의 합성. 25-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 156.2 (291 mg, 0.48 mmol, 1.00 당량), MeOH (10 mL), 물 (2 mL), NaIO₄ (214 mg, 1.00 mmol, 2.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 용액을 EtOAc 50 mL로 희석하고, 각각 물 2 x 30 mL 및 염수 2 x 30 mL로 세척하였다. 혼합물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 156.3 283 mg (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1332]

화합물 I-156의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 25-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 156.3 (283 mg, 0.50 mmol, 1.00 당량), 메탄올 (10 mL), NaBH₄ (20 mg, 0.53 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 반응물을 물/빙조 내에서 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 NH₄Cl (수성) 30 mL의 첨가에 의해 퀘칭하고, EtOAc 30 mL로 희석하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-156 181.2 mg (64.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1333] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.66-1.69 (m, 2H), 2.19-2.33 (m, 2H), 2.60-2.68 (d, 3H), 2.77-2.80 (d, 3H), 3.33-3.52 (m, 6H), 3.82-3.84 (d, 3H), 4.39-4.67 (m, 3H), 4.91-5.09 (m, 1H), 5.21-5.79 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 8.16-8.17 (d, 2H).

[1334] 실시예 157. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-(2-메톡시에톡시)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-157의 합성



[1335]

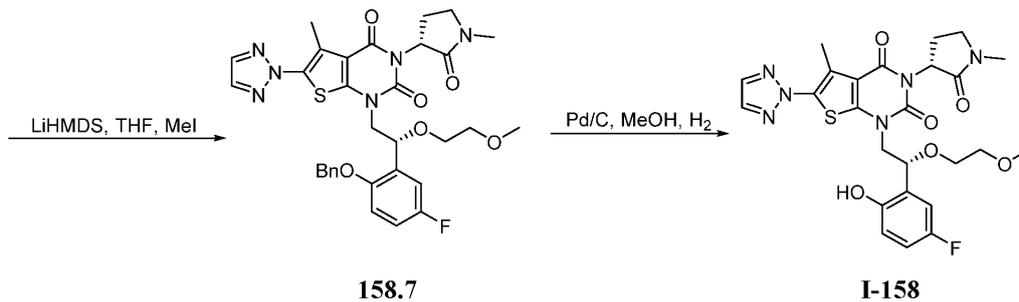
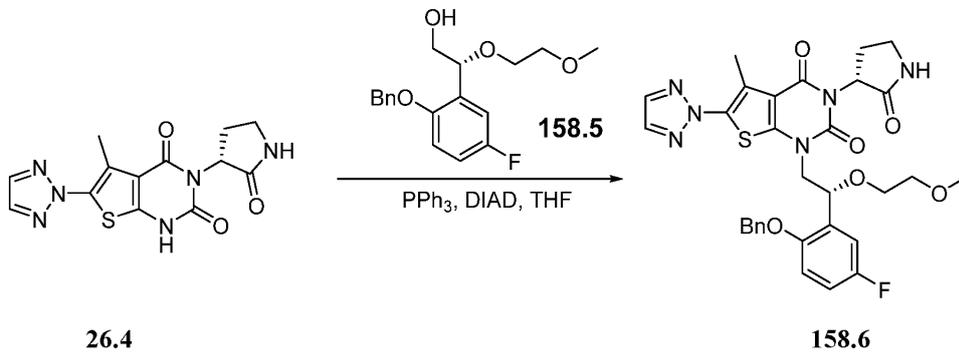
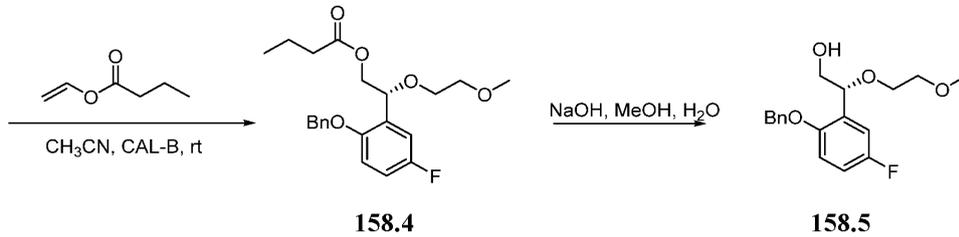
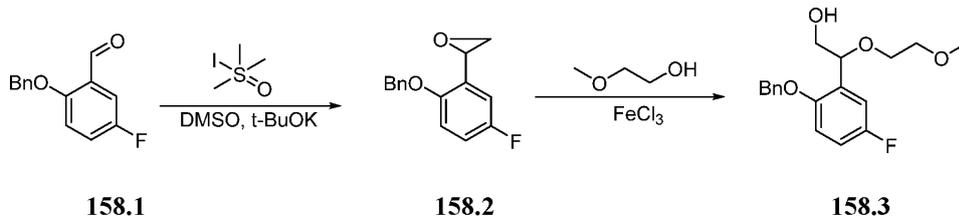
[1336] 화합물 157.1의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 25.4 (1 g, 3.01 mmol, 1.00 당량), THF (15 mL), (2R)-2-[2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐]-2-(2-메톡시에톡시)에탄-1-올 (1.16 g, 3.62 mmol, 1.20 당량) 및 DIAD (910 mg, 4.50 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (1.58 g, 6.02 mmol, 2.00 당량)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 157.1 1.6 g (조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1337] 화합물 157.2의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (20 mL) 중 157.1 (1.6 g, 2.52 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, 교반하면서 LiHMDS (5.04 mL, 5.04 mmol, 2.00 당량, 1M)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기에 MeI (1.43 g, 4.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 50 mL의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 50 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 157.2 1.6 g (98%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1338] 화합물 I-157의 합성. 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 157.2 (1.6 g, 2.47 mmol, 1.00 당량), MeOH (20 mL) 및 Pd/C (300 mg)를 넣었다. 현탁액을 H₂ 기체로 퍼징하였다. 반응물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC 및 HPLC에 의해 정제하여 I-157 160 mg (12.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1339] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.16-2.21 (m, 1H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.51-2.52 (d, 1H), 2.56-2.61 (m, 2H), 2.77-2.79 (d, 3H), 3.06-3.09 (d, 3H), 3.31-3.35 (m, 3H), 3.41-3.51 (m, 3H), 3.88-4.21 (m, 2H), 5.05-5.18 (m, 1H), 5.32-5.60 (m, 1H), 6.74-6.81 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 1H), 8.18-8.19 (d, 2H), 9.80-9.82 (d, 1H).

[1340] 실시예 158. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-(2-메톡시에톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-158의 합성



[1341]

[1342]

화합물 158.2의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 1000-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, DMSO (500 mL), t-BuOK (29.76 g, 265.22 mmol, 1.22 당량)를 넣었다. 이에 이어서, 10-20℃에서 트리메틸술포소늄 아이오다이드 (57.4 g, 260.82 mmol, 1.20 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 10-20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기에 물/빙조 내에서 0℃에서 교반하면서 DMSO (50 mL) 중 2-(벤질옥시)-5-플루오로벤즈알데히드 (50 g, 217.17 mmol, 1.00 당량)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수정) 200 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 MTBE 2 x 500 mL로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 생성된 혼합물을 물 2 x 300 mL로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 158.2 40 g (조 물질)을 황색 액체로서 수득하였다.

[1343]

화합물 158.3의 합성. 질소 하의 1000-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 2-메톡시에탄-1-올 (100 g, 1.31 mol, 8.00 당량)을 넣고, 이어서 FeCl₃ (2.64 g, 16.28 mmol, 0.10 당량)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이에 이어서, 물/빙조 내에서 0-10℃에서 교반하면서 158.2 (40 g, 163.76 mmol, 1.00 당량)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 물 1000 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 MTBE 3 x 500 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 158.3 34.5 g (66.0%)을 황색 액체로서 수득하였다.

[1344]

화합물 158.4의 합성. 질소 하의 500-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 158.3 (34.5 g, 107.69 mmol, 1.00 당량), CH₃CN (200 mL), 에테닐 부타노에이트 (6.14 g, 53.79 mmol, 0.50 당량), CAL-B (517.5 mg)를 넣었다.

생성된 용액을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 158.4 3.5 g (8.0%)을 황색 액체로서 수득하였다.

[1345] 화합물 158.5의 합성. 500-mL 둥근 바닥 플라스크에, 158.4 (3.5 g, 8.96 mmol, 1.00 당량), MeOH (70 mL), 물 (10 mL) 중 NaOH (395 mg, 9.88 mmol, 1.10 당량)의 용액을 넣었다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 용액을 물 100 mL로 희석하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 용액을 MTBE 2 x 100 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 158.5 2.56 g (89.0%)을 황색 액체로서 수득하였다.

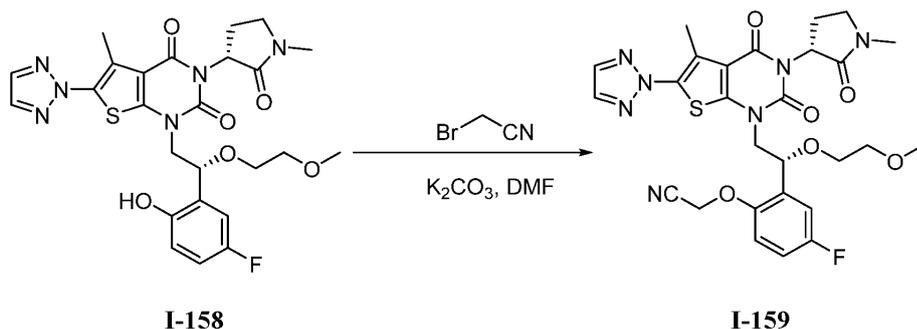
[1346] 화합물 158.6의 합성. 화합물 158.6을 실시예 157에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1347] 화합물 158.7의 합성. 화합물 158.7을 실시예 157에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1348] 화합물 I-158의 합성. 화합물 I-158을 실시예 157에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1349] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 559; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.12-2.30 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 3H), 2.77-2.79 (d, 3H), 3.07-3.09 (d, 3H), 3.30-3.33 (m, 3H), 3.34-3.51 (m, 3H), 3.88-4.16 (m, 2H), 5.07-5.1 (m, 1H), 5.37-5.56 (m, 1H), 6.76-6.80 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 8.18-8.20 (d, 2H), 9.79 (brs, 1H).

[1350] 실시예 159. 2-(4-플루오로-2-((R)-1-(2-메톡시에톡시)-2-(5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-2,4-디옥소-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-1(2H)-일)에틸)페녹시)아세트니트릴, I-159의 합성

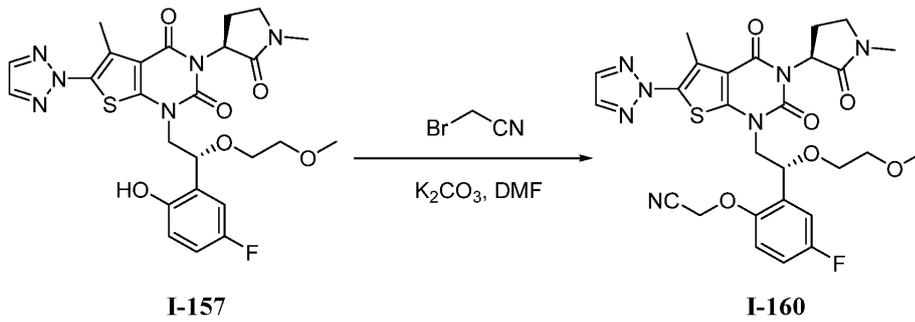


[1351]

[1352] 8-mL 바이알에, I-158 (100 mg, 0.18 mmol, 1.00 당량), DMF (2.5 mL), K₂CO₃ (74.19 mg, 0.54 mmol, 3.00 당량), 2-브로모아세트니트릴 (63.98 mg, 0.53 mmol, 3.00 당량)을 넣었다. 반응물을 50°C에서 5시간 동안 교반한 다음, 물 10 mL의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 10 mL로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-159 85.3 mg (80.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1353] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 598; ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.15-2.32 (m, 2H), 2.52-2.56 (d, 3H), 2.78-2.79 (d, 3H), 3.10-3.13 (d, 3H), 3.32-3.51 (m, 6H), 3.89-4.19 (m, 2H), 5.07-5.19 (m, 3H), 5.31-5.58 (m, 1H), 7.09-7.25 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 8.16-8.18 (d, 2H).

[1354] 실시예 160. 2-(4-플루오로-2-((R)-1-(2-메톡시에톡시)-2-(5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-2,4-디옥소-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-1(2H)-일)에틸)페녹시)아세트니트릴, I-160의 합성

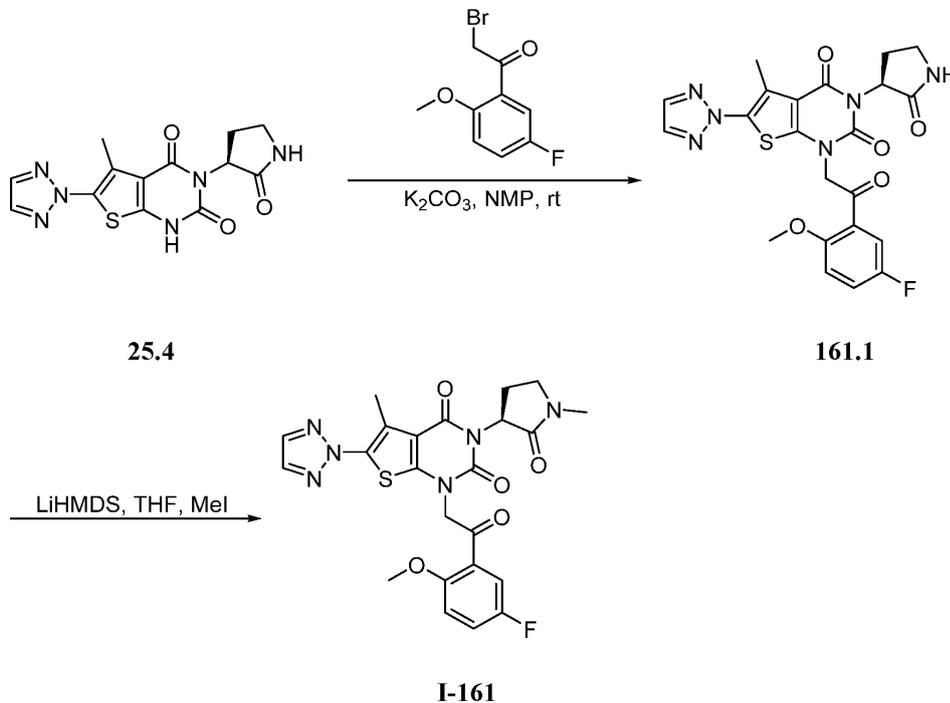


[1355]

[1356] 화합물 I-160을 실시예 159에 기재된 절차를 사용하여 화합물 I-157로부터 제조하였다.

[1357] LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ 598; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.08-2.33 (m, 2H), 2.58-2.59 (d, 3H), 2.77-2.80 (d, 3H), 3.09-3.12 (d, 3H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.35-3.52 (m, 5H), 3.97-4.21 (m, 2H), 5.06-5.40 (m, 3H), 5.53-5.58 (m, 1H), 7.16-7.33 (m, 3H), 8.16-8.17 (d, 2H).

[1358] 실시예 161. (S)-1-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-옥소에틸)-5-메틸-3-(1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-161의 합성



[1359]

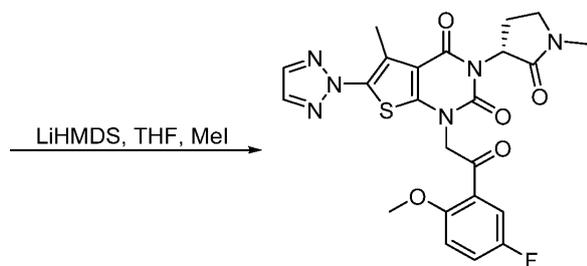
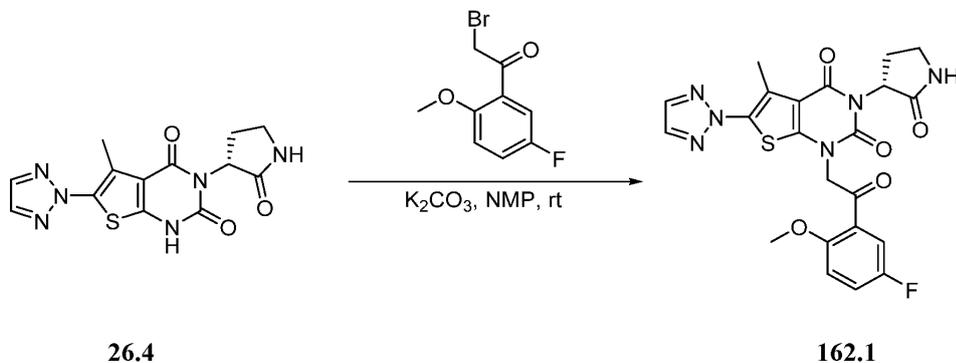
[1360] 화합물 161.1의 합성. 질소 하의 100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 25.4 (2 g, 6.02 mmol, 1.00 당량), NMP (20 mL), K₂CO₃ (2.5 g, 18.09 mmol, 3.00 당량) 및 2-브로모-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)에탄-1-온 (1.6 g, 6.48 mmol, 1.05 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물/얼음 100 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 조 생성물을 재결정화시켜 161.1 2.5 g (83%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[1361] 화합물 I-161의 합성. 질소 하의 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (30 mL) 중 161.1 (1.3 g, 2.61 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, 물/빙조 내에서 0°C에서 교반하면서 LiHMDS (5.22 mL, 5.22 mmol, 2.00 당량, 1 M)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기에 MeI (1.5 g, 4.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 100 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 50 mL로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 생성된 혼합물을 H₂O 2 x 100 mL로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-161 150 mg (13.6%)을 희백색 고체로서 수득

하였다.

[1362] LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+$ 513; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.12-2.33 (m, 2H), 2.57-2.64 (d, 3H), 2.73-2.79 (d, 3H), 3.34-3.47 (m, 2H), 3.99-4.01 (d, 3H), 5.30-5.61 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.51-7.62 (m, 2H), 8.16-8.17 (d, 2H).

[1363] 실시예 162. (R)-1-(2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-옥소에틸)-5-메틸-3-(1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-162의 합성

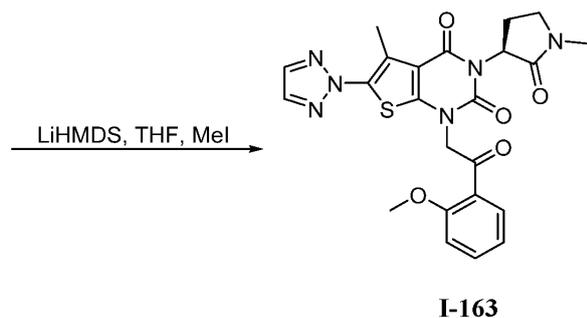
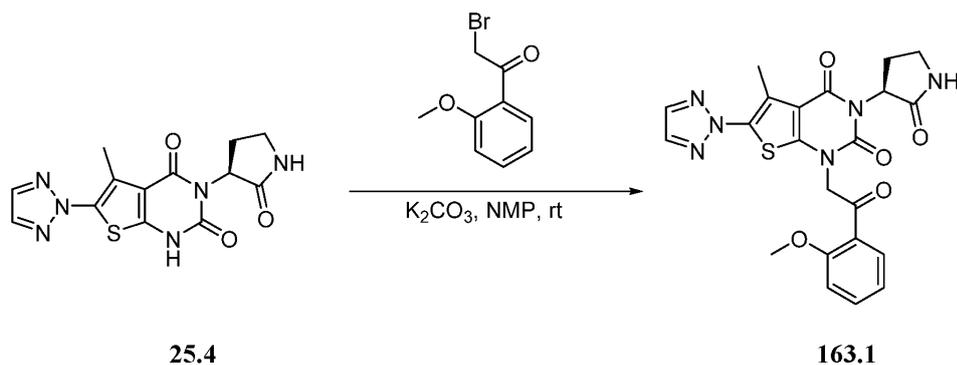


[1364]

[1365] 화합물 I-162를 실시예 161에 기재된 절차를 사용하여 화합물 26.4로부터 제조하였다.

[1366] LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+$ 513; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.13-2.33 (m, 2H), 2.58-2.64 (d, 3H), 2.74-2.79 (d, 3H), 3.32-3.47 (m, 2H), 4.00-4.01 (d, 3H), 5.30-5.61 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 8.17-8.18 (d, 2H)

[1367] 실시예 163. (S)-1-(2-(2-메톡시페닐)-2-옥소에틸)-5-메틸-3-(1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-163의 합성

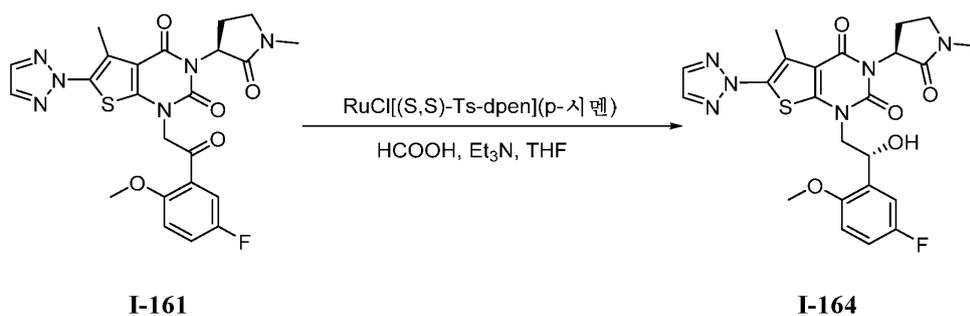


[1368]

[1369] 화합물 I-163을 실시예 161에서의 절차를 사용하여 화합물 25.4 및 2-브로모-1-(2-메톡시-페닐)에탄-1-온으로부터 제조하였다.

[1370] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 495; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.08-2.32 (m, 2H), 2.57-2.64 (d, 3H), 2.73-2.79 (d, 3H), 3.32-3.47 (m, 2H), 4.0-4.02 (d, 3H), 5.33-5.62 (m, 3H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 8.16-8.17 (d, 2H).

[1371] 실시예 164.
1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-히드록시에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-164의 합성

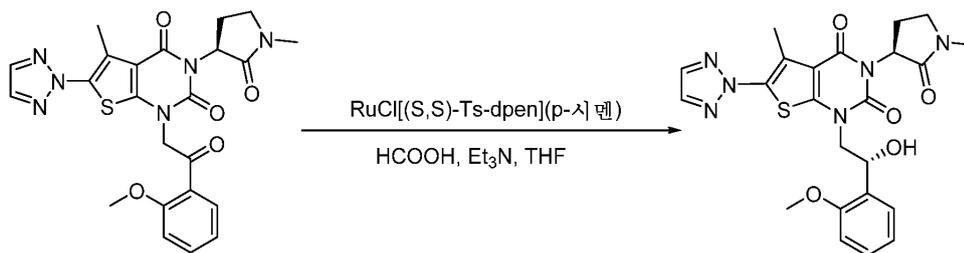


[1372]

[1373] 질소 하의 25-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, I-161 (420 mg, 0.82 mmol, 1.00 당량), THF (1.3 mL), Et₃N (2.0 mL), RuCl[(S,S)-Ts-dpen](p-시멘) (13 mg)을 넣었다. 이에 이어서, 물/빙조 내에서 0℃에서 교반하면서 HCOOH (0.55 mL)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 3일 동안 교반한 다음, 물 50 mL를 첨가하였다. 생성된 용액을 CH₂Cl₂ 2 x 20 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-164 330 mg (78.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1374] LC-MS:(ES, m/z): [M+H]⁺ 515; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.13-2.21 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 1H), 2.53-2.62 (d, 3H), 2.77-2.79 (d, 3H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.74-3.76 (d, 3H), 3.79-3.83 (m, 0.5H), 3.98-4.01 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 0.5H), 5.27-5.59 (m, 2H), 5.90-5.96 (dd, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 1H), 8.17-8.19 (d, 2H).

[1375] 실시예 165. 1-((R)-2-히드록시-2-(2-메톡시페닐)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-165의 합성

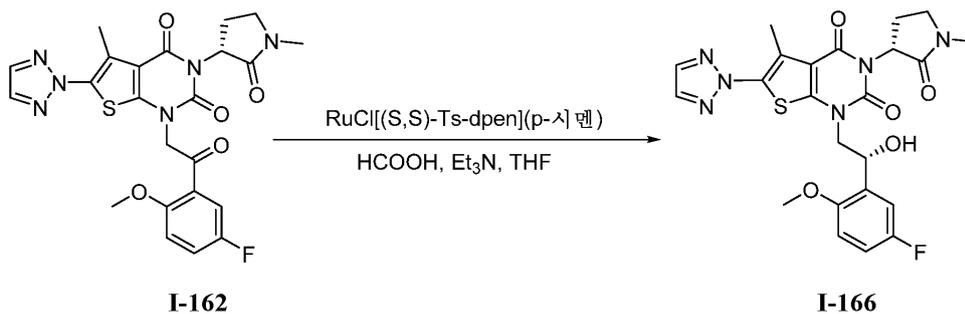


[1376] **I-163** **I-165**

[1377] 화합물 I-165를 실시예 164에 기재된 절차를 사용하여 화합물 I-163으로부터 제조하였다.

[1378] LC-MS (ES, m/z): [M-OH]⁺ 479; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.18-2.21 (m, 1H), 2.30-2.34 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 3H), 2.77-2.79 (d, 3H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.76-3.82 (m, 3H), 3.96-4.14 (m, 2H), 5.32-5.57 (m, 2H), 5.73-5.77 (m, 1H), 6.92-7.03 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 8.17-8.19 (d, 2H).

[1379] 실시예 166.
1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-히드록시에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-166의 합성

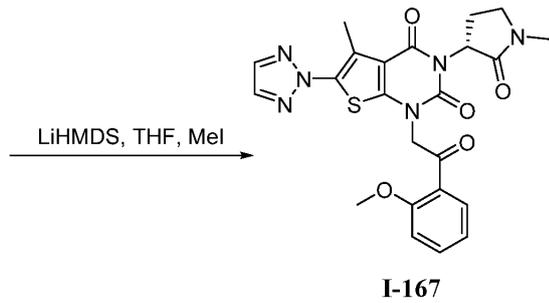
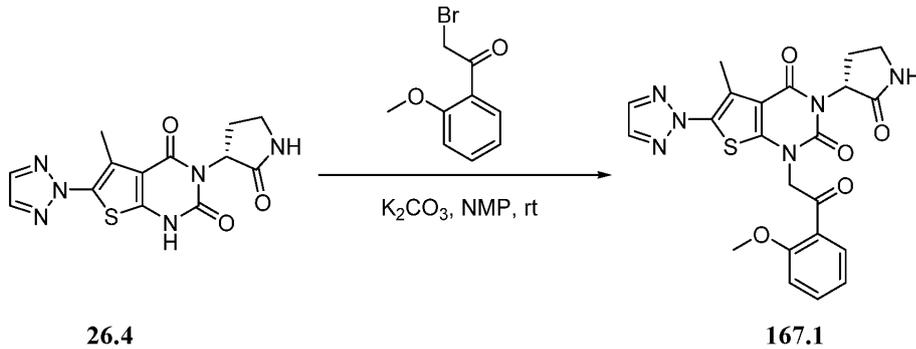


[1380] **I-162** **I-166**

[1381] 화합물 I-166을 실시예 164에 기재된 절차를 사용하여 화합물 I-162로부터 제조하였다.

[1382] LC-MS:(ES, m/z): [M+H]⁺ 515; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.18-2.41 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 3H), 2.93-2.95 (d, 3H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.79-3.85 (d, 3H), 4.08-4.19 (m, 2H), 5.48-5.80 (m, 2H), 6.91-7.01 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.97-7.98 (d, 2H).

[1383] 실시예 167. (R)-1-(2-(2-메톡시페닐)-2-옥소에틸)-5-메틸-3-(1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-167의 합성

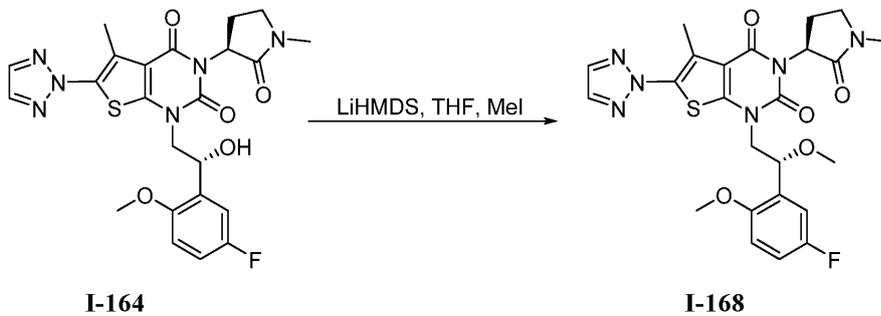


[1384]

[1385] 화합물 I-167을 실시예 161에서의 절차를 사용하여 화합물 26.4 및 2-브로모-1-(2-메톡시-페닐)에탄-1-온으로부터 제조하였다.

[1386] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 495; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.13-2.34 (m, 2H), 2.57-2.64 (d, 3H), 2.73-2.79 (d, 3H), 3.32-3.47 (m, 2H), 4.0-4.02 (d, 3H), 5.33-5.62 (m, 3H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 8.17 (s, 2H).

[1387] 실시예 168. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-메톡시에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-168의 합성



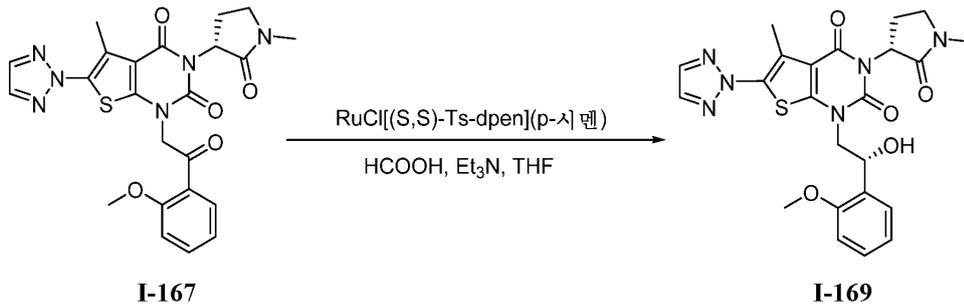
[1388]

[1389] 질소 하의 25-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, I-164 (260 mg, 0.51 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL)를 넣었다. 이에 이어서, 물/빙조 내에서 0°C에서 교반하면서 LiHMDS (1.0 mL, 1.00 mmol, 2.00 당량, 1 M)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기에 0°C에서 MeI (287 mg, 4.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 20 mL의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 20 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, H₂O 2 x 20 mL로 세척하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-168 80.0 mg (30.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1390] LC-MS:(ES, m/z): [M+H]⁺ 529; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.12-2.33 (m, 2H), 2.53-2.60 (m, 3H), 2.77-2.79 (d, 3H), 3.17-3.20 (d, 3H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.77-3.80 (m, 3H), 3.89-3.93 (m, 1H), 4.19-4.23 (m, 1H), 4.95-5.04 (m, 1H), 5.30-5.56 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 8.17-8.19 (d, 2H).

[1391] 실시예 169. 1-((R)-2-히드록시-2-(2-메톡시페닐)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-

1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-169의 합성



[1392]

[1393]

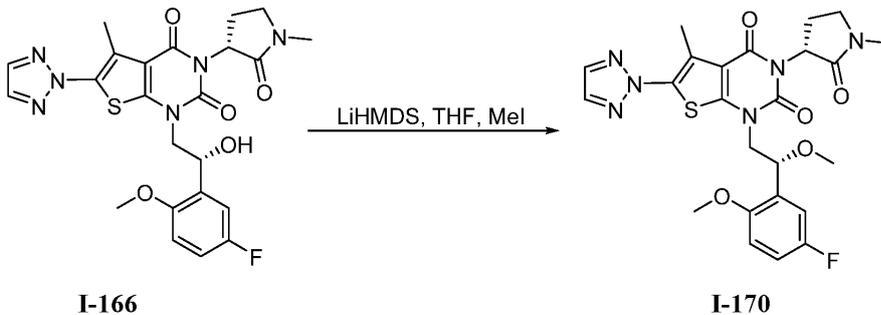
화합물 I-169를 실시예 164에 기재된 절차를 사용하여 화합물 I-167로부터 제조하였다.

[1394]

LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ 497; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.08-2.36 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.40-3.46 (m, 2H), 3.71-3.78 (m, 3H), 3.87-4.11 (m, 2H), 5.33-5.56 (m, 2H), 5.71-5.85 (m, 1H), 6.88-7.02 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.50-7.55 (t, 1H), 8.18 (s, 2H).

[1395]

실시예 170. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-메톡시에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-170의 합성



[1396]

[1397]

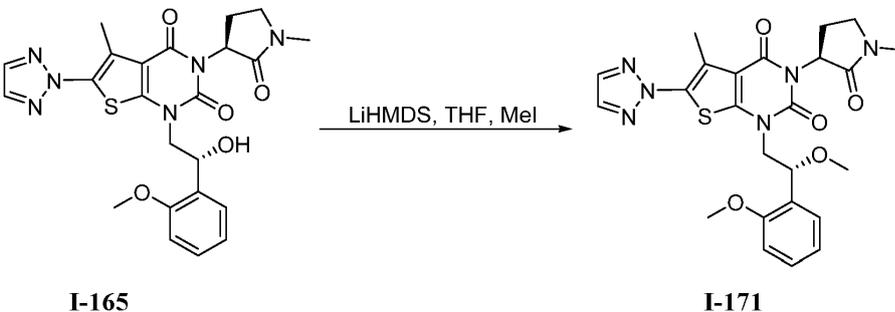
화합물 I-170을 실시예 168에 기재된 절차를 사용하여 화합물 I-166으로부터 제조하였다.

[1398]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 529; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.06-2.34 (m, 2H), 2.54-2.60 (d, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.40-3.44 (m, 2H), 3.68-3.72 (d, 3H), 3.93-4.16 (m, 2H), 4.96-5.05 (m, 1H), 5.31-5.58 (m, 1H), 6.93-7.03 (m, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H), 8.18 (s, 2H).

[1399]

실시예 171. 1-((R)-2-메톡시-2-(2-메톡시페닐)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-171의 합성



[1400]

[1401]

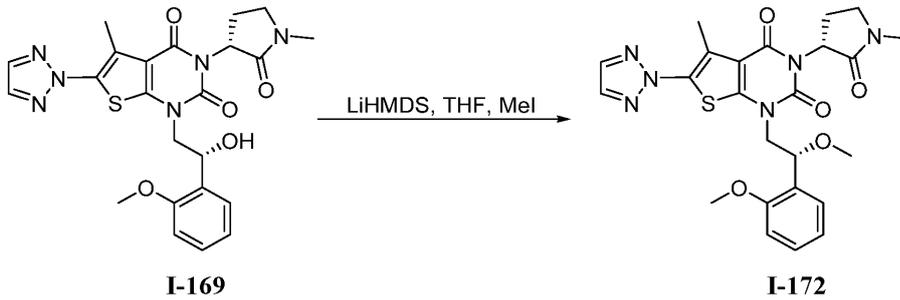
화합물 I-171을 실시예 168에 기재된 절차를 사용하여 화합물 I-165로부터 제조하였다.

[1402]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 511; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.15-2.33 (m, 2H), 2.54-2.61 (m, 3H), 2.78-2.79 (d, 3H), 3.13-3.16 (d, 3H), 3.42-3.45 (m, 2H), 3.76-3.77 (d, 3H), 3.87-3.94 (m, 1H), 4.16-4.21 (m, 1H), 4.96-5.07 (m, 1H), 5.36-5.56 (m, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H), 7.27-7.40 (m, 2H), 8.17-8.18 (d,

2H).

[1403] 실시예 172. 1-((R)-2-메톡시-2-(2-메톡시페닐)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-172의 합성

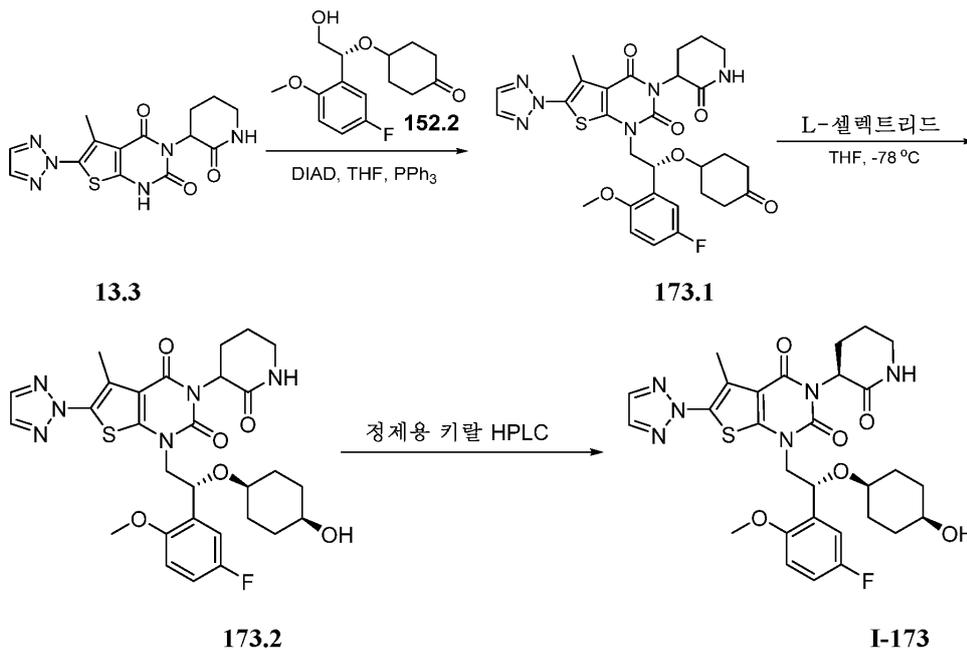


[1404]

[1405] 화합물 I-172를 실시예 168에 기재된 절차를 사용하여 화합물 I-169로부터 제조하였다.

[1406] LC-MS:(ES, m/z): [M+H]⁺ 511; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.02-2.33 (m, 2H), 2.54-2.60 (d, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.38-3.46 (m, 2H), 3.71-3.78 (d, 3H), 3.92-4.09 (m, 2H), 4.98-5.08 (m, 1H), 5.35-5.56 (m, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 7.27-7.39 (m, 2H), 8.17 (s, 2H).

[1407] 실시예 173. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(((1s,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)에틸)-5-메틸-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-173의 합성



[1408]

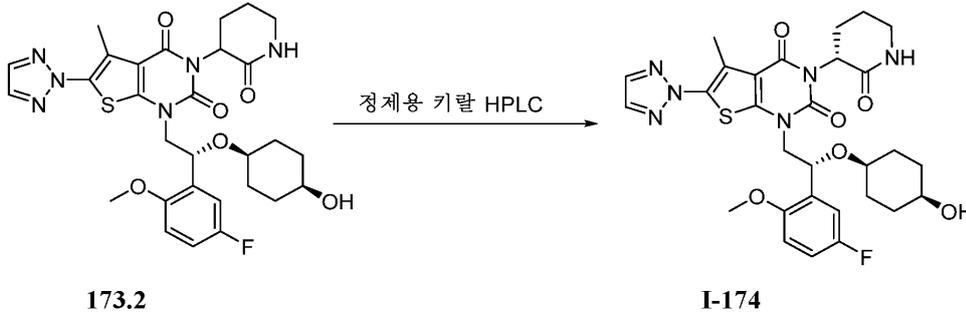
[1409] 화합물 173.1의 합성. 질소 하의 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 13.3 (1.0 g, 2.89 mmol, 1.00 당량), THF (10 mL), 152.2 (978 mg, 3.46 mmol, 1.20 당량), DIAD (874.8 mg, 4.33 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (1.51 g, 5.76 mmol, 2.00 당량)을 물/빙조 내에서 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 173.1 500 mg (28.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1410] 화합물 173.2의 합성. 질소 하의 25-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 173.1 (500 mg, 0.82 mmol, 1.00 당량) 및 THF (5.0 mL)를 넣었다. 이에 이어서, -78°C에서 교반하면서 L-셀렉트리드 (2.5 mL, 3.00 당량, 1 M)를 적가하였다. 생성된 용액을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 NH₄Cl (수성) 15 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 15 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 173.2 370 mg (74.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1411] 화합물 I-173의 합성. 화합물 I-173을 화합물 173.2의 키랄 정제에 의해 제조하였다.

[1412] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 613; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.24-1.56 (m, 8H), 1.81-1.99 (m, 3H), 2.11-2.27 (m, 1H), 2.57-2.63 (d, 3H), 3.21-3.26 (m, 3H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.77-3.80 (d, 3H), 3.90-4.28 (m, 3H), 5.06-5.29 (m, 2H), 7.0-7.23 (m, 3H), 7.69-7.71 (m, 1H), 8.19 (s, 2H).

[1413] 실시예 174. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(((1s,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)에틸)-5-메틸-3-((R)-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-174의 합성

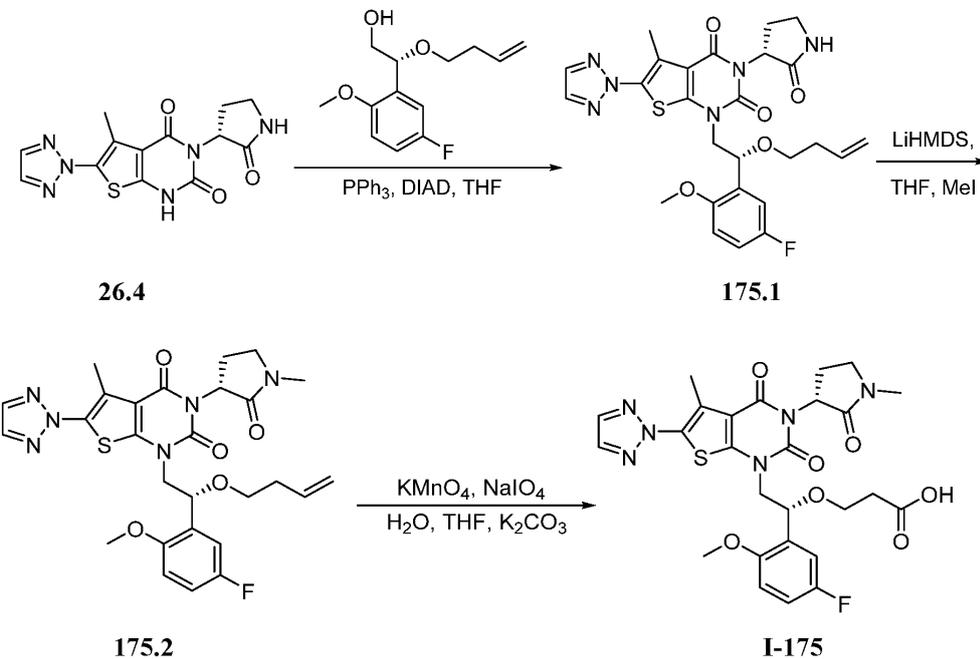


[1414]

[1415] 화합물 I-174를 화합물 173.2의 키랄 분리에 의해 제조하였다.

[1416] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 613; ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.24-1.55 (m, 8H), 1.81-2.30 (m, 4H), 2.57-2.63 (d, 3H), 3.20-3.29 (m, 3H), 3.32-3.41 (m, 1H), 3.78-4.20 (m, 5H), δ 4.28-4.29 (m, 1H), 5.04-5.34 (m, 2H), 7.0-7.18 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.65-7.76 (m, 1H), 8.19 (s, 2H).

[1417] 실시예 175. 3-((R)-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-2,4-디옥소-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-3,4-디히드로-티에노[2,3-d]피리미딘-1(2H)-일)에톡시)프로판산, I-175의 합성



[1418]

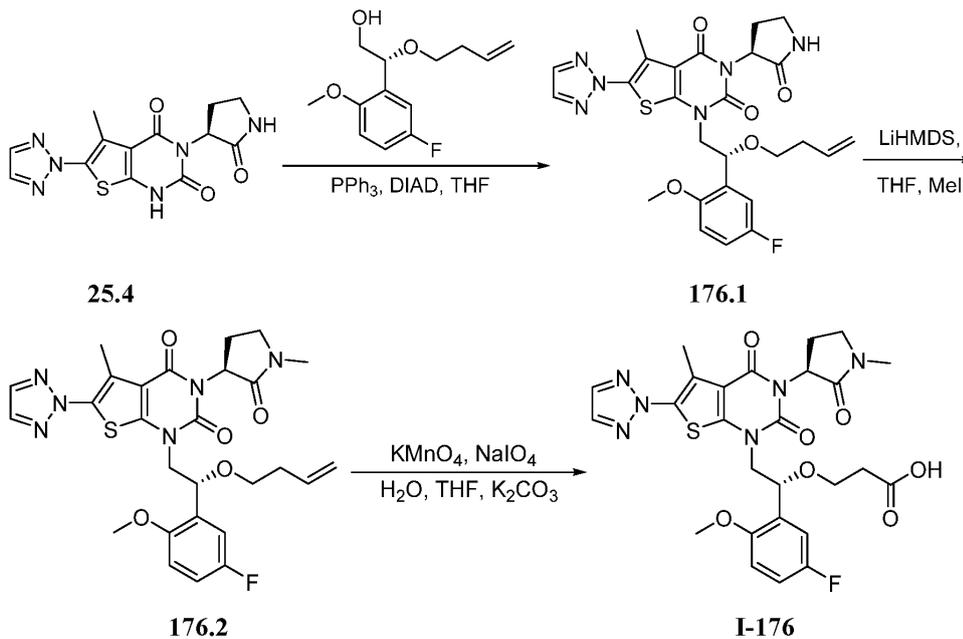
[1419] 화합물 175.1의 합성. 질소 하의 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 26.4 (500 mg, 1.50 mmol, 1.00 당량), THF (5.0 mL), (2R)-2-(부트-3-엔-1-일옥시)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)에탄-1-올 (433.8 mg, 1.81 mmol, 1.20 당량), 및 DIAD (455.9 mg, 2.25 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (788.3 mg, 3.01 mmol, 2.00 당량)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 175.1 260 mg (31.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1420] 화합물 175.2의 합성. 질소의 불활성 분위기 하에 퍼징 및 유지된 25-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (3.0 mL) 중 175.1 (260 mg, 0.47 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, 물/빙조 내에서 0°C에서 교반하면서 LiHMDS (0.7 mL, 1.50 당량, 1 M)를 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기에 MeI (199.7 mg, 3.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수정) 10 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 10 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 175.2 210 mg (79.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1421] 화합물 I-175의 합성. 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 175.2 (210 mg, 0.37 mmol, 1.00 당량), THF (5.0 mL), 물 (1.5 mL), KMnO₄ (233.4 mg, 4.00 당량), NaIO₄ (948.4 mg, 12.00 당량) 및 K₂CO₃ (407.7 mg, 2.95 mmol, 8.00 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 용액의 pH 값을 아세트산을 사용하여 6.0으로 조정하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 10 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC 및 HPLC에 의해 정제하여 I-175 118.4 mg (55.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1422] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.08-2.40 (m, 4H), 2.55-2.61 (d, 3H), 2.78-2.79 (d, 3H), 3.34-3.47 (m, 3H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.70-3.75 (d, 3H), 3.98-4.10 (m, 2H), 5.03-5.15 (m, 1H), 5.35-5.56 (m, 1H), 6.93-7.02 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 8.17 (s, 2H), 12.19 (brs, 1H).

[1423] 실시예 176. 3-((R)-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-2,4-디옥소-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-1(2H)-일)에톡시)프로판산, I-176의 합성

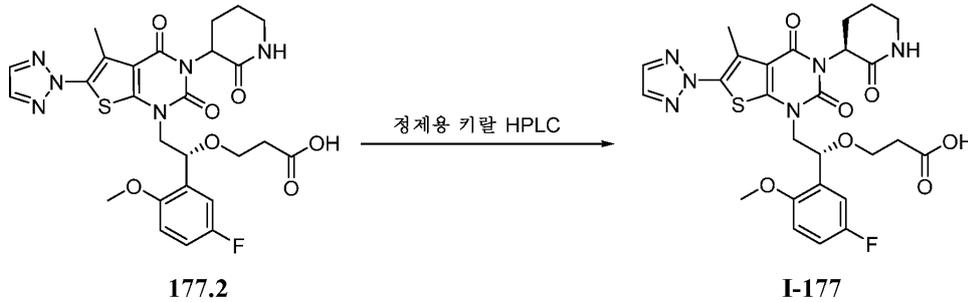
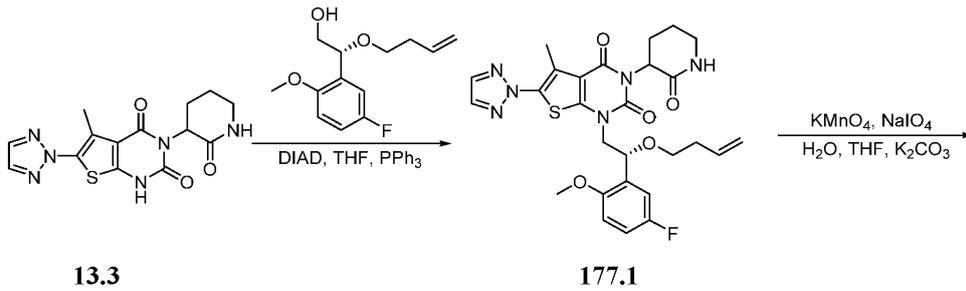


[1424]

[1425] 화합물 I-176을 실시예 175에 기재된 절차를 사용하여 화합물 25.4로부터 제조하였다.

[1426] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.14-2.22 (m, 1H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.38-2.41 (m, 2H), 2.54-2.55 (d, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.78-2.81 (d, 3H), 3.37-3.48 (m, 3H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.80-3.93 (m, 1H), 4.20-4.24 (m, 1H), 5.08-5.12 (m, 1H), 5.39-5.57 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 8.17 (s, 2H), 12.19 (brs, 1H).

[1427] 실시예 177. 3-((R)-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(5-메틸-2,4-디옥소-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-1(2H)-일)에톡시)프로판산, I-177의 합성



[1428]

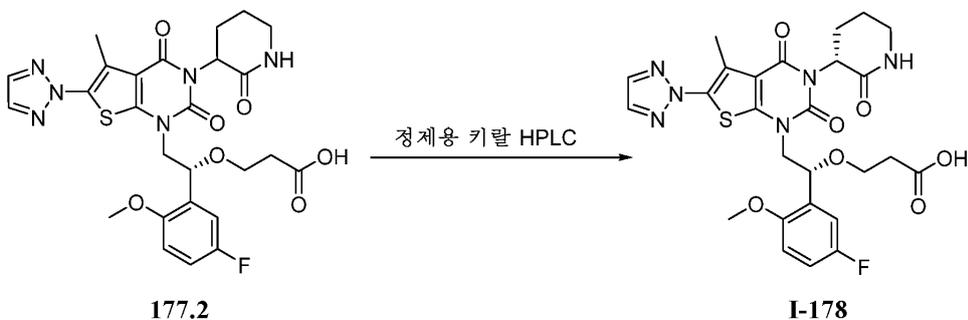
[1429] 화합물 177.1의 합성. 질소 하의 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 13.3 (1.0 g, 2.89 mmol, 1.00 당량), THF (10 mL), (2R)-2-(부트-3-엔-1-일옥시)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)에탄-1-올 (832 mg, 3.46 mmol, 1.20 당량), DIAD (875 mg, 4.33 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (1.51 g, 5.76 mmol, 2.00 당량)을 물/빙조 내에서 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 177.1 710 mg (43.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1430] 화합물 177.2의 합성. 100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 177.1 (690 mg, 1.21 mmol, 1.00 당량), THF (10 mL), 물 (10 mL), KMnO₄ (383.5 mg, 2.00 당량), NaIO₄ (2.1 g, 8.00 당량) 및 K₂CO₃ (335 mg, 2.42 mmol, 2.00 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 용액의 pH 값을 아세트산을 사용하여 6.0으로 조정하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 30 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 감압 하에 정제하여 177.2 340 mg (48.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1431] 화합물 I-177의 합성. 화합물 I-177을 화합물 177.2의 키랄 정제에 의해 제조하였다.

[1432] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.80-1.93 (m, 3H), 2.08-2.17 (m, 1H), 2.32-2.35 (m, 2H), 2.57-2.61 (d, 3H), 3.21-3.39 (m, 3H), 3.58-3.60 (m, 1H), 3.76-4.17 (m, 5H), 5.07-5.24 (m, 2H), 6.98-7.0 (m, 1H), 7.11-7.23 (m, 2H), 7.74-7.81 (d, 1H), 8.18 (s, 2H), 12.32 (brs, 1H).

[1433] 실시예 178. 3-((R)-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(5-메틸-2,4-디옥소-3-((R)-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-1(2H)-일)에톡시)프로판산, I-178의 합성



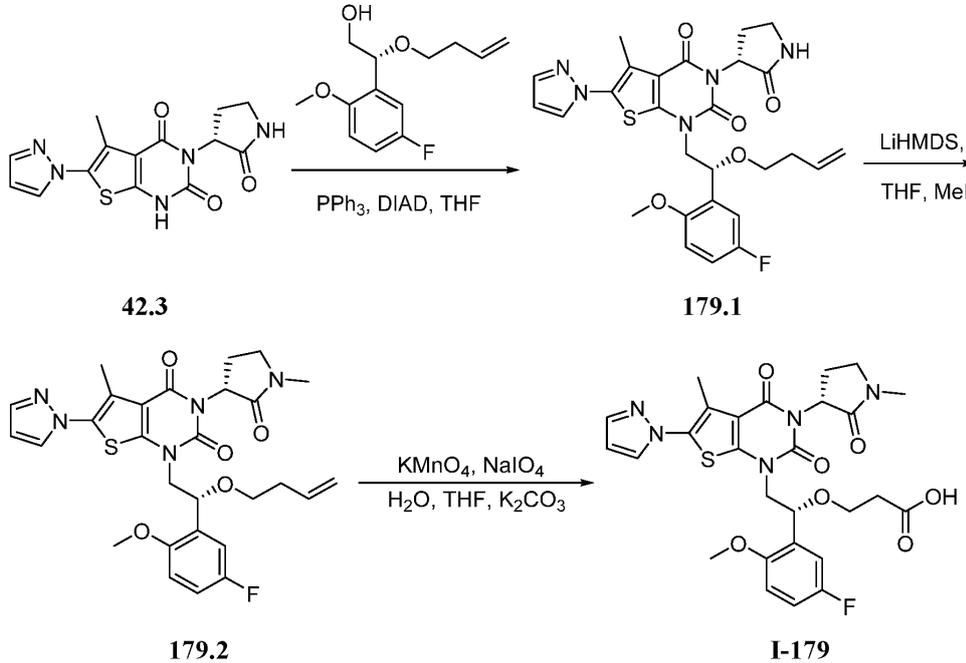
[1434]

[1435] 화합물 I-178을 화합물 177.2의 키랄 정제에 의해 제조하였다.

[1436] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 587; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.80-2.0 (m, 3H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.38-

2.41 (m, 2H), 2.56-2.62 (d, 3H), 3.21-3.29 (m, 2H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.56-3.58 (m, 1H), 3.71-3.76 (d, 3H), 4.04-4.06 (m, 2H), 5.03-5.32 (m, 2H), 6.95-7.22 (m, 3H), 7.71-7.82 (m, 1H), 8.17 (s, 2H), 12.29 (brs, 1H).

[1437] 실시예 179. 3-((R)-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-2,4-디옥소-6-(1H-피라졸-1-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-1(2H)-일)에톡시)프로판산, I-179의 합성



[1438]

[1439] 화합물 179.1의 합성. 질소 하의 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 42.3 (500 mg, 1.51 mmol, 1.00 당량), THF (5.0 mL), (2R)-2-(부트-3-엔-1-일옥시)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)에탄-1-올 (435 mg, 1.81 mmol, 1.20 당량) 및 DIAD (458 mg, 2.26 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (792 mg, 3.02 mmol, 2.00 당량)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 179.1 350 mg (42.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1440]

화합물 179.2의 합성. 질소 하의 25-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 179.1 (350 mg, 0.63 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL)를 넣었다. 이에 이어서, 물/빙조 내에서 0°C에서 교반하면서 LiHMDS (0.95 mL, 0.95 mmol, 1.50 당량, 1 M)를 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 상기에 MeI (269.6 mg, 3.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 15 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 15 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 179.2 290 mg (81.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1441]

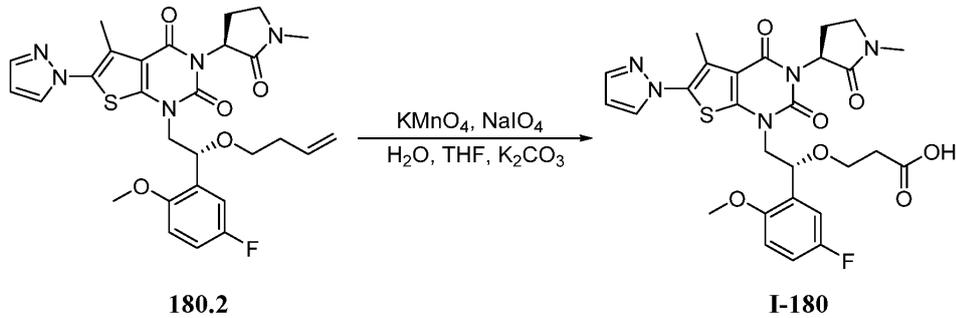
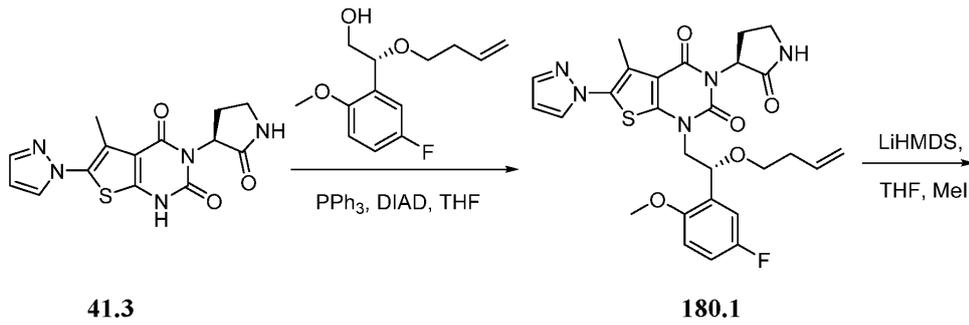
화합물 I-179의 합성. 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 179.2 (290 mg, 0.51 mmol, 1.00 당량), THF (5.0 mL), 물 (5.0 mL), KMnO₄ (162 mg, 2.00 당량), NaIO₄ (1.1 g, 10.00 당량), K₂CO₃ (142 mg, 1.03 mmol, 2.00 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 3일 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 15 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 15 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC 및 HPLC에 의해 정제하여 I-179 112.1 mg (37.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1442]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 586; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.01-2.27 (m, 2H), 2.32-2.43 (m, 5H), 2.78-2.79 (d, 3H), 3.33-3.46 (m, 3H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.71-3.74 (d, 3H), 3.98-4.04 (m, 2H), 5.04-5.14 (m, 1H), 5.30-5.58 (m, 1H), 6.55-6.59 (t, 1H), 6.91-7.02 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.78-7.79 (d, 1H), 8.13-8.14 (d, 1H), 12.16 (s, 1H).

[1443]

실시예 180. 3-((R)-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-2,4-디옥소-6-(1H-피라졸-1-일)-3,4-디히드로티에노[2,3-d]피리미딘-1(2H)-일)에톡시)프로판산, I-180의 합성



[1444]

[1445]

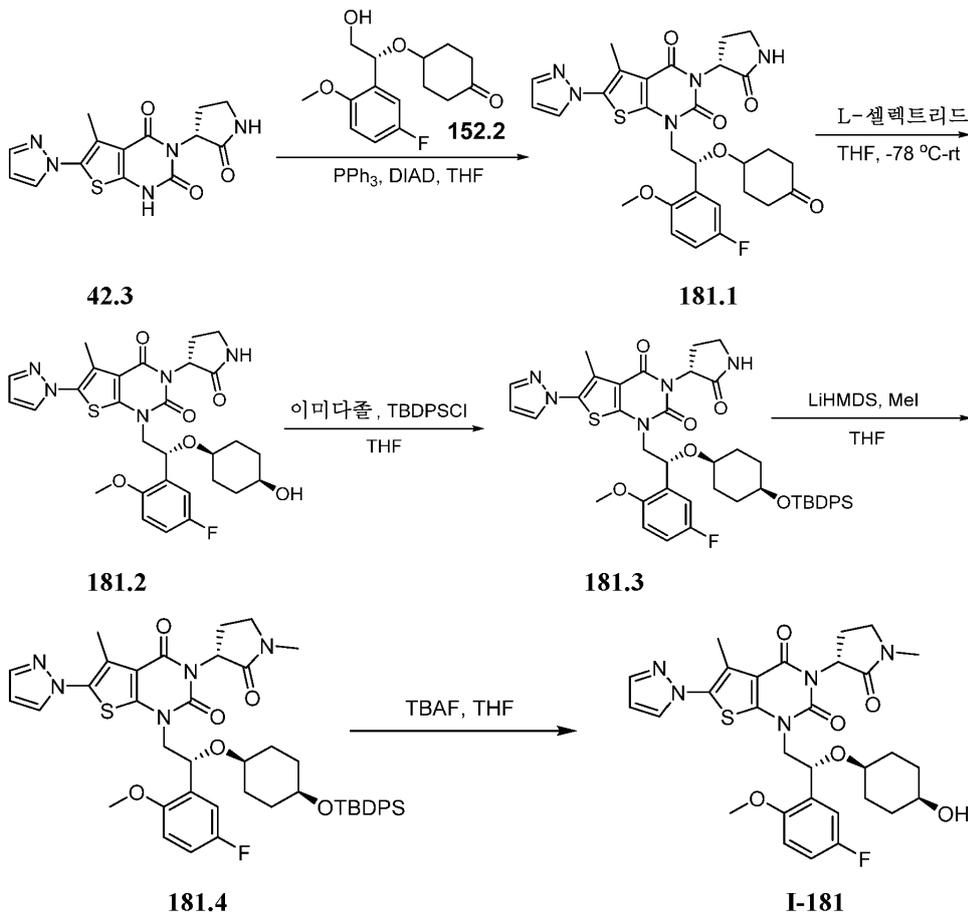
화합물 I-180을 실시예 179에 기재된 절차를 사용하여 화합물 41.3으로부터 제조하였다.

[1446]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 586; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.10-2.38 (m, 7H), 2.76-2.80 (d, 3H), 3.32-3.46 (m, 3H), 3.55-3.60 (m, 1H), 3.74-3.92 (m, 4H), 4.11-4.23 (m, 1H), 5.04-5.10 (m, 1H), 5.31-5.60 (m, 1H), 6.56-6.58 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.12-7.23 (m, 2H), 7.77-7.79 (m, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H), 12.21 (brs, 1H).

[1447]

실시예 181. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(((1s,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(1H-피라졸-1-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-181의 합성



[1448]

[1449] 화합물 181.1의 합성. 질소 하의 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 42.3 (890 mg, 2.69 mmol, 1.00 당량), THF (10 mL), 152.2 (910 mg, 3.22 mmol, 1.20 당량), DIAD (652 mg, 3.22 mmol, 1.20 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (1.06 g, 4.04 mmol, 1.50 당량)을 여러 부분으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 181.1 1.5 g을 백색 고체로서 수득하였다.

[1450]

화합물 181.2의 합성. 질소 하의 100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 181.1 (1.41 g, 2.37 mmol, 1.00 당량), THF (20 mL)를 넣었다. 이에 이어서, -78°C에서 교반하면서 L-설텍트리드 (7.12 mL, 3.00 당량, 1 M)를 적가하였다. 반응물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 NH₄Cl (수성) 50 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 50 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 TLC에 의해 정제하여 181.2 430 mg (30.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1451]

화합물 181.3의 합성. 질소 하의 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 181.2 (430 mg, 0.72 mmol, 1.00 당량), THF (10 mL), 이미다졸 (147 mg, 3.00 당량) 및 TBDPSCI (493 mg, 2.50 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 181.3 460 mg (76.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1452]

화합물 181.4의 합성. 질소 하의 25-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (5.0 mL) 중 181.3 (460 mg, 0.55 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, 물/빙조 내에서 0°C에서 교반하면서 LiHMDS (0.83 mL, 1.50 당량, 1 M)를 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기에 MeI (235 mg, 3.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 30 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 30 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 181.4 400 mg (86.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

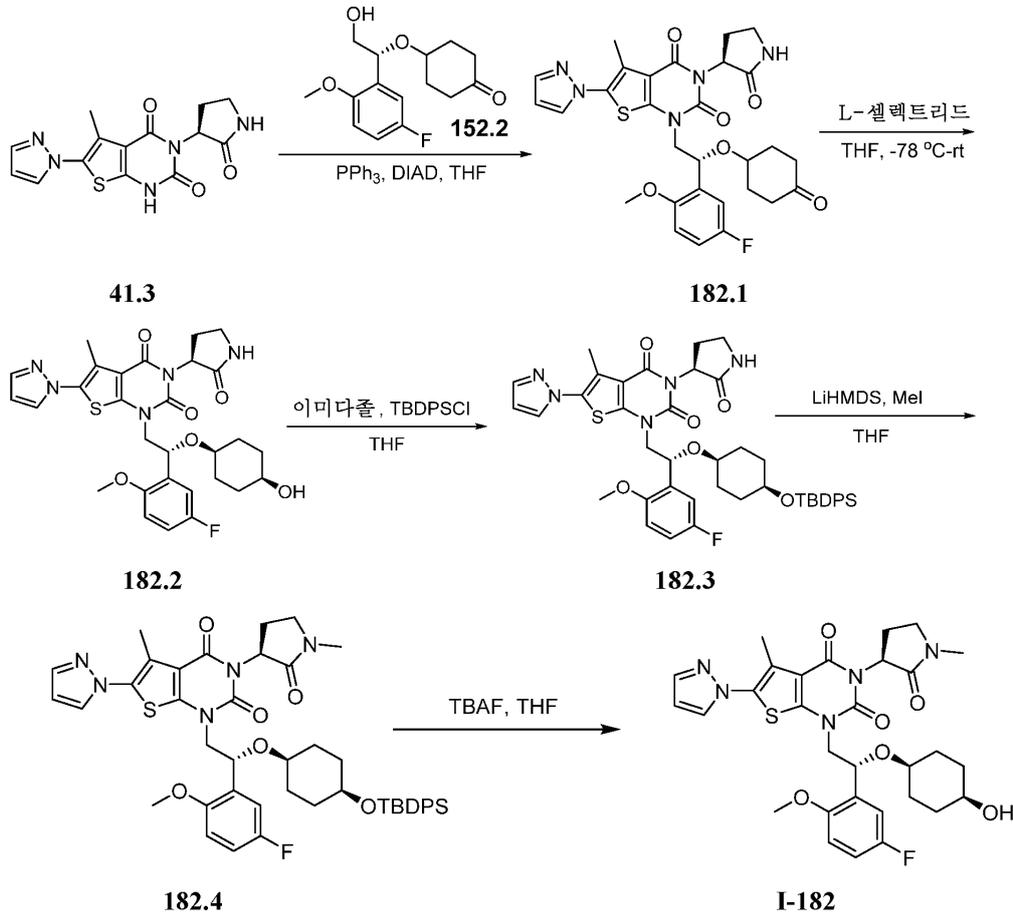
[1453]

화합물 I-181의 합성. 8-mL 바이알에, 181.4 (400 mg, 0.47 mmol, 1.00 당량), THF (2 mL) 및 TBAF (600 mg, 1.90 mmol, 4.00 당량)를 넣었다. 반응물을 25°C에서 2일 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 30 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 25 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다.

다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-181 227.2 mg (79.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1454] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 612; ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.19-1.38 (m, 6H), 1.48-1.61 (m, 2H), 2.02-2.33 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.18-3.21 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 3H), 3.74-3.76 (d, 3H), 3.89-4.10 (m, 2H), 4.34-4.37 (t, 1H), 5.19-5.22 (m, 1H), 5.37-5.61 (m, 1H), 6.57-6.60 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.09-7.19 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.79-7.80 (m, 1H), 8.18-8.19 (m, 1H).

[1455] 실시예 182. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(((1s,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(1H-피라졸-1-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-182의 합성

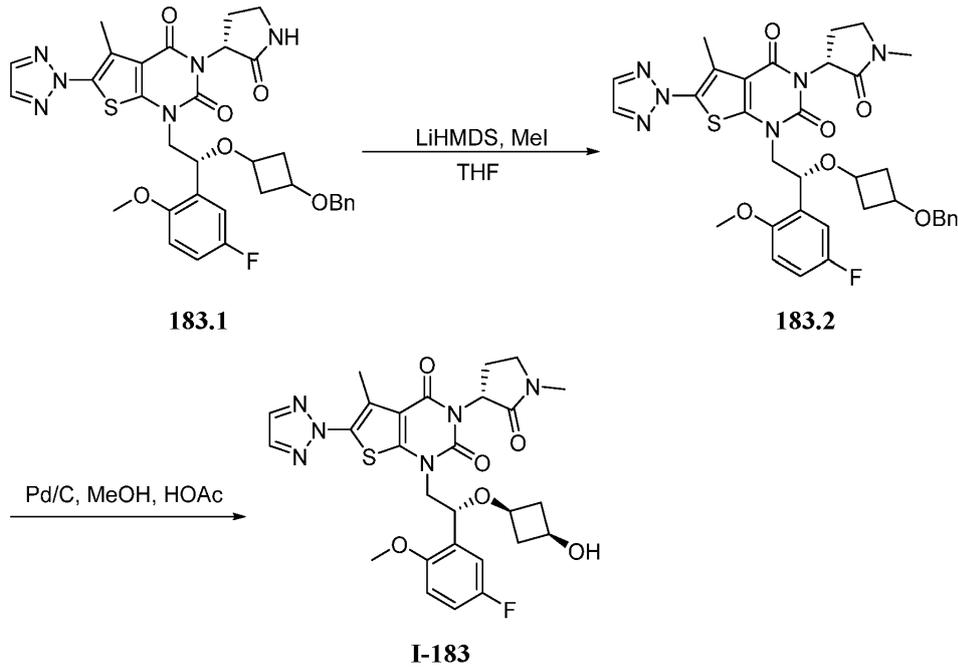


[1456]

[1457] 화합물 I-182를 실시예 181에 기재된 절차를 사용하여 화합물 41.3으로부터 제조하였다.

[1458] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 612; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.22-1.36 (m, 6H), 1.52-1.60 (m, 2H), 2.11-2.32 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.17-3.22 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 3H), 3.74-3.78 (m, 3H), 3.88-4.10 (m, 2H), 4.31-4.37 (m, 1H), 5.11-5.24 (m, 1H), 5.35-5.61 (m, 1H), 6.57-6.60 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 7.10-7.23 (m, 2H), 7.78-7.80 (m, 1H), 8.13-8.18 (m, 1H).

[1459] 실시예 183. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((1s,3S)-3-히드록시시클로부톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-183의 합성



[1460]

[1461]

화합물 183.2의 합성. 질소 하의 25-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 183.1 (84 mg, 0.13 mmol, 1.00 당량), THF (1.0 mL)를 넣었다. 이에 이어서, 물/빙조 내에서 0°C에서 교반하면서 LiHMDS (0.19 mL, 1.50 당량, 1 M)를 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기에 MeI (54.2 mg, 3.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 NH₄Cl (수성) 10 mL의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 5 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 183.2 54 mg (63%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1462]

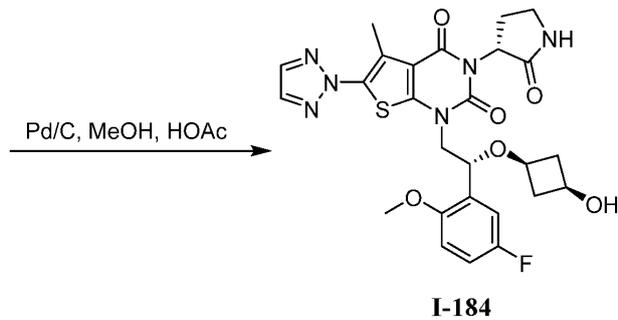
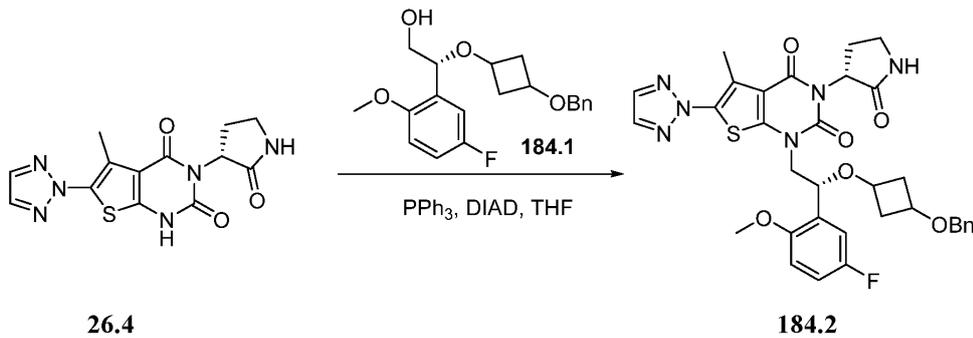
화합물 I-183의 합성. 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 183.2 (54 mg, 0.08 mmol, 1.00 당량), MeOH (5 mL), 아세트산 (0.2 mL), Pd/C (30 mg)를 넣었다. 현탁액을 H₂ (g)로 피징하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC 및 정제용 키랄 HPLC에 의해 정제하여 I-183 17.1 mg (37.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1463]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 585; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.48-1.53 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 1H), 2.03-2.43 (m, 4H), 2.56-2.63 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.39-3.43 (m, 3H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.71-3.74 (d, 3H), 4.03-4.09 (m, 2H), 4.94-5.06 (m, 2H), 5.31-5.59 (m, 1H), 6.96-7.0 (m, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 8.19 (s, 2H).

[1464]

실시예 184. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((1s,3S)-3-히드록시시클로부톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-184의 합성



[1465]

[1466] 화합물 184.2의 합성. 질소 하의 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 26.4 (460 mg, 1.38 mmol, 1.00 당량), THF (8 mL), 184.1 (479 mg, 1.38 mmol, 1.00 당량), DIAD (560 mg, 2.77 mmol, 2.00 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (726 mg, 2.77 mmol, 2.00 당량)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 완결된 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 184.2 240 mg (26.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1467]

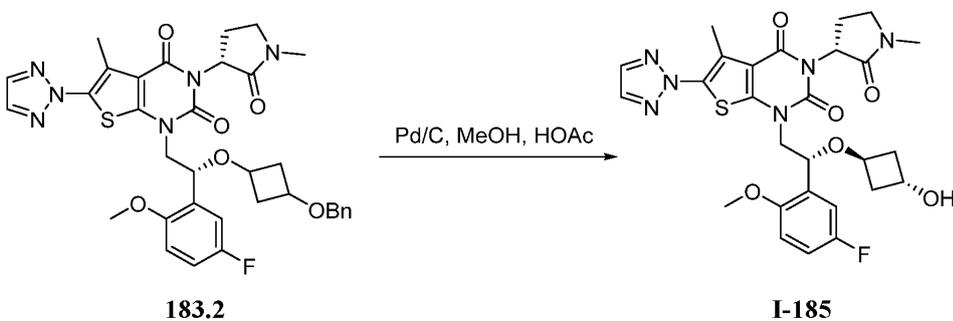
화합물 I-184의 합성. 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 184.2 (156 mg, 0.24 mmol, 1.00 당량), MeOH (10 mL), 아세트산 (1 mL), Pd/C (100 mg)를 넣었다. 현탁액을 H₂ (g)로 퍼징하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-184 37.4 mg (28.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1468]

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 571; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.48-1.53 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 1H), 2.18-2.44 (m, 4H), 2.57-2.63 (d, 3H), 3.33-3.42 (m, 3H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.72-3.77 (m, 3H), 4.0-4.08 (m, 2H), 4.92-5.06 (m, 2H), 5.29-5.52 (m, 1H), 6.97-7.0 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.84-7.90 (m, 1H), 8.19 (s, 2H).

[1469]

실시예 185. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((1r,3R)-3-히드록시시클로부톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티아노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-185의 합성

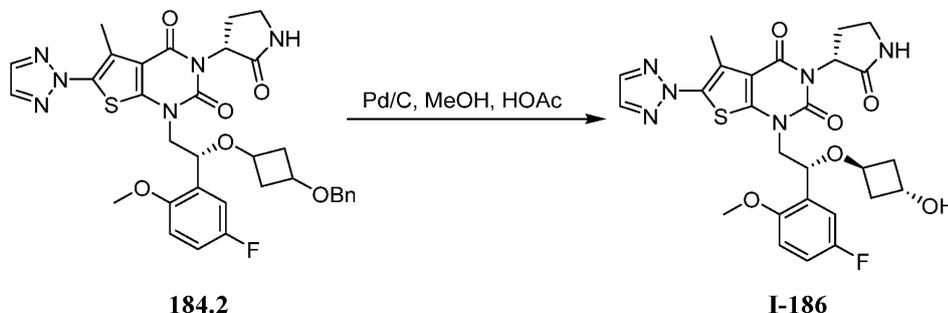


[1470]

[1471] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 183.2 (54 mg, 0.08 mmol, 1.00 당량), MeOH (5.0 mL), 아세트산 (0.2 mL), Pd/C (30 mg)를 넣었다. 현탁액을 H₂ 기체로 퍼징하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-185 3.2 mg (7.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1472] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 585; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.42-1.71 (m, 2H), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.31-2.39 (m, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.78-2.79 (d, 3H), 3.33-3.47 (m, 3H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.73-3.77 (d, 3H), 3.89-4.02 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 1H), 4.95-5.06 (m, 2H), 5.39-5.58 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 8.17-8.18 (d, 2H).

[1473] 실시예 186. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-((1r,3R)-3-히드록시시클로부톡시)에틸)-5-메틸-3-((R)-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-186의 합성

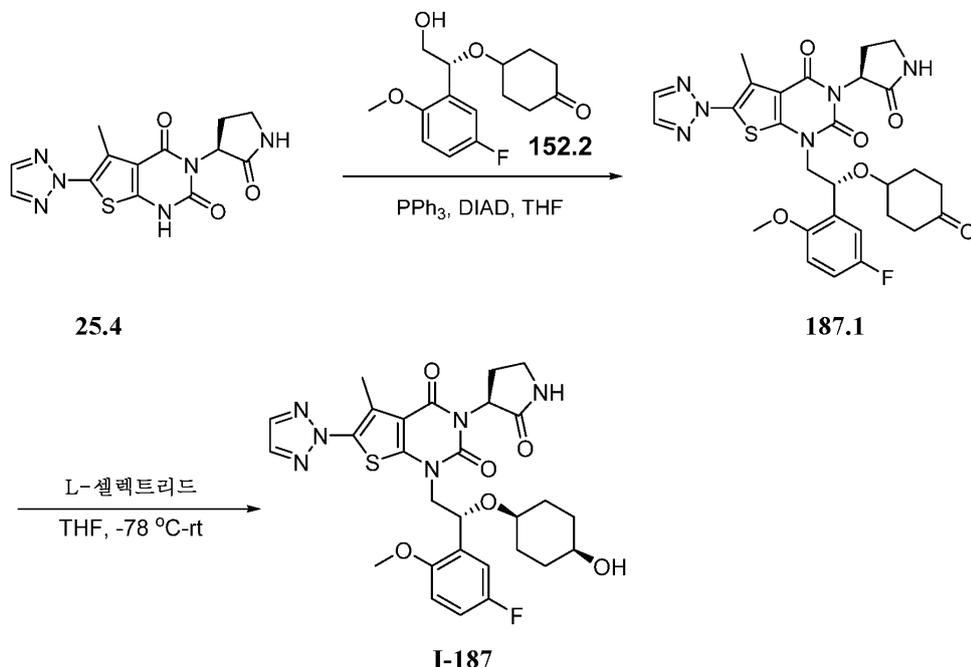


[1474]

[1475] 화합물 I-186을 실시예 184에 기재된 절차를 사용하여 화합물 184.2로부터 제조하였다.

[1476] LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ 571; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.47-1.53 (m, 1H), 1.59-1.71 (m, 1H), 2.30-2.49 (m, 4H), 2.56-2.63 (d, 3H), δ 3.33-3.43 (m, 3H), 3.53-3.56 (m, 1H), 3.73-3.77 (d, 3H), 3.94-3.96 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.94-5.05 (m, 2H), 5.31-5.54 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.17-8.18 (d, 2H).

[1477] 실시예 187. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(((1s,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)에틸)-5-메틸-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-187의 합성



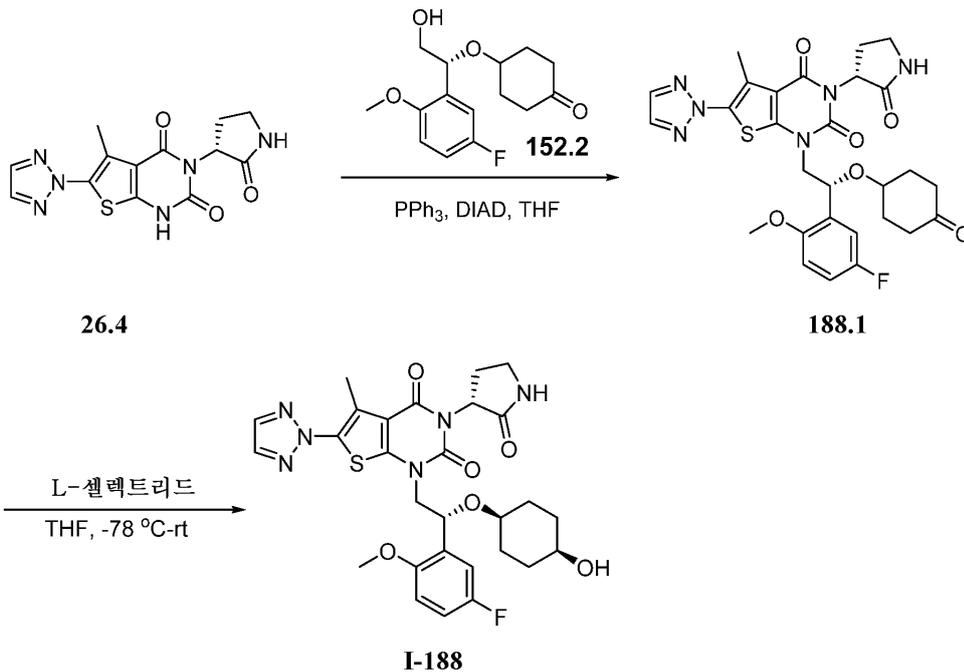
[1478]

[1479] 화합물 187.1의 합성. 질소 하의 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 25.4 (400 mg, 1.20 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), 152.2 (408 mg, 1.45 mmol, 1.20 당량), DIAD (365 mg, 1.81 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (631 mg, 2.41 mmol, 2.00 당량)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 TLC에 의해 정제하여 187.1 180 mg (25.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1480] 화합물 I-187의 합성. 질소 하의 25-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (3.0 mL) 중 187.1 (180 mg, 0.30 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, -78°C에서 교반하면서 L-셀렉트리드 (0.91 mL, 3.00 당량, 1 M)를 적가하였다. 반응물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 20 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 15 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-187 84.6 mg (47.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1481] LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ 599; ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.25-1.57 (m, 8H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.57-2.63 (d, 3H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 3H), 3.77-3.80 (d, 3H), 3.98-4.10 (m, 2H), 4.28-4.30 (m, 1H), 5.19-5.53 (m, 2H), 7.01-7.22 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 8.18-8.19 (m, 2H).

[1482] 실시예 188. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(((1s,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)에틸)-5-메틸-3-((R)-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-188의 합성

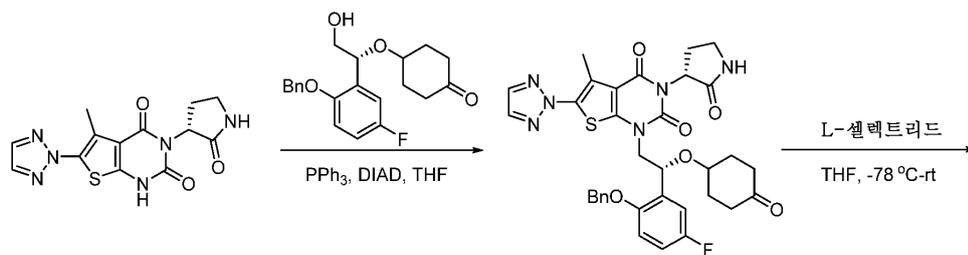


[1483]

[1484] 화합물 I-188을 실시예 187에 기재된 절차를 사용하여 화합물 26.4로부터 제조하였다.

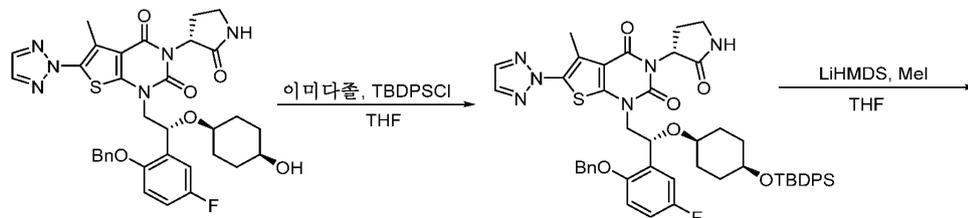
[1485] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 599; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.20-1.36 (m, 6H), 1.51-1.61 (m, 2H), 2.18-2.37 (m, 2H), 2.57-2.62 (d, 3H), 3.20-3.22 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 3H), 3.76-3.78 (d, 3H), 3.91-4.12 (m, 2H), 4.29-4.32 (m, 1H), 5.20-5.56 (m, 2H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.82-7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 2H).

[1486] 실시예 189. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-(((1s,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-189의 합성



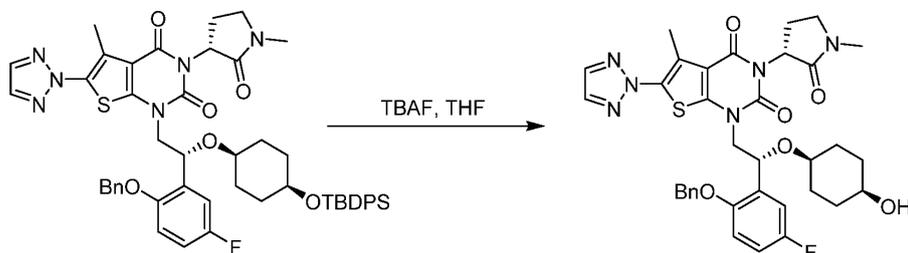
26.4

189.1



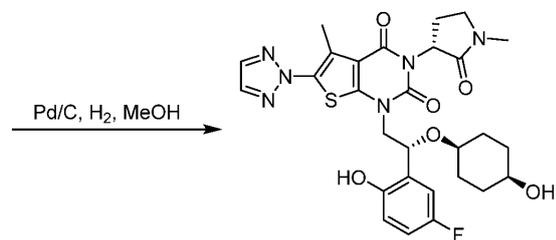
189.2

189.3



189.4

189.5



I-189

[1487]

[1488]

화합물 189.1의 합성. 질소 하의 100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (10 mL) 중 26.4 (1.0 g, 3.01 mmol, 1.00 당량), 4-[(1R)-1-[2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐]-2-히드록시에톡시]시클로헥산-1-온 (1.3 g, 3.63 mmol, 1.20 당량) 및 DIAD (910 mg, 4.50 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (1.58 g, 6.02 mmol, 2.00 당량)을 물/빙조 내에서 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 완결 시에, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 189.1 490 mg (24.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1489]

화합물 189.2의 합성. 질소 하의 25-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (6 mL) 중 189.1 (490 mg, 0.73 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, -78°C에서 교반하면서 L-셀렉트리드 (2.1 mL, 3.00 당량, 1 M)를 적가하였다. 생성된 용액을 -78°C에서 2시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 30 mL의 첨가에 의해 쉐킷하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 20 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 189.2 440 mg (90.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1490]

화합물 189.3의 합성. 질소 하의 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 189.2 (440 mg, 0.65 mmol, 1.00 당량), THF (6.0 mL), 이미다졸 (133 mg, 3.00 당량) 및 TBDPSCI (538 mg, 3.00 당량)을 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 H₂O 2 x 30 mL로 세척하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 20 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 189.3 480 mg

(81.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

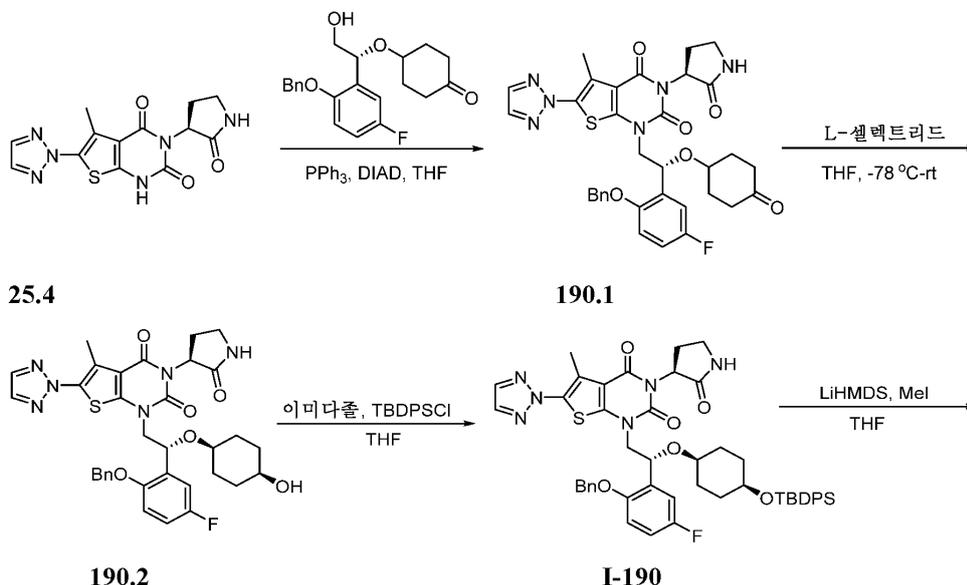
[1491] 화합물 189.4의 합성. 질소 하의 25-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (5 mL) 중 189.3 (480 mg, 0.53 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, 물/빙조 내에서 0°C에서 교반하면서 LiHMDS (0.8 mL, 1.50 당량, 1.0 M)를 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기에 MeI (224 mg, 3.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 NH₄Cl (수성) 30 mL의 첨가에 의해 퀸칭한 다음, EtOAc 2 x 30 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 189.4 500 mg (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1492] 화합물 189.5의 합성. 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 189.4 (500 mg, 0.54 mmol, 1.00 당량), THF (5 mL), TBAF (510 mg, 1.62 mmol, 3.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 H₂O 2 x 30 mL로 세척한 다음, EtOAc 2 x 30 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 189.5 310 mg (83.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1493] 화합물 I-189의 합성. 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 189.5 (310 mg, 0.45 mmol, 1.00 당량), MeOH (5 mL) 및 Pd/C (65 mg)를 넣었다. 현탁액을 H₂ 기체로 퍼징하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-189 132.8 mg (49.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1494] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 599; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10-1.35 (m, 6H), 1.40-1.55 (m, 2H), 2.02-2.33 (m, 2H), 2.56-2.64 (d, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.18-3.20 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 3H), 3.70-4.22 (m, 2H), 4.28-4.31 (t, 1H), 5.19-5.22 (t, 1H), 5.33-5.59 (m, 1H), 6.74-6.82 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 8.18-8.19 (d, 2H), 9.75-9.77 (d, 1H).

[1495] 실시예 190. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-(((1s,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-190의 합성



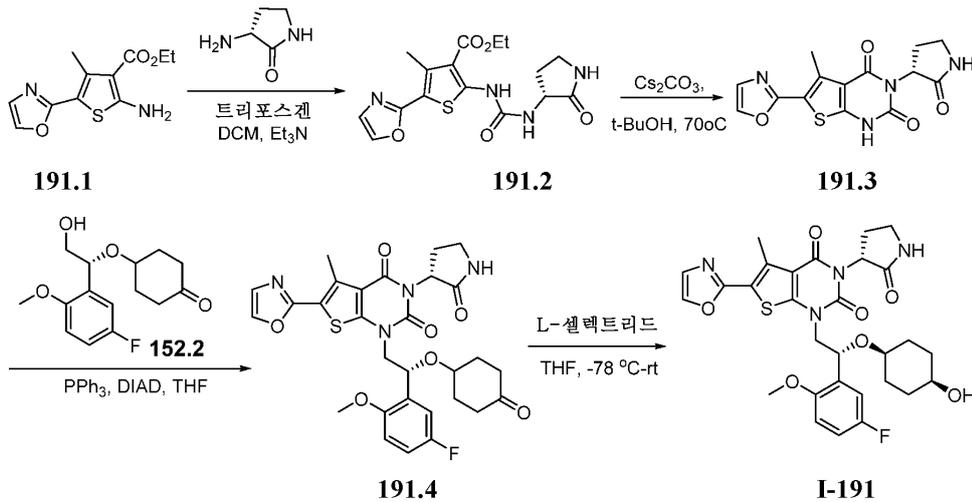
[1496]

[1497] 화합물 I-190을 실시예 189에 기재된 절차를 사용하여 화합물 25.4로부터 제조하였다.

[1498] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 599; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10-1.35 (m, 6H), 1.40-1.57 (m, 2H), 2.20-2.32 (m, 2H), 2.57-2.63 (d, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.19-3.21 (m, 1H), 3.41-3.46 (m, 3H), 3.92-4.32 (m, 3H), 5.14-5.29 (m, 1H), 5.38-5.60 (m, 1H), 6.75-6.83 (m, 1H), 6.92-7.02 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 8.19 (s, 2H), 9.78-9.80 (d, 1H).

[1499] 실시예 191. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(((1s,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)에틸)-5-메틸-6-(옥

사졸-2-일)-3-((R)-2-옥소피롤리딘-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-191의 합성



[1500]

[1501]

화합물 191.2의 합성. 질소 하의 500-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 191.1 (5 g, 19.82 mmol, 1.00 당량), CH₂Cl₂ (150 mL), 트리포스겐 (2.36 g, 0.40 당량)을 넣었다. 이에 이어서, -30°C에서 Et₃N (8 g, 79.06 mmol, 4.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기에 (3R)-3-아미노피롤리딘-2-온 (1.98 g, 19.78 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 150 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 오븐 내에서 감압 하에 건조시켜 191.2 4.0 g (53%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[1502]

화합물 191.3의 합성. 질소 하의 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 191.2 (4 g, 10.57 mmol, 1.00 당량), tert-부탄올 (80 mL), Cs₂CO₃ (10 g, 30.69 mmol, 2.90 당량), 및 물 (1 mL)을 넣었다. 반응물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 용액을 H₂O 50 mL로 희석하고, 용액의 pH 값을 HCl (1.0 M)을 사용하여 7.0으로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 오븐 내에서 감압 하에 건조시켜 191.3 3.35 g (95.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1503]

화합물 191.4의 합성. 질소 하의 50-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (20.0 mL) 중 191.3 (1.73 g, 5.21 mmol, 1.00 당량), 152.2 (1.76 g, 6.23 mmol, 1.20 당량) 및 DIAD (1.58 g, 7.81 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 이에 이어서, PPh₃ (2.73 g, 10.41 mmol, 2.00 당량)을 물/빙조 내에서 0°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 191.4 820 mg (26.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1504]

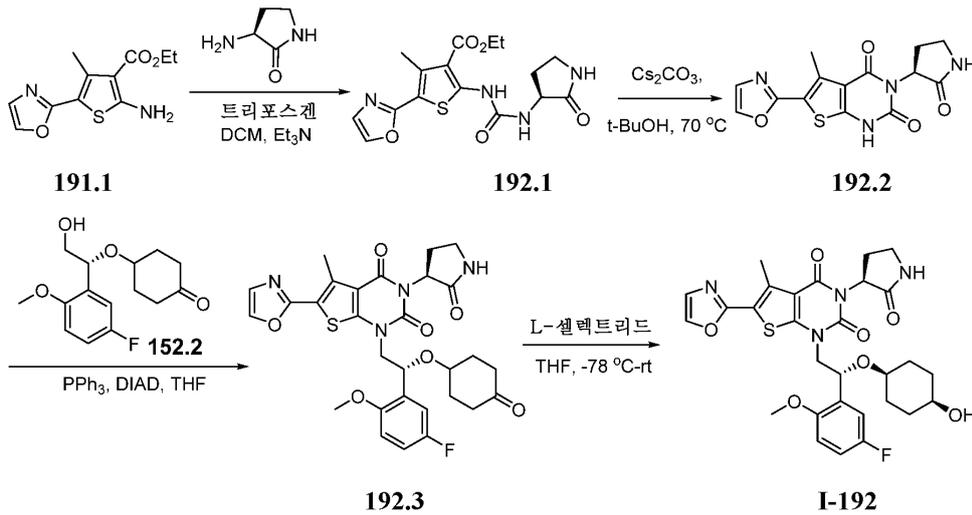
화합물 I-191의 합성. 질소 하의 25-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (8.0 mL) 중 191.4 (820 mg, 1.37 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 이에 이어서, -78°C에서 교반하면서 L-셀렉트리드 (4.1 mL, 3.00 당량, 1 M)를 적가하였다. 반응물을 -78°C에서 2시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 50 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 40 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 I-191 640 mg (78.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1505]

LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ 599; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.14-1.36 (m, 6H), 1.44-1.58 (m, 2H), 2.16-2.37 (m, 2H), 2.76-2.82 (d, 3H), 3.20-3.22 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 3H), 3.77-3.80 (d, 3H), 3.97-4.20 (m, 2H), 4.28-4.31 (m, 1H), 5.22-5.55 (m, 2H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.81-7.91 (d, 1H), 8.22 (s, 1H)

[1506]

실시예 192. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(((1S,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-3-((S)-2-옥소피롤리딘-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-192의 합성



[1507]

[1508]

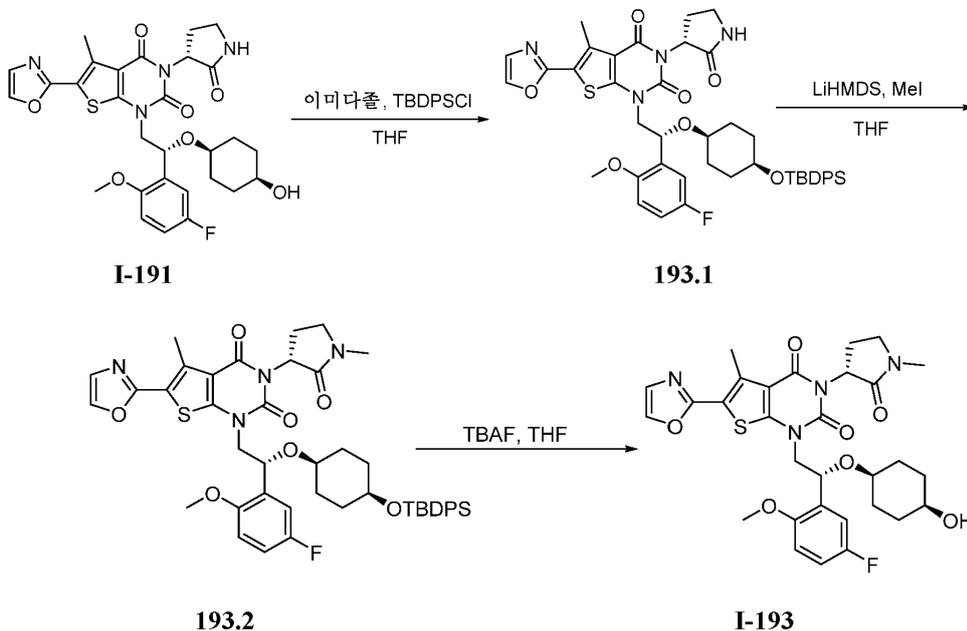
화합물 I-192를 실시예 191에 기재된 절차를 사용하여 191.1 및 3(S)-3-아미노피롤리딘-2-온으로부터 제조하였다.

[1509]

LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ 599; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.23-1.42 (m, 6H), 1.55-1.61 (m, 2H), 2.31-2.37 (m, 2H), 2.76-2.82 (d, 3H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 3H), 3.77-3.82 (d, 3H), 3.98-4.10 (m, 2H), 4.27-4.30 (m, 1H), 5.18-5.53 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.39-7.41 (d, 1H), 7.84-7.85 (d, 1H), 8.23-8.24 (d, 1H).

[1510]

실시예 193. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(((1s,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)에틸)-5-메틸-3-((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(옥사졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-193의 합성



[1511]

[1512]

화합물 193.1의 합성. 질소 하의 8-mL 바이알에, I-191 (540 mg, 0.90 mmol, 1.00 당량), THF (2.5 mL), 이미다졸 (245.2 mg, 4.00 당량) 및 TBDPSCI (743.7 mg, 3.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 H₂O 2 x 30 mL로 세척하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 30 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 193.1 550 mg (73.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1513]

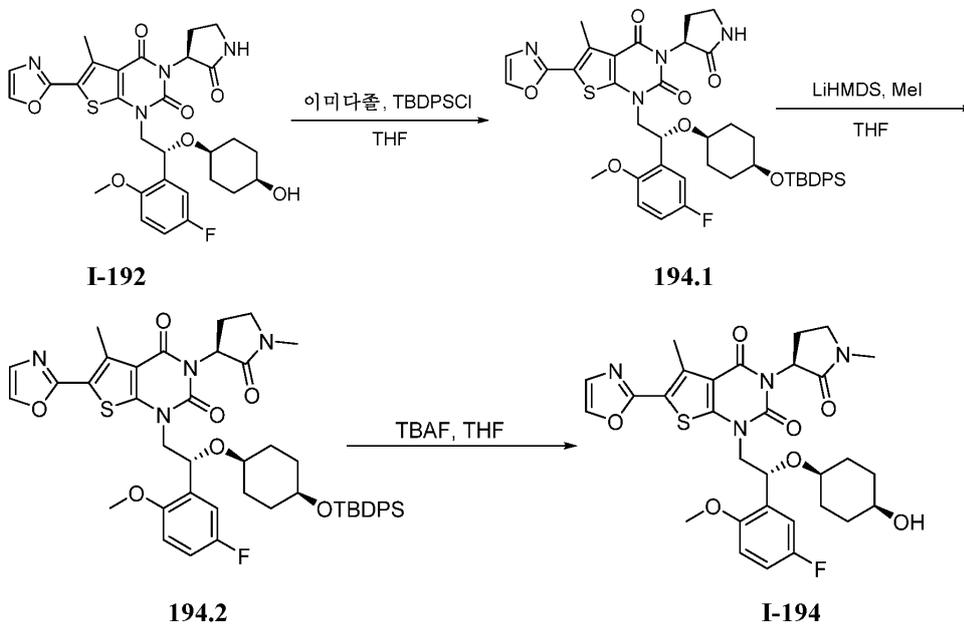
화합물 193.2의 합성. 질소 하의 25-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, THF (5 mL) 중 193.1 (550 mg, 0.66 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이에 이어서, 0°C에서 교반하면서 LiHMDS (0.79 mL, 1.20 당량, 1 M)를 적가하였다.

혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기에 MeI (467.1 mg, 5.00 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (수성) 50 mL의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc 2 x 40 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 193.2 600 mg (조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1514] 화합물 I-193의 합성. 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 193.2 (600 mg, 0.70 mmol, 1.00 당량), THF (6 mL), TBAF (667 mg, 2.12 mmol, 3.00 당량)를 넣었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 H₂O 2 x 40 mL로 세척한 다음, EtOAc 2 x 30 mL로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-193 160.9 mg (37.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1515] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 613; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.14-1.36 (m, 6H), 1.40-1.57 (m, 2H), 2.02-2.41 (m, 2H), 2.75-2.81 (m, 6H), 3.19-3.21 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 3H), 3.76-3.79 (d, 3H), 3.90-4.20 (m, 2H), 4.30-4.32 (m, 1H), 5.19-5.26 (m, 1H), 5.32-5.63 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.40-7.41 (d, 1H), 8.23-8.24 (d, 1H).

[1516] 실시예 194. 1-((R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-(((1s,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)에틸)-5-메틸-3-((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(옥사졸-2-일)티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, I-194의 합성



[1517]

[1518] 화합물 I-194를 실시예 193에 기재된 절차를 사용하여 화합물 I-192로부터 제조하였다.

[1519] LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 613; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.20-1.57 (m, 8H), 2.11-2.29 (m, 2H), 2.74-2.81 (m, 6H), 3.16-3.25 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 3H), 3.79-3.82 (d, 3H), 3.89-4.20 (m, 2H), 4.28-4.32 (m, 1H), 5.14-5.26 (m, 1H), 5.32-5.57 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 1H), 7.09-7.19 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.38-7.41 (d, 1H), 8.22-8.24 (d, 1H)

[1520] 실시예 195

[1521] 시험관내 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC) 억제 검정

[1522] ACC1 또는 ACC2에 대한 본 발명의 화합물의 억제 작용을 결정하기 위해 사용될 수 있는 시험관내 ACC 억제 검정에 대한 예시적인 절차는 하기와 같다. 프로메가(Promega)로부터의 ADP-글로(ADP-Glo)TM 키나제 검정 키트가 사용되었다. ADP-글로TM 키나제 검정은 효소 반응 동안 생산되는 ADP의 양을 정량화함으로써 효소적 활성을 측정하기 위한 발광 ADP 검출 검정이다. 검정은 2 단계로 수행되며; 첫 번째로, 효소 반응 후, 동등 부피의 ADP-글로TM 시약을 첨가하여 반응을 종결시키고, 남아있는 ATP를 고갈시킨다. 두 번째로, 키나제 검출 시약을 첨가하여 ATP를 ADP로 동시에 전환시키고, 루시페라제/루시페린 반응을 사용하여 새로이 합성된 ATP가 측정되도록 한다. ATP의 ADP로의 전환 곡선을 사용함으로써 발광을 ADP 농도와 상호연관시킬 수 있다. 상세한 절차는 하

기와 같다. 시험될 화합물 50 μL (DMSO 중 600 μM)를 384-웰 희석 플레이트에 첨가하였다. 화합물을 11개 웰의 각 행에 대해 DMSO 중 1:3으로 연속 희석하였다. ACC2 작업 용액 0.5 μL 를 384-웰 백색 옵티플레이트 (Optiplate) 검정 플레이트에 첨가하였다. 단계 2로부터의 각 열 내의 희석된 화합물 용액 0.5 μL 를 검정 플레이트에 첨가하였으며, 각 행은 2회 반복을 함유하였다. 마지막 2개 행에 대해, 음성 대조군 (DMSO) 0.5 μL 를 1개 행에 첨가하고, 양성 대조군 (화합물 I-97) 0.5 μL 를 다른 것에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 기질 작업 용액 5 μL 를 각 웰에 첨가하여 반응을 개시하였다. 최종 ACC2 반응 농도는 하기로 이루어졌다: 5 nM ACC2, 20 μM ATP, 20 μM 아세틸-CoA, 12 mM NaHCO_3 , 0.01% 브리즈35(Brij35), 2 mM DTT, 5% DMSO, 시험 화합물 농도: 30 μM , 10 μM , 3.33 μM , 1.11 μM , 0.37 μM , 0.123 μM , 0.0411 μM , 0.0137 μM , 0.00457 μM , 0.00152 μM , 및 0.00051 μM . 플레이트를 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. ADP 글로 시약 10 μL 를 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 40분 동안 인큐베이션하였다. 키나제 검출 시약 20 μL 를 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 40분 동안 인큐베이션한 다음, 상대 광 단위 (RLU)로서의 발광을 퍼킨 엘머(Perkin Elmer) 엔비전(EnVision) 2104 플레이트 판독기 상에서 판독하였다.

[1523] 각각의 농도 뿐만 아니라 양성 및 음성 대조군에 대한 데이터를 평균하고, 표준 편차를 계산하였다. 퍼센트 억제율은 수학적식: $100 \times (\text{평균 음성 대조군} - \text{화합물}) / (\text{평균 음성 대조군} - \text{평균 양성 대조군})$ 에 의해 계산되었다. 각각의 화합물에 대한 IC_{50} 은 비-선형 회귀 방정식: $Y = \text{최저} + (\text{최고} - \text{최저}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{힐}(\text{Hill}))})$ 에 데이터를 피팅함으로써 계산되었으며, 여기서 X는 화합물 농도의 log이고, Y는 퍼센트 억제율이다.

[1524] 시험관내 ACC2 억제 검정의 예시적인 결과는 표 2에 제시되어 있다. 화합물 번호는 표 1에서의 화합물 번호에 상응한다. "AA"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 0.0007-0.002 μM 의 IC_{50} 을 제공하고; "A"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 0.002-0.01 μM 의 IC_{50} 을 제공하고; "B"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 0.01-0.1 μM 의 IC_{50} 을 제공하고; "C"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 0.1-1 μM 의 IC_{50} 을 제공하고; "D"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 >1 μM 의 IC_{50} 을 제공하였다. "NA"는 "검정되지 않음"을 나타낸다.

[1525] 표 2. 시험관내 ACC2 억제 검정의 결과.

화합물	인간 ACC2	진균 ACC2
I-1	A	AA
I-2	B	A
I-3	B	NA
I-4	B	A
I-5	A	AA
I-6	B	NA
I-7	B	NA
I-8	A	AA
I-9	A	AA
I-10	A	AA
I-11	A	A
I-12	A	A
I-13	B	AA
I-14	B	A
I-15	B	B
I-16	C	A
I-17	A	NA
I-18	B	A
I-19	B	NA
I-20	B	AA
I-21	A	AA
I-22	B	AA
I-23	A	AA
I-24	B	AA
I-25	B	A
I-26	A	AA
I-27	B	A
I-28	B	A

[1526]

화합물	인간 ACC2	진균 ACC2
I-29	B	AA
I-30	B	AA
I-31	B	AA
I-32	B	AA
I-33	A	AA
I-34	A	AA
I-35	B	AA
I-36	A	A
I-37	A	AA
I-38	B	AA
I-39	A	AA
I-40	B	AA
I-41	NA	B
I-42	B	A
I-43	NA	B
I-44	B	A
I-45	B	A
I-46	C	B
I-47	C	A
I-48	C	B
I-49	B	AA
I-50	B	A
I-51	B	AA
I-52	B	AA
I-53	B	B
I-54	B	A
I-55	B	AA
I-56	A	AA
I-57	B	AA

[1527]

화합물	인간 ACC2	진균 ACC2
I-58	A	A
I-59	A	AA
I-60	B	AA
I-61	B	AA
I-62	B	AA
I-63	B	A
I-64	B	A
I-65	B	A
I-66	B	A
I-67	B	A
I-68	B	A
I-69	B	A
I-70	B	AA
I-71	A	AA
I-72	A	AA
I-73	B	AA
I-74	B	AA
I-75	B	AA
I-76	B	AA
I-77	A	AA
I-78	B	A
I-79	C	A
I-80	A	AA
I-81	A	AA
I-82	A	AA
I-83	A	AA
I-84	A	AA
I-85	B	AA
I-86	B	AA

[1528]

화합물	인간 ACC2	진균 ACC2
I-87	B	AA
I-88	B	AA
I-89	A	AA
I-90	A	AA
I-91	A	AA
I-92	B	AA
I-93	A	AA
I-94	A	AA
I-95	A	A
I-96	B	A
I-97	B	AA
I-98	B	A
I-99	B	AA
I-100	B	A
I-101	D	B
I-102	D	B
I-103	D	B
I-104	B	AA
I-105	B	A
I-106	B	AA
I-107	A	AA
I-108	A	AA
I-109	A	AA
I-110	B	AA
I-111	A	AA
I-112	D	B
I-113	D	B
I-114	B	A
I-115	B	AA

[1529]

화합물	인간 ACC2	진균 ACC2
I-116	B	AA
I-117	A	AA
I-118	B	A
I-119	B	A
I-120	B	AA
I-121	B	AA
I-122	B	A
I-123	B	AA
I-124	B	A
I-125	B	A
I-126	A	AA
I-127	B	AA
I-128	B	A
I-129	B	AA
I-130	C	A
I-131	B	AA
I-132	B	AA
I-133	B	AA
I-134	C	A
I-135	B	AA
I-136	B	AA
I-137	B	A
I-138	A	A
I-139	A	A
I-140	D	D
I-141	D	D
I-142	A	AA
I-143	A	AA
I-144	D	D

[1530]

화합물	인간 ACC2	진균 ACC2
I-145	D	D
I-146	D	D
I-147	D	D
I-148	D	D
I-149	D	D
I-150	A	AA
I-151	A	AA
I-152	A	A
I-153	A	AA
I-154	A	AA
I-155	A	AA
I-156	D	C
I-157	C	A
I-158	C	A
I-159	D	NA
I-160	B	NA
I-161	D	C
I-162	C	B
I-163	D	C
I-164	B	AA
I-165	B	A
I-166	A	AA
I-167	C	B
I-168	B	A
I-169	B	AA
I-170	B	AA
I-171	B	A
I-172	B	AA
I-173	A	AA

[1531]

화합물	인간 ACC2	진균 ACC2
I-174	A	AA
I-175	B	AA
I-176	B	A
I-177	B	A
I-178	B	AA
I-179	B	A
I-180	C	B
I-181	A	AA
I-182	B	AA
I-183	A	AA
I-184	A	AA
I-185	A	AA
I-186	A	AA
I-187	A	AA
I-188	A	AA
I-189	A	AA
I-190	B	AA
I-191	AA	AA
I-192	A	AA
I-193	A	AA
I-194	A	AA

[1532]

[1533] 실시예 196

[1534] 열 이동 검정

[1535] 본 발명의 화합물을, 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Vedadi et al. "Chemical screening methods to identify ligands that promote protein stability, protein crystallization, and structure determination." PNAS (2006) vol. 103, 43, 15835-15840]에 의해 기재된 것들과 실질적으로 유사한 방법을 사용하여 열 이동 검정으로 평가하였다.

[1536] 실시예 197

[1537] [¹⁴C] 아세테이트 혼입 검정

[1538] 본 발명의 화합물을 [¹⁴C] 아세테이트 혼입 검정으로 평가하였다. 동위원소 표지된 아세테이트의 지방산에의 혼입을 측정하는 검정에 대한 예시적인 절차는 하기와 같다. HepG2 세포를, 10% FBS를 포함하는 2mM l-글루타민, 페니실린 G (100 단위/mL), 스트렙토마이신 100 µg/mL이 보충된 DMEM을 함유하는 T-75 플라스크 내에서 유지하고, 5% CO₂ 하에 37°C에서 가습 인큐베이터 내에서 인큐베이션하였다. 세포에게 2-3일마다 공급하였다. 제1일에, 세포를, 성장 배지를 사용하여 1.2 X 10⁵ 개 세포/mL/웰의 밀도로 24 웰 플레이트에 시딩하였다. 제3일에, 배지를 10% FBS를 함유하는 새로운 배지로 교체하였다. 제4일에, 배지를 시험 화합물을 함유하는 새로운 배지 0.5 ml (DMSO 중; 최종 [DMSO]는 0.5%였음)로 교체하고, 세포를 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트의 1개 카피에, [¹⁴C] 아세테이트 (56 mCi/mmol; 1 mCi/ml; 피코엘머) 4 µl를 첨가하고, 세포를 37°C, 5% CO₂에서 5시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트의 제2 카피에, 쿨드 아세테이트 4 µl를 첨가하고, 세포를 37°C, 5% CO₂에서 5시간 동안 인큐베이션하였다. 상기 플레이트를 단백질 농도 측정에 사용하였다. 배지를 제거하고, 15 ml 원심분리 튜브 (BD, 팔콘(Falcon)/352096)에 넣었다. 세포를 PBS 1 mL로 행군 다음, 흡인하였으며, 행군 및 흡인 단계를 반복하였다. 0.1N NaOH 0.5 ml를 각 웰에 첨가하고, 실온에서 정치시켜 세포 단층을

용해시켰다. 남아있는 세포 현탁액을 배지를 사용하여 모았다. 단백질 결정 플레이트의 경우에는, 단백질 결정을 위해 분취물 (25 ul)을 제거하였다. EtOH 1.0 mL 및 50% KOH 0.17 mL를, 배지 및 세포 현탁액을 함유하는 튜브에 첨가하였다. 세포를 90°C에서 1시간 동안 인큐베이션한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 튜브당 석유 에테르 5 ml를 첨가하고, 격렬히 진탕하고, 1000 rpm에서 5분 동안 원심분리하고, 석유 에테르 층 500 uL를 마이크로베타(Microbeta) 판독을 위한 튜브로 옮긴 다음, 아쿠아솔(Aquasol)-2 2 ml를 각 튜브에 첨가하고, 튜브를 진탕하고, 마이크로베타 액체 섬광 계수기 (피킨 엘머)를 사용하여 계수하였다.

[1539] 남아있는 석유 에테르 층을 폐기하고, 수성 상을 지방산 추출을 위해 보존하였다. 1 미만의 pH를 보장하기 위해 1 또는 2개의 추출물의 pH를 확인하면서, 진한 HCl 1 ml를 사용하여 수성 상을 산성화시켰다. 튜브당 석유 에테르 5 ml를 첨가하고, 격렬히 진탕하고, 1000 rpm에서 5분 동안 원심분리하고, 석유 에테르 층 4 ml를 새로운 유리 튜브 (10*18 mm)로 옮겼다. 튜브당 석유 에테르 5 ml를 첨가하고, 격렬히 진탕하고, 1000 rpm에서 5분 동안 원심분리하고, 석유 에테르 층 5 ml를 유리 튜브로 옮기고, 추출을 다시 반복하였다. 석유 에테르 추출물을 모으고, 밤새 증발 건조시켰다. 제5일에, 석유 에테르 분획으로부터의 잔류물을 담체로서 리놀레산 200 ug을 함유하는 클로로포름-헥산 (1:1) 120 uL 중에 재현탁시켰다. 상기 물질 5 uL를 실리카 겔 시트에 스폿팅하고, 플레이트를 헵탄-디에틸 에테르-아세트산 (90:30:1)을 용리액으로서 사용하여 전개시켰다. 지방산 밴드를 아이오딘 증기로 가시화하고, 상응하는 밴드를 섬광 바이알에 잘라 넣었다. 아쿠아솔-2 2 ml를 각 바이알에 첨가하고, 바이알을 진탕하고, 섬광 계수기 상에서 계수하였다.

[1540] 실시예 198

[1541] 본 발명의 화합물을 항진균 활성 검정으로 평가하였다. 항진균제 화합물에 대한 다양한 칸디다 종의 감수성을 측정하는 검정에 대한 예시적인 절차는 하기와 같다. 시험될 화합물 (플루코나졸 및 암포테리신 B 포함)을 DMSO 중에 용해시켜 1 mg/mL의 농도를 갖는 용액을 수득하였다. 이들 원액을 0.22 um 나일론 시린지 필터를 사용하여 멸균 여과한 다음, 멸균수로 희석하여 128 µg/mL의 최종 농도를 달성하였다.

[1542] 모든 종을 새로이 제조된 사보우라우드(Sabouraud) 텍스트로스 한천 (BD, 디프코(Difco)) 상에 직접 플레이팅함으로써 동결된 원액으로부터 성장시키고, 주위 공기 하에 35°C에서 24시간 동안 밤새 인큐베이션하였다. 멸균 염수로 적신 멸균 면봉을 사용하여 밤샘 배양물로부터 개별 콜로니를 채취함으로써 RPMI 1640 + MOPS (론자 (Lonza), 바이오휘태커(Biowhittaker)) 중에서 직접 현탁액을 제조하였다. 현탁액의 농도를 미리 결정된 표준 곡선을 사용하여 결정하였다. 이어서, 이들 현탁액을 5×10^3 CFU/ml로 희석하여, CLSI 가이드라인 (M27-A3, Vol.28 No.14)에 따라 마이크로타이터 플레이트에 첨가했을 때 2.5×10^3 CFU/ml의 최종 농도가 달성되었다.

[1543] 브로쓰 마이크로타이터 MIC 웰린지 플레이트를 CLSI 가이드라인 (M27-A3, Vol. 28 No. 14)에 따라 제조하였다. 원래의 CLSI 가이드라인은 48시간 인큐베이션 후 칸디다 MIC를 판독하는 것에 집중되었다. 단지 24시간 후의 판독이 환자 관리의 명백한 이점을 제공하기 때문에, QC 단계는 24시간에서 모든 약물에 대해 확립되고 있다. 24시간에서의 암포테리신 B에 대한 해석적 브레이크포인트는 공지되어 있지 않지만, 현행 플루코나졸 해석적 브레이크포인트는 48시간 판독에 기초하는 것으로 언급되고 있다. 시험 화합물에 대한 MIC 브레이크포인트는 48시간에 기록되고, 소라펜에 대해서는 24시간 시점이 추가되었다. 모든 MIC 결정은 항생제 웰린지 웰에서 관측된 성장을, 성장 대조군의 것과 시각적으로 비교함으로써 달성되었다. 희석 체계 중 성장을 나타내지 않는 (또는 완전 억제를 나타내는) 관측된 첫 번째 웰이 MIC로서 기록되었다.

[1544] 항진균 활성 검정의 결과는 표 3에 제시되어 있다. "AA"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 0.075-0.24 µg/mL의 MIC를 제공하고; "A"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 0.25-1.0 µg/mL의 MIC를 제공하고; "B"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 1.1-2.0 µg/mL의 MIC를 제공하고; "C"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 2.1-4.0 µg/mL의 MIC를 제공하고; "D"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 > 4.1 µg/mL의 MIC를 제공하였다.

[1545] 표 3. 항진균 활성 검정 결과

화합물 번호	칸디다 종 (MIC, ug/mL, 3회 반복)		
	씨. 알비칸스 ATCC 90028	씨. 크루세이 ATCC 6258	씨. 파라프실로시스 ATCC 22019
I-1	C	C	C
I-2	C	C	C
I-3	C	C	C
I-4	C	C	C
I-5	C	C	C
I-6	C	C	C
I-7	C	B	C
I-10		A	A
I-12	A	A	A
I-13	C	C	C
I-15	C	C	C
I-16	C	C	C
I-17	C	C	C
I-18	C	C	C
I-19	C	C	C
I-20	C	C	C
I-21	A	A	B
I-22	A	A	A
I-23	A	A	A
I-24	A	A	A
I-25			
I-26			
I-27	C	C	C

[1546]

화합물 번호	칸디다 종 (MIC, ug/mL, 3회 반복)		
	씨. 알비칸스 ATCC 90028	씨. 크루세이 ATCC 6258	씨. 파라프실로시스 ATCC 22019
I-28	C	C	C
I-29	C	C	C
I-30	C	C	C
I-31	C	C	C
I-32	C	C	C
I-33	C	B	C
I-34	A	A	A
I-35	C	C	C
I-36	A	A	A
I-37	A	A	A
I-38	C	C	C
I-39	A	A	A
I-40	B	B	A
I-41	C	C	C
I-42	C	C	C
I-43	C	C	C
I-44	C	C	C
I-45	C	C	C
I-46	C	C	C
I-47	C	C	C
I-48	C	C	C
I-49	B	C	C
I-50	C	C	C
I-51	B	C	C
I-52	C	B	C

[1547]

화합물 번호	칸디다 종 (MIC, ug/mL, 3회 반복)		
	씨. 알비칸스 ATCC 90028	씨. 크루세이 ATCC 6258	씨. 파라프실로시스 ATCC 22019
I-53	C	C	C
I-54	C	C	C
I-55	C	C	C
I-56	C	C	C
I-57	B	B	C
I-58	C	C	C
I-59	B	A	C
I-60			
I-61	C	C	C
I-62	C	C	C
I-63	C	C	C
I-64	C	C	C
I-65	C	C	C
I-66	C	C	C
I-67	C	C	C
I-68	C	C	C
I-69	C	C	C
I-70	C	C	C
I-71	C	C	C
I-72	C	C	C
I-73	C	C	C
I-74			
I-75	C	C	C
I-76			
I-77			

[1548]

화합물 번호	칸디다 종 (MIC, ug/mL, 3회 반복)		
	씨. 알비칸스 ATCC 90028	씨. 크루세이 ATCC 6258	씨. 파라프실로시스 ATCC 22019
I-78	C	C	C
I-79	B	B	A
I-80	C	C	C
I-81			
I-82	C	C	C
I-83	C	C	C
I-84	C	C	C
I-85	C	C	C
I-86	C	C	C
I-87	C	C	C
I-88	C	C	C
I-89	C	C	C
I-90	C	C	C
I-91	C	C	C
I-92	C	C	C
I-93	C	C	C
I-94	C	C	C
I-95	C	C	C
I-96	C	C	C
I-97	C	C	C
I-98	C	C	C
I-99	C	C	C
I-100	C	C	C
I-101	C	C	C
I-102	C	C	C

[1549]

화합물 번호	칸디다 종 (MIC, ug/mL, 3회 반복)		
	씨. 알비칸스 ATCC 90028	씨. 크루세이 ATCC 6258	씨. 파라프실로시스 ATCC 22019
I-103	C	C	C
I-104	C	C	C
I-105	C	C	C
I-106	C	C	C
I-107			
I-108	C	C	C
I-109	C	C	C
I-110	C	C	C
I-111	C	C	C
I-112	C	C	C
I-113	C	C	C
I-114	C	C	C
I-115	C	C	C
I-116	C	C	C
I-117	C	C	C
I-118	C	C	C
I-119	C	C	C
I-120	C	C	C
I-121	C	C	C
I-122	C	C	C
I-123	C	C	C
I-124	C	C	C
I-125	C	C	C
I-126	C	A	C
I-127	C	C	C

[1550]

화합물 번호	칸디다 종 (MIC, ug/mL, 3회 반복)		
	씨. 알비칸스 ATCC 90028	씨. 크루세이 ATCC 6258	씨. 파라프실로시스 ATCC 22019
I-128	C	C	C
I-129	C	C	C
I-130	C	C	C
I-131	C	C	C
I-132	C	C	C
I-133	C	C	C
I-134	C	C	C
I-135	C	C	C
I-136	C	C	C
I-137	C	C	C
I-138	A	A	C
I-139	C	B	B
I-140			
I-141			
I-142	C	C	C
I-143	C	C	C
I-144			
I-145			
I-146			
I-147			
I-148			
I-149			
I-150	A	AA	A
I-151	A	AA	A
I-152	A	A	A

[1551]

화합물 번호	칸디다 종 (MIC, ug/mL, 3회 반복)		
	씨. 알비칸스 ATCC 90028	씨. 크루세이 ATCC 6258	씨. 파라프실로시스 ATCC 22019
I-153	AA	A	A
I-154	C	A	C
I-155	C	C	C
I-156	C	C	C
I-157	C	C	C
I-158	C	C	C
I-159	C	C	C
I-160	C	C	C
I-161	C	C	C
I-162	C	C	C
I-163	C	C	C
I-164	C	B	C
I-165	C	C	C
I-166			
I-167	C	C	C
I-168	C	C	C
I-169	C	C	C
I-170	C	C	C
I-171	C	C	C
I-172	C	C	C
I-173	C	C	C
I-174	A	A	B
I-175	C	C	C
I-176	C	C	C
I-177	C	C	C

[1552]

화합물 번호	칸디다 종 (MIC, ug/mL, 3회 반복)		
	씨. 알비칸스 ATCC 90028	씨. 크루세이 ATCC 6258	씨. 파라프실로시스 ATCC 22019
I-178			
I-179	C	C	C
I-180	C	C	C
I-181	A	B	B
I-182	C	C	C
I-183	A	A	B
I-184	C	C	C
I-185			
I-186	C	C	C
I-187	C	C	C
I-188	A	A	B
I-189	C	C	C
I-190	C	C	C
I-191			
I-192			
I-193			
I-194			

[1553]

[1554]

실시예 199

[1555]

본 발명의 화합물을, 진균 병원체, 예컨대 보트리티스 시네레아 (Bc), 콜레토티리쿰 그라미니콜라 (Cg), 디플로디아 마이디스 (Dm), 푸사리움 모닐리포르메 (Fm), 푸사리움 비르굴리포르메 (Fv), 피토포토라 카프시시 (Pc), 리족토니아 솔라니 (Rs), 및 세프토리아 트리티시 (St)의 성장을 방제하는 능력을 결정하기 위해 성장 억제 검정으로 평가하였다.

[1556]

시험될 화합물을 DMSO 중에 2.5 mg/ml로 용해시켜 화합물 원액 ("원액")을 제조하였다. 원액을 96-웰 원액 플레이트에서 5배 희석에 의해 DMSO로 희석하고, 시험관내에서 50, 10, 및 2 ppm 또는 2, 0.4, 및 0.08 ppm의 최종 농도의 2개 세트를 획득하였다. 5배 희석한 후 다양한 농도의 소라펜 (2, 0.4, 및 0.08 ppm), 메탈락실 (1.1, 0.22, 및 0.04 ppm), 및 메트코나졸 (2, 0.4, 및 0.08 ppm 또는 0.2, 0.04, 및 0.008 ppm)을 사용하여, 양성 대조군의 세트를 또한 제조하였다. 각 플레이트 상의 음성 대조군은 2% DMSO, 물, 및 블랭크 (배지 + 2% DMSO)를 포함하였다.

[1557]

진균 포자를 보트리티스 시네레아 (Bc), 콜레토티리쿰 그라미니콜라 (Cg), 디플로디아 마이디스 (Dm), 푸사리움 모닐리포르메 (Fm), 푸사리움 비르굴리포르메 (Fv), 피토포토라 카프시시 (Pc), 및 세프토리아 트리티시 (St)의 사전에 계대배양된 플레이트로부터 단리하였다. 단리된 포자를 17% V8 액체 배지를 사용하여 개별 농도로 희석하였다. 리족토니아 솔라니 (Rs) 및 피티움 이레굴라레에 대해서는, 포자 대신에 1.5 mm 균사체 플러그를 사용하고, 희석을 위해 1/4 감자 텍스트로스 브로쓰 (PDB)를 사용하였다. 포자 농도 및 플러그 크기는 각 병원체에 대해 48시간에서 생성된 성장 곡선에 기초하였다.

[1558]

제2 96-웰 플레이트에서, 포자 또는 균사체 플러그, 배지, 희석된 화합물 용액, 및 대조군을 조합하였다. 화합물을 첨가했을 때, 각 웰 내 화합물의 진성 최종 농도를 OD600 판독에 의해 측정하였으며, 이를 웰에서 발생했을 수 있는 임의의 화합물 침전에 대해 조정하였다. 플레이트 판독을 24 및 48시간 둘 다에서 반복하였다. 블랭크 음성 대조군을 배경 차감으로서 사용하였다. 침전에 대해 조사하고 효능을 확인하기 위해, 추가의 시각적 평가를 24 및 48시간 둘 다에서 수행하였다. 48시간에서의 화합물의 시각적 및 OD600 등급을 2% DMSO 음성 대

조건과 비교하고, 이들 값에 기초하여 병원체 성장 억제 퍼센트를 결정하였다.

[1559] 성장 억제 검정의 결과는 표 4에 제시되어 있다. "AA"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 진균 병원체의 90% 억제 시에 0.08 ppm의 화합물 농도를 제공하고; "A"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 진균 병원체의 90% 억제 시에 0.4 ppm의 화합물 농도를 제공하고; "B"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 진균 병원체의 90% 억제 시에 2.0 ppm의 화합물 농도를 제공하고; "C"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 진균 병원체의 90% 억제 시에 10.0 ppm의 화합물 농도를 제공하고; "D"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 진균 병원체의 90% 억제 시에 > 50 ppm의 화합물 농도를 제공하였다.

[1560] 표 4. 예시적인 항진균 활성 검정 결과

화합물	90% 억제 시의 농도							
	Bc	Cg	Dm	Fm	Fv	Pc	Rs	St
I-25	D	D	D	C	D	D	D	D
I-26	C	D	D	B	C	D	D	D
I-27	B	D	D	B	C	D	D	D
I-28	B	D	D	B	D	D	C	D
I-29	C	D	D	C	D	D	D	D
I-30	C	D	D	D	D	D	D	D
I-31	C	D	D	B	B	D	D	D
I-32	C	D	D	B	D	D	D	D
I-41	D	D	D	D	D	D	D	D
I-42	D	D	D	D	D	D	D	D
I-43	D	D	D	D	D	D	D	D
I-44	D	D	D	C	D	D	D	D
I-45	D	D	D	D	D	D	D	D
I-46	D	D	D	D	D	D	D	D
I-47	D	D	D	D	D	D	D	D
I-48	D	D	D	D	D	D	D	D
I-70	B	C	D	B	B	D	C	D
I-71	B	C	D	B	B	D	B	D
I-72	D	C	C	B	B	D	B	D
I-73	C	B	B	B	B	D	B	D
I-74	B	C	C	B	B	D	B	D
I-75	B	C	C	B	C	D	B	D
I-78	B	D	C	B	D	D	D	D
I-79	D	D	C	C	D	D	D	D
I-80	B	D	D	B	C	D	C	D
I-81	B	C	C	B	B	C	C	D

[1561]

I-82	B	C	C	B	B	D	B	D
I-83	B	B	C	B	C	D	B	D
I-84	B	B	C	B	B	D	B	D
I-85	B	B	B	B	B	D	B	D
I-106	B	D	D	B	C	D	B	D
I-107	B	C	C	B	B	D	B	D
I-108	A	C	C	AA	B	D	B	D
I-109	A	B	B	A	B	D	B	D
I-110	B	C	D	B	C	D	B	D
I-111	B	C	C	B	C	D	B	D
I-164	B	C	D	A	B	D	A	D
I-166	B	C	C	B	C	D	B	D
I-178	D	C	D	C	D	D	B	D

[1562]

[1563]

Bc = 보트리티스 시네레아; Cg = 콜레토티리쿰 그라미니폴라; Dm = 디플로디아 마이디스; Fm = 푸사리움 모닐리포르메; Fv = 푸사리움 비르굴리포르메; Pc = 피토프토라 카프시시; Rs = 리족토니아 솔라니; St = 세프트로리아

[1564]

실시예 200

[1565]

본 발명의 화합물을 보리 흰가루병을 방제하는 능력을 결정하기 위해 잎 보호 시험으로 평가하였다. 식물 (호르데움 불가레 재배품종 페리(*Hordeum vulgare* cv. Perry))을 비료로 개질된 메트로믹스(Metromix) 200 배지를 함유하는 2-인치 사각 포트에서 6일 동안 성장시켰다. 번식을 위해, 식물을 성장 챔버 내에서 20 내지 21°C, 16시간 명주기, 400 uM의 광, 70% 습도의 조건 하에, 필요에 따라 지하관개하면서 유지하였다. 블루메리아 그라미니스 분화형 호르데이(*Blumeria graminis f. sp. hordei*)의 병원체를 접종한 후, 식물을 20 내지 22°C, 70% 상대 습도, 및 200 uM의 광의 조건 하에 유지하여 감염 및 질병 발생을 용이하게 하였다.

[1566]

식재하고 나서 6일 후 (제1 본엽이 완전히 펼쳐졌음)에, 시험 화합물을 5% 아세톤 및 0.005% 트윈 80 계면활성제의 용액 중에 용해시켰다. 아토마이저를 사용하여, 용액을 잎의 양측 상에 완전히 습윤될 때까지 적용하였다. 잎에 적용된 화합물의 양은 전형적으로 200, 100, 50, 10, 또는 2 ppm이었지만, 이는 변경될 수 있다.

[1567]

처리하고 나서 24시간 후에, 식물을 냉각기 챔버로 이동시키고, 잘 콜로니화된 비처리 스탁 식물을 처리된 식물 위에서 흔들으로써 접종하였다. 이는 포자의 침강 클라우드가 생성되고 균일한 감염이 유발되도록 하였다.

[1568]

효능을 7일 후에 흰곰팡이의 콜로니화 및 성장에 대해 잎을 검사함으로써 평가하였다. 표 5는 50 ppm 또는 10 ppm의 화합물 농도에서의 보리 흰가루병 방제의 결과를 열거하고 있다. "AA"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 보리 흰가루병을 > 85% 방제하는 화합물을 제공하고; "A"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 보리 흰가루병을 70% 내지 84% 방제하는 화합물을 제공하고; "B"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 보리 흰가루병을 50 내지 69% 방제하는 화합물을 제공하고; "C"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 보리 흰가루병을 25 내지 49% 방제하는 화합물을 제공하고; "D"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 보리 흰가루병을 < 25% 방제하는 화합물을 제공하였다.

[1569] 표 5: 50 ppm 또는 10 ppm에서의 화합물과 보리 흰가루병 방제

화합물	화합물 농도	
	50 ppm	10 ppm
I-25	B	D
I-26	A	D
I-27	B	D
I-28	AA	A
I-29	A	C
I-30	B	D
I-31	A	B
I-32	A	C
I-41	C	D
I-42	C	D
I-43	A	D
I-44	A	D
I-45	B	D
I-46	B	D
I-47	B	D
I-48	B	C
I-70	B	D
I-71	B	D
I-72	C	D
I-73	B	D
I-74	A	D
I-75	B	D
I-78	C	
I-79	B	
I-80	C	D
I-81	C	D

[1570]

화합물	화합물 농도	
	50 ppm	10 ppm
I-82	C	D
I-83	A	D
I-84	B	D
I-85	A	C
I-106	C	D
I-107	B	C
I-108		AA
I-109		A
I-110	B	D
I-111	B	C
I-164		B
I-166		B
I-178	C	D

[1571]

[1572] 실시예 201

[1573] 본 발명의 화합물을 또한, 마이크로믹스(Micromyx)에 의해 수행되는 칸디다 글라브라타(*Candida glabrata*), 칸디다 트로피칼리스(*Candida tropicalis*), 및 아스페르길루스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*)에 대해 시험 관내 항진균 검정으로 검정하였으며, 그의 대표적인 절차는 하기와 같다.

[1574] 시험 유기체는 아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (ATCC)으로부터 입수된 참조 균주였다. 수령했을 때, 단리물을 사보우라우드 텍스트로스 한천 (SDA) 상에 스트리킹하였다. 콜로니를 이들 플레이트로부터 수확하고, 동결보호제를 함유하는 사보우라우드 텍스트로스 브로쓰 (메릴랜드주 스팅크 소재의 벡톤 디킨슨(Becton Dickinson)) 중에서 세포 현탁액을 제조하였다. 이어서, 분취물을 -80°C에서 동결시켰다. 검정 전에, 해당 세선에 시험될 모든 효모 단리물의 동결된 중균을 해동시키고, 단리를 위해 SDA 상에 스트리킹하고, 35°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 모든 진균 단리물을 사전에 SDA 상에 스트리킹하고, 포자 형성이 발생할 때까지 35°C에서 인큐베이션하고, 이어서 멸균 0.85% 염수 중에서 포자를 수확하고, 계수하였다. 포자 제제를 4°C에서 저장하였다.

[1575] 효모 및 진균 단리물을 0.165 M MOPS (카탈로그 번호 475898; 로트 번호 D00165859; 캘리포니아주 라 졸라 소재의 칼바이오켄(CalBiochem))로 완충된 RPMI 배지 (카탈로그 번호 SH30011.04; 로트 번호 AYB60287A; 유타주 로간 소재의 하이클론 랩스(HyClone Labs)) 중에서 시험하였다. 배지의 pH를 1 N NaOH를 사용하여 7.0으로 조정하고, 0.2 µm PES 필터를 사용하여 멸균 여과하고, 사용될 때까지 4°C에서 저장하였다. 모든 상기 배지를 임상 실험실 표준 협회로부터의 가이드라인 (CLSI; 2-4)에 따라 제조 및 저장하였다.

[1576] 브로쓰 마이크로희석 검정 방법은 본질적으로 CLSI에 의해 기재된 절차 (2-4)에 따랐으며, 연속 희석 및 액체 이송을 수행하기 위해 자동화된 액체 핸들러를 사용하였다. 자동화된 액체 핸들러는 멀티드롭(Multidrop) 384 (핀란드 헬싱키 소재의 랩시스템즈(Labsystems)) 및 바이오맥(Biomek) 2000 (캘리포니아주 풀러톤 소재의 벡만 쿨터(Beckman Coulter))을 포함하였다. 표준 96-웰 마이크로희석 플레이트 (코스타(Costar) 3795) 내 제2-12열의 웰에 교정 희석제 150 µl를 채웠다. 이들은 '모 플레이트'가 될 것이며, 이로부터 '딸' 또는 시험 플레이트가 제조될 것이다. 약물 (40X 시험 플레이트 내 원하는 최고 농도에서, 300 µL)을 모 플레이트의 제1열의 적절한 웰에 분배하였다. 바이오맥 2000을 사용하여 "모 플레이트"의 제11열에 걸쳐 연속 2배 희석물을 제조하였다. 제12열의 웰은 약물을 함유하지 않았으며, 유기체 성장 대조군 웰이었다. 멀티드롭 384를 사용하여 딸 플레이트에 웰 당 185 µL의 적절한 시험 배지를 로딩하였다. 단일 단계에서 모 플레이트의 각 웰로부터 정확한 딸 플레이트의 상응하는 웰로 5 µL의 약물 용액을 이동시키는 바이오맥 FX를 사용하여, 딸 플레이트를 제조하였다.

[1577] 각 유기체의 표준화된 접종물을 CLSI 방법 (2-4)에 따라 제조하였다. 효모 단리물에 대해, 콜로니를 1차 플레

이트로부터 뽑고, 현탁액을 0.5 맥파랜드(McFarland) 탁도 표준과 동등하도록 제조하였다. 이어서, 현탁액을 RPMI 1640 배지 중에 1:100 희석하여, 시험 웰당 0.5-2.5 x 10³ CFU/mL의 최종 접종물 농도를 생성시켰다. 진균 단리물에 대해, 포자 현탁액을 희석하여 0.2 - 2.5 x 10⁴ CFU/mL의 최종 접종물 농도를 달성하였다. 표준화된 접종물 현탁액을 길이 분할된 멸균 저장소 (베크만 쿨터)의 격실로 옮기고, 바이오맥 2000을 사용하여 모든 플레이트에 접종하였다. 딸 플레이트를 역 배향으로 바이오맥 2000 상에 놓아서, 플레이트에 낮은 약물 농도로부터 높은 약물 농도까지 접종되도록 하였다. 바이오맥 2000은 추가의 1:20 희석을 위해 표준화된 접종물 10 µL를 적절한 딸 플레이트의 각 웰에 전달하였다. 따라서, 딸 플레이트의 웰은 궁극적으로 적절한 배지 185 µL, 약물 용액 5 µL, 및 접종물 10 µL를 함유하였다. 시험 웰 내 DMSO의 최종 농도는 (용매로서 사용되는 경우에) 2.5%였다.

[1578] 플레이트를 3개 높이로 적층하고, 상단 플레이트 상에 뚜껑을 덮고, 플라스틱 백에 넣고, 35°C에서 모든 효모 단리물에 대해서는 대략 24-48시간 및 모든 진균 단리물에 대해서는 48시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 플레이트 뷰어를 사용하여 하단에서 관찰하였다. 비접종 용해도 대조군 플레이트를 약물 침전의 증거에 대해 관찰하였다. 유기체의 가시적 성장이 억제된 경우에, MIC를 판독하였다. 성장 대조군 웰에서 나타난 균사 성장에 비해 작은 원형 압축 균사 형태로 성장이 이동한 경우에, 최소 유효 농도 값 (MEC)을 각 진균 단리물에 대해 판독하였다. MEC를 에키노칸딘에 대해 판독하였으며, 사상 진균은 이들이 새로운 시험 작용제와 관련되어 있을 수 있기 때문에 본 연구 내에서 공급되었다.

[1579] 씨. 글라브라타, 씨. 트로피칼리스, 및 에이. 푸미가투스에 대한 시험관내 항진균 검정으로부터의 결과는 하기 표 6에 도시되어 있다. "AA"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 0.08-0.24 µg/mL의 MIC를 제공하고; "A"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 0.25-1.0 µg/mL의 MIC를 제공하고; "B"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 1.1-2.0 µg/mL의 MIC를 제공하고; "C"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 2.1-4.0 µg/mL의 MIC를 제공하고; "D"로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 > 4.1 µg/mL의 MIC를 제공하고.

[1580] 표 6. 예시적인 항진균 (씨. 글라브라타, 씨. 트로피칼리스, 에이. 푸미가투스) 활성 검정 결과

화합물 번호	씨. 글라브라타 0635 ATCC 90030	씨. 트로피칼리스 0636 ATCC 90874	에이. 푸미가투스 5280 ATCC MYA-3626	에이. 푸미가투스 6781 ATCC MYA-4609
I-11	D	A	A	A
I-12	D	A	A	A
I-34	D	A	B	B
I-36	D	A	A	A
I-37	D	A	B	B
I-39	D	A	B	B

[1581]
[1582] 실시예 202

[1583] 본 발명의 화합물을 또한, 문헌 [Beckers et al. "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectively in Cancer Cells" Cancer Res. (2007) 67, 8180-8187]에 의해 기재된 바와 같은 암 세포 생존을 검정으로 검정하였다. 억제제 화합물의 투여 후 생존하는 암 세포의 백분율을 측정하는 검정에 대한 예시적인 절차는 하기와 같다.

[1584] 6 cm 접시당 4 x 10⁵개로 플레이팅된 LNCaP (전립선암 세포주) 세포를 37°C에서 인큐베이션하고, 다음 날에 이들을 증가하는 농도의 억제제 화합물로 처리하고, 인큐베이션하였다. 트리판 블루 염색을 사용하여, 생존 세포, 및 사멸 세포의 백분율을 제0일로부터 5일 동안 매일 계수 및 계산하였다.

[1585] 실시예 203

- [1586] 본 발명의 화합물을 또한, 문헌 [Harwood et al. "Isozyme-nonspecific N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals" *Journal of Biological Chemistry* (2008) 278, 37099-37111]에 기재된 바와 같은 생체내 지방산 합성 연구로 검증하였다. 래트 간 조직에 혼입된 방사성 [C^{14}]-아세테이트의 양을 측정하는 검증에 대한 예시적인 절차는 하기와 같다.
- [1587] 음식물 및 물이 자유롭게 제공된 동물을 0.5% 메틸셀룰로스 (비히클)를 함유하는 수용액 또는 0.5% 메틸셀룰로스 플러스 시험 화합물을 함유하는 수용액을 부피 1.0 mL/200g 체중 (래트)으로 경구로 치료하였다. 화합물을 투여하고 나서 1 내지 4시간 후에, 동물에게 [C^{14}]-아세테이트 (64 uCi/mL; 56 uCi/mL) 0.5 mL의 복강내 주사를 제공하였다. 방사성표지된 아세테이트를 투여하고 나서 1시간 후에, 동물을 CO_2 질식에 의해 희생시키고, 2개의 0.75 g 간 절편을 떼어내고, 2.5M NaOH 1.5 mL 중에서 70°C에서 120분 동안 비누화시켰다. 비누화시킨 후, 무수 에탄올 2.5 mL를 각 샘플에 첨가하고, 용액을 혼합하고, 밤새 정치되도록 하였다. 이어서, 석유 에테르 (4.8 mL)를 각 샘플에 첨가하고, 혼합물을 먼저 2분 동안 격렬히 진탕한 다음, 벤치탑 소르발(Sorvall)에서 1000 x g에서 5분 동안 원심분리하였다. 비-비누화성 지질을 함유하는 생성된 석유 에테르 층을 제거하고, 폐기하였다. 남아있는 수성 층을 12M HCl을 첨가하여 pH < 2로 산성화시키고, 석유 에테르 4.8 mL로 2회 추출하였다. 모든 유기 분획을 액체 섬광 바이알로 옮기고, 질소 하에 건조시키고, 아쿠아솔 액체 섬광 유체 7 mL 중에 용해시키고, 베크만 6500 액체 섬광 계수기를 사용하여 방사능을 평가하였다. 결과를 조직 밀리그램당 분당 붕괴수 (DPM)로서 기록하였다.
- [1588] 실시예 204
- [1589] 본 발명의 화합물을 또한, 문헌 [Harwood et al. "Isozyme-nonspecific N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals" *Journal of Biological Chemistry* (2008) 278, 37099-37111]에 기재된 바와 같은 호흡 지수 측정 검증으로 검증하였다. 래트에서의 이산화탄소 생산 대 산소 소비의 비를 측정하는 검증에 대한 예시적인 절차는 하기와 같다.
- [1590] 실험 전 2일 동안 사료를 공급하거나, 금식시키거나, 또는 금식시키고 수크로스 고함유 식이를 제공한 표준 실험실 조건 하에 수송된 수컷 스프라그-돌리 래트 (350-400 g)를 그의 홈 케이지로부터 꺼내고, 칭량하고, 열량계의 밀봉된 챔버 (43 " 43 " 10 cm)에 넣었다 (챔버당 1마리의 래트). 챔버를 활동 모니터에 배치하였다. 열량계를 각 사용 전에 보정하고, 공기 유량을 1.6 리터/분으로 조정하고, 시스템 적응 및 샘플링 시점을 각각 60 및 15초로 설정하였다. 기준선 산소 소비, CO_2 생산 및 보행 활동을 치료 전 최대 3시간 동안 10분마다 측정하였다. 기준선 데이터를 수집한 후, 챔버를 열고, 래트에게 수성 0.5% 메틸셀룰로스 용액 (비히클 대조군) 또는 시험 화합물을 함유하는 수성 0.5% 메틸셀룰로스 용액의 1.0-ml 경구 볼루스를 제공한 다음, 옥시맥스 (Oxymax) 챔버로 복귀시켰다. 측정은 투여 후 추가로 3-6시간 동안 30분마다 이루어졌다. 섭취 비히클 대조군을 사용하여, 비히클 투여에 의해 및 실험 과정 동안의 RQ 측정에서의 드리프트 (있다면)에 의해 유발된 효과를 평가하였다. 밤새 금식시킨 비히클 치료 대조군을 사용하여 최대 잠재적 RQ 감소를 결정하였다. 결과를 시간 경과에 따른 그의 절대 RQ 값 (\pm SEM)으로서 플롯팅하였다.
- [1591] 실시예 205
- [1592] 본 발명의 화합물을 또한, 문헌 [van Engeland et al. "A novel assay to measure loss of plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture" *Cytometry* (1996) 24 (2), 131-139]에 의해 기재된 절차에 기초하여 아이오딘화프로피듐 (PI) 세포 사멸 검증으로 검증하였다. 약물 적용 후 무손상 유사분열 세포의 수를 측정하는 검증에 대한 예시적인 절차는 하기와 같다.
- [1593] 간세포성 암종 세포 (예컨대 HepG2 또는 Hep3B)를 24-웰 플레이트에서 배양 배지 0.5 ml 중 1.106개/ml의 밀도로 시딩하고, 세포가 부착되는 시간을 허용하도록 3시간 동안 접종하였다. 처리 후 120시간 동안, 세포를 실험 화합물, 1 uM 독소루비신 (1,2) 또는 비히클 (DMSO) 대조군으로 처리하였다: a. 제1 배양물 상청액을 2mL 폴리프로필렌 튜브로 제거하고, 얼음 상에 놓고; b. 이어서, 웰을 0.5mL PBS로 세척하고, 세척 부피를 배양물 상청액 (부유 세포)을 함유하는 2mL 튜브로 옮겼다. 세포를 얼음 상에서 유지하였다. 아큐타제 200 uL를 5분 동안

웰에 첨가함으로써 수확을 달성하였다. 이어서, 아큐타제를 300 uL 배지로 불활성화시켰다. 혼합물을 상하로 피펫팅하고, 트립신처리된 세포를 웰로부터 부유 세포 (총 부피: 1.5mL)를 포함하는 2mL 튜브로 옮겼다. 세포를 얼음 상에서 유지하였다. 세포를 4°C에서 0.6 rcf에서 10분 동안 회전시켰다. 원심분리 후, 배지를 흡인하고, 세포를 약 15초 동안 펄스로 불텍싱함으로써 배지 500 uL 중에 재현탁시켰다. 세포를 얼음 상에서 유지하였다.

[1594] 세포 계수를 위해, 세포 20 uL를 15초 동안 펄스로 불텍싱한 후, 플레이트에 첨가하고, 플레이트를 얼음 상에서 유지하였다. 이어서, 20 uL 트리판 블루를 계수 직전에 첨가하였다. 세포를 TC10 바이오라드(Biorad) 세포 계수기를 사용하여 계수하였다. 세포를 4°C에서 0.6 rcf에서 10분 동안 회전시켰다. 배지를 조심스럽게 흡인하고, 세포를 불텍싱함으로써 아넥신 결합 완충제 1X 500 uL 중에 재현탁시켰다. 이어서, 세포 현탁액을 5 ml FACS 튜브로 옮기고, 아이오딘화프로피듐 5 uL를 첨가하였다. 세포를 완만하게 혼합하고, 암실 내에서 실온에서 15분 동안 인큐베이션하였다.

[1595] 유동 세포측정 분석을 위해, 비염색/비처리 샘플을 각 시점에서 음성 대조군으로서 사용하고, 독소루비신 처리된 샘플을 각 시점에 양성 대조군으로서 사용하였다. 팩스칸(FACScan) 유동 세포측정기를 사용하고, FL2-A 히스토그램을 플로우조(FlowJo) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[1596] 실시예 206

[1597] 본 발명의 화합물을 또한, 고지방 식이 유발 비만 (DIO) 연구로 검정하였다. 검정을 위한 대표적인 프로토콜은 하기와 같다.

[1598] 본 발명의 화합물은 항비만제, 인슐린 감작제, 고인슐린혈증-역전제 및 간 지방증-역전제로서의 임상 용도에 용이하게 적합화된다. 이러한 활성은 포유동물에서 시험 화합물이 없는 대조군 비히클에 대해 상대적으로, 체중 및 체지방 백분율을 감소시키고, 혈장 인슐린 수준을 감소시키고, 경구 글루코스 켈린지에 반응하는 혈장 인슐린 및 글루코스 수준의 상승을 둔화시키고/거나 그의 감소를 가속화시키고, 간 지질 함량을 감소시키는 시험 화합물의 양을 평가함으로써 결정되었다. 시험 화합물 투여 전 3-8주 동안 및 투여 도중에, 스프라그 돌리 래트에게 수크로스 고함유 식이 (예를 들어 AIN76A 설치류 식이; 리서치 다이어츠 인크.(Research diets Inc.) Cat #10001) 또는 지방 고함유 식이 (예를 들어 리서치 다이어츠 인크. Cat #12451) 중 어느 하나의 사료를 공급하였다.

[1599] 본 발명의 화합물의 항비만, 인슐린 감작, 고인슐린혈증-역전 및 간 지방증-역전 잠재력은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 표준 절차에 기초하는 방법을 사용하여 다양한 지질 및 탄수화물 대사 파라미터에 대한 개질을 평가함으로써 입증된다. 예를 들어, 고지방 또는 고수크로스 식이 중 어느 하나의 사료를 자유롭게 공급하고 나서 3-8주 후에, 상기 식이가 계속 제공받은 동물을, Q.D., B.I.D 또는 T.I.D. 투여 요법을 사용하여 물 또는 염수, 또는 0.5% 메틸셀룰로스를 함유하는 물 또는 염수 중 경구 위관영양에 의해 투여된 시험 화합물로 1-8주 동안 치료하였다. 연구 동안 다양한 시점에 및 희생 (CO₂ 질식에 의함) 시에, 마취되지 않은 래트의 꼬리 정맥 또는 희생 시 동물의 대정맥으로부터의 혈액을 헤파린 또는 EDTA 함유 원심 분리용 튜브 내에 수집하여 혈장을 제조하였다. 콜레스테롤 및 트리글리세리드, 글루코스, 인슐린, 렙틴, 아디포넥틴, 케톤체, 유리 지방산, 및 글리세롤을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 항비만, 인슐린 감작, 고인슐린혈증-역전 및 간 지방증-반전 작용과 일치하게 변경되는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 지질 및 탄수화물 대사 파라미터의 혈장 수준을, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 측정하였다.

[1600] 본 발명의 화합물의 항비만 잠재력은 또한 체중의 감소, 체지방 백분율 (예를 들어 이중-에너지 X선 흡수측정법 (DEXA) 분석에 의해 측정됨)의 감소, 및 혈장 렙틴 수준의 감소를 유발하는 그의 잠재력을 평가함으로써 입증될 수 있다. 본 발명의 화합물의 항비만 및 간 지방증-역전 잠재력은 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 추출 및 정량화 절차를 사용하여, 간에서 트리글리세리드의 농도를 감소시키는 그의 잠재력을 평가함으로써 입증될 수 있다. 본 발명의 화합물의 인슐린 감작 및 고인슐린혈증-역전 잠재력은 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 절차를 사용하여, 경구 글루코스 켈린지에 반응하는 혈장 인슐린 및 글루코스 수준의 상승을 둔화시키고/거나 그의 감소를 가속화시키는 그의 잠재력을 평가함으로써 입증될 수 있다.

[1601] 본 발명자들은 본 발명의 다수의 실시양태를 기재하였지만, 본 발명자들의 기초적인 예는 본 발명의 화합물 및 방법을 이용하는 다른 실시양태를 제공하기 위해 변경될 수 있음이 명백하다. 따라서, 본 발명의 범주는 예로서 제시된 구체적 실시양태에 의해서가 아니라 첨부된 청구범위에 의해 정의되어야 하는 것으로 인지될 것이다.